

# ОПУХОЛИ РОТОГЛОТКИ: ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ, ПРЕДОПУХОЛЕВЫЕ СОСТОЯНИЯ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ.

Бибиков П.А.– врач радиационный онколог

01.12.2023

# АКТУАЛЬНОСТЬ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- ▶ Рак органов головы и шеи является шестой наиболее распространённой локализацией рака у мужчин и восьмой у женщин во всём мире.
- ▶ В Республике Беларусь злокачественные заболевания головы и шеи у взрослого населения составляют 4,7%.
- ▶ Рак ротоглотки, как и полости рта у мужчин диагностируется в 2-4 раза чаще чем у женщин. В последние десятилетия соотношение мужчины/женщины уменьшилось. Существует мнение, что дефицит эстрогена помимо других факторов может влиять на развитие рака данной локализации у женщин. Отмечено, что ранняя менопауза и гистерэктомия могут обуславливать более высокие показатели рака полости рта, ротоглотки у молодых женщин.
- ▶ Вероятность развития рака ротоглотки увеличивается с возрастом, особенно после 35 лет. На возраст моложе 40 лет приходится 4-6% случаев данного рака. В РБ по данным канцер-регистра в 2017г. рак орофарингеальной зоны чаще встречается в возрасте 55-70лет.

# АКТУАЛЬНОСТЬ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- ▶ Рак данной локализации в 2017г. Занял 5 место в структуре онкозаболеваемости мужского населения РБ. По приросту онкозаболеваемости населения Беларуси за 10 лет (2007-2017г.г.) вышел на 2 место после рака предстательной железы, увеличившись на 56,6%.
- ▶ Несмотря на то, что локализация является визуальной, при установлении диагноза в большинстве случаев выявляются местнораспространённые формы (III-IVст). Выживаемость пациентов с такими стадиями очень низкие. Так в 2017г. 5-летняя выживаемость даже при I-II стадиях составила -54,1%, а при III-IV стадиях – соответственно 32,4 и 15,4%.

# ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

- ▶ Рак ротоглотки тесно связан с факторами внешней среды, образом жизни, факторами внутренней среды человека.
- ▶ Курение и жевание табака, наса (смесь табака, золы, извести, растительных масел) являются ведущей причиной преждевременной смерти во всём мире. По данным ВОЗ в 2000г. от болезней, связанных с табаком умерло 4,9 млн.человек и этот показатель постоянно растёт.
- ▶ Табачный дым содержит более 70 канцерогенных продуктов горения. Риск заболеть раком у курящего человека повышается в 10 раз чем у некурящего. А с увеличением интенсивности и стажа курения, началом курения в более молодом возрасте это риск возрастает ещё больше.
- ▶ При жевании табака или закладывании за губу и щёку наса происходит постоянный непосредственный контакт его канцерогенных веществ со слизистой оболочкой , приводящий со временем к новообразованиям.

# ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

- ▶ Международным консорциум по эпидемиологии рака ОГШ пришёл к выводу, что прекращение курения в течение 1-4 лет снижает риск развития рака ОГШ по сравнению с продолжающими курить лицами, но только через 20 лет после этого.
- ▶ Крайне важно прекратить курение после лечения рака, поскольку продолжение курения в этом случае увеличивает риск возникновения второго рака связанного с табаком в 4 раза.
- ▶ Чрезмерное употребление алкоголя является доказанным фактором риска возникновения рака ОГШ. В организме алкоголь окисляется алкогольдегидрогеназой до канцерогена ацетальдегида. Другие канцерогены, такие как N-нитрозодиметиламин, ароматические полициклические углеводороды встречаются в разных видах виски и пива. 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. За счёт гепатотоксического действия алкоголя происходит снижение эффективности ферментных систем и недостаточной детоксикации канцерогенов, попадающих в организм.

# ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

- ▶ При потреблении табака совместно с алкоголем риск развития рака полости рта и ротоглотки 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 ОГС только через 20 лет.
- ▶ Жевание бетеля и орехов ареки также один из факторов риска развития рака. Бетельная жевательная смесь содержит листья бетеля, орех ареки и известь, а также может входить табак, другие вещества и специи.
- ▶ Листья бетеля содержат высокую концентрацию фенольных соединений, которые являются слабыми канцерогенами. Наиболее опасными являются орехи ареки, которые содержат 6 родственников алколоидов, при жевании которые переходят в производные нитрозаминов, обладающих сильными канцерогенными свойствами.

## ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

- ▶ В настоящее время имеются веские доказательства того, что папилломовирусная инфекция вызывает рак ротоглотки у молодых людей.
- ▶ 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). Также существует мнение, что некоторые типы вируса герпеса, например ВПЧ-1 (вирус простого герпеса) или ВПЧ-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 -18, предотвращает более 90% случаев ВПЧ ассоциированного рака ротоглотки в течение 4 последующих лет.
- ▶ Считается, что в ближайшие годы будет продолжаться значительное увеличение заболеваемости ВПЧ-положительным раком ротоглотки, что основано в основном с изменением формы половых отношений.

# ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

- ▶ Термическое повреждение в результате постоянного употребления горячей пищи и напитков, приводит к хроническим ожогам, на фоне которых может развиваться рак.
- ▶ В процессе производства человек также сталкивается с различными химическими раздражителями. Продукты перегонки нефти, соли тяжёлых металлов, формальдегид, никель, асбест и др. С химическими канцерогенами человек контактирует и в быту (пряности и специи, кислоты и щёлочи и др.).
- ▶ Диета и плохое питание по степени канцерогенности уступает только табаку. Низкий уровень употребления овощей и фруктов, и наоборот, высокий мяса, наряду со злоупотреблением табаком и алкоголем вызывают более чем 20-кратный риск развития рака ротоглотки.
- ▶ Антиоксидантная активность витаминов А, С, Е, группы В, фолиевая к-та, селен, флавоноиды, препятствуют развитию большинства эпителиальных форм рака и предопухолевых заболеваний. В настоящее время отмечается интерес к защитным эффектам чая, особенно зелёного, который содержит в большом количестве полифенолы. Это мощные антиоксиданты, способные противодействовать возникновению и дальнейшему развитию рака.



# ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

- ▶ Некоторые микроорганизмы также признаны этиологическим фактором развития лейкоплакии и рака. Сифилитические, туберкулёзные, дрожжеподобные грибковые повреждения слизистой связывают с повышенным риском злокачественной трансформации.
- ▶ Развитие первично-множественных злокачественных опухолей связано с имеющимися факторами риска-длительным воздействием канцерогенов, снижением иммунной защиты организма, негативным влиянием неправильного образа жизни, проведением специального лечения первой опухоли этой зоны, так как ЛТ может вызвать развитие радиоиндуцируемого рака в поле облучения.
- ▶ Курение и употребление алкоголя после лечения тесно связано с развитием второй первичной опухоли.
- ▶ Риск возникновения второго первичного новообразования у пациентов, пролеченных по поводу плоскоклеточного рака ротоглотки, ассоциированного с ВПЧ, значительно меньше, чем при раке, связанном с табаком и алкоголем.

# ПРЕДОПУХОЛОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

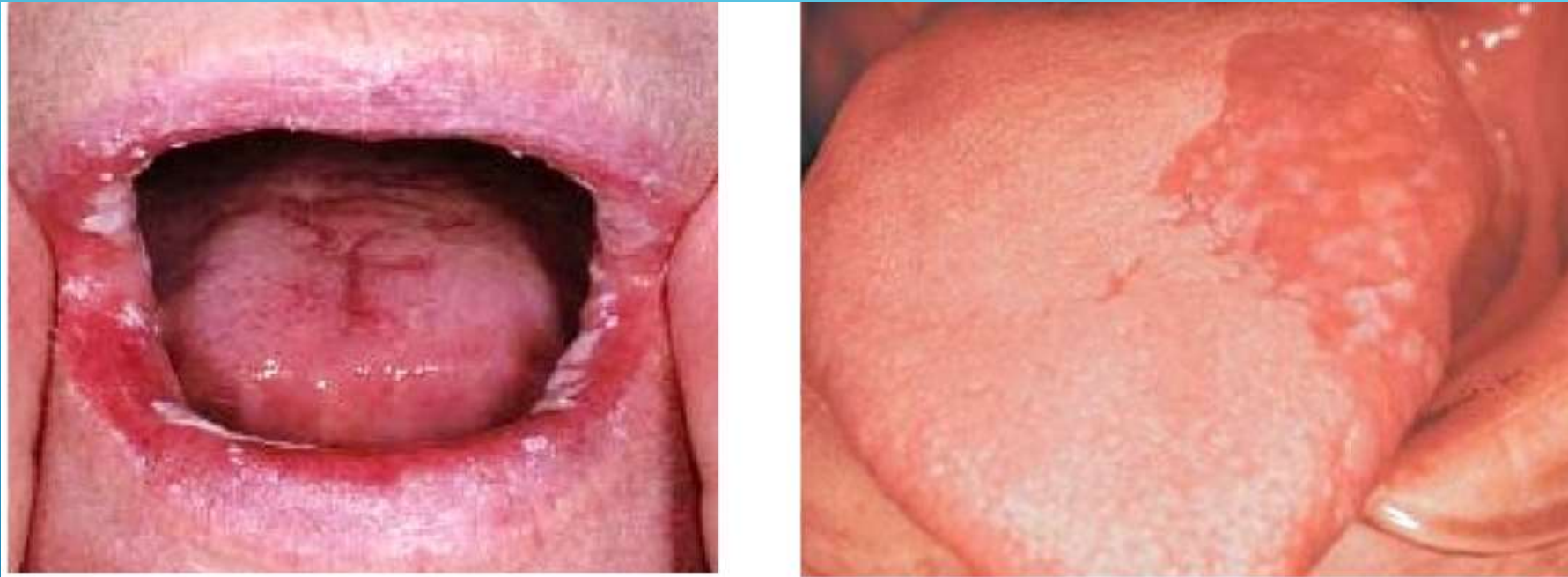
- ▶ Термин «предраковые заболевания», или «предрак», впервые применил профессор В. Дюбрей (W. Dubreuilh) в 1896 г. на международном конгрессе врачей-дерматологов в Лондоне. Причинами развития предраковых состояний являются канцерогенные факторы, описанные выше. Термин «предрак» был официально принят ВОЗ в 1965 г., а в 1978 г. Комитет по профилактике рака подчеркнул необходимость постоянного совершенствования и углубления представлений о предраковых поражениях и состояниях.
- ▶ Все предраковые заболевания решено подразделять на облигатный и факультативный предрак.
- ▶ Облигатный предрак обусловлен, как правило, врожденными или генетическими факторами и практически всегда перерождается в злокачественную опухоль.
- ▶ Факультативный предрак трансформируется в злокачественную опухоль с вероятностью от 15 до 30%.

# ОБЛИГАТНЫЙ ПРЕДРАК

- ▶ **Болезнь Боуэна** (плоскоклеточный рак in situ, внутриэпидермальный рак) появляется чаще на слизистой оболочке мягкого нёба, языка, язычка и нёбных дужек в виде эритем, папул и эрозий у пожилых людей, при длительном воздействии химических веществ или хронической механической травме, а также при наличии ВПЧ, особенно 16-го типа (могут встречаться 18, 34 и 35-й типы). Вначале очаги поражения проявляются небольшим красноватым пятном или незначительно инфильтрированной бляшкой округлой, овальной или неправильной формы с резко ограниченными и неровными краями. Пятнисто-узелковые поражения имеют выраженную пигментацию, влажную гладкую или бархатистую поверхность с мелкими сосочковыми разрастаниями или папилломатозный вид. Как правило, постепенно несколько небольших по размеру поражений сливаются в один очаг. Это может сопровождаться зудом, незначительным шелушением, а иногда и кровоточивостью. При длительном течении выявляется легкая атрофия слизистой оболочки, и тогда очаг кажется слегка западающим, втянутым. Иногда поверхность очага местами эрозируется. Лечение хирургическое, при невозможности – близкофокусная рентгенотерапия. Профилактика: отказ от курения, устранение травматизации слизистой полости рта, исключение раздражающей пищи и алкоголя, протезирование однородным металлом.
- ▶ **Эритроплакия** (болезнь Кейра, рак in situ, внутриэпителиальный рак) - пятно или бляшка мягкой консистенции с бархатистым оттенком ярко-красного или насыщенного вишневого цвета с четкими границами, диаметром до 2 см, сопровождается жжением и сухостью слизистой оболочки в участке поражения. При малигнизации эритроплакии появляются глубокие язвы, инфильтраты у основания изъязвлений, ощутимые при пальпации. Затем появляются увеличенные уплотненные и безболезненные регионарные лимфатические узлы. Эритроплакия обычно локализуется на нижнечелюстной переходной складке преддверия рта, на языке, на слизистой оболочке ротоглотки и в области дна полости рта. Считается, что эритроплакия полости рта является одной из форм болезни Боуэна и гистологически характеризуется как дисплазия эпителия с высокой склонностью к злокачественной трансформации. Лечение хирургическое: удаление очага в пределах здоровой ткани, лазерная коагуляция, фотодинамическая терапия с нанесением 5% крема имиквимода или 5%-аминолевулиновой кислоты.



БОЛЕЗНЬ БОУЭНА (ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ  
РАК IN SITU, ВНУТРИЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ  
РАК)



БОЛЕЗНЬ КЕЙРА (ЭРИТРОПЛАКИЯ,  
ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК IN SITU,  
ВНУТРИЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ РАК)

## ФАКУЛЬТАТИВНЫЙ ПРЕДРАК

- ▶ **Лейкоплакия** (белая бляшка) - это хроническое воспаление слизистой оболочки, сопровождающееся значительным ороговением. Проявляется в виде уплотнения или белого пятна (бляшки) с белым налетом. Иногда пациенты отмечают в зоне образования жжение, зуд или чувство стянутости. Наиболее опасные для перерождения в рак - веррукозная и эрозивно-язвенная формы лейкоплакии.
- ▶ Веррукозная лейкоплакия клинически проявляется образованием бородавчатой и бляшковидной форм. Бородавчатая форма: плотные, бугристые или бородавчатые образования серовато-белого цвета, сильно выделяющиеся и возвышающиеся над слизистой оболочкой на 2-3 мм; бляшковидная форма: гладкие, резко очерченные бляшки белого или желтоватого цвета, умеренно возвышающиеся над слизистой оболочкой. Эрозивная форма образуется при осложнении веррукозной и плоской лейкоплакии. Пациенты часто жалуются на болезненные ощущения во рту, особенно при приеме пищи или при любом внешнем воздействии каких-либо раздражителей. При осмотре выявляются язвы, трещины и эрозии на месте предшествующих форм лейкоплакии. Термин «лейкоплакия», как и «эритроплакия», не отражает гистологических особенностей поражения и может проявляться от простого гиперкератоза, дисплазии и рака *in situ* до инвазивного рака.
- ▶ Еще одной разновидностью лейкоплакии является **лейкоплакия курильщиков Таппейнера**, проявляющаяся очагами гиперкератоза в области твердого и мягкого нёба, реже на краях десен. Слизистая оболочка этих зон приобретает характерный бурый или серый оттенок, становится складчатой. В этих зонах происходит закупорка протоков слюнных желез, вследствие чего в эпителии образуются узелковые образования красного цвета. На участках лейкоплакии они выглядят как красные точки. Эта форма заболевания отличается легкой обратимостью патологического процесса при отказе от курения.

# ФАКУЛЬТАТИВНЫЙ ПРЕДРАК

Лечение лейкоплакии, как и большинства факультативных предраков губ и слизистой оболочки полости рта, сводится в неспецифическим мероприятиям:

- ▶ 1. Санация полости рта.
- ▶ 2. Отказ от курения.
- ▶ 3. Лечение желудочно-кишечной патологии.
- ▶ 4. Витамины группы В.
- ▶ 5. Курс аевита (внутримышечно по 1 мл через день).
- ▶ Для лучшей эпителизации при эрозивной форме лейкоплакии эрозий аппликации витамина А и кортикостероидные мази. Очаги веррукозной и эрозивной лейкоплакии иссекают с обязательным гистологическим исследованием.
- ▶ Возможна криодеструкция.



ПЛОСКАЯ ЛЕЙКОПЛАКИЯ





ВЕРРУКОЗНАЯ ЛЕЙКОПЛАКИЯ



ЭРОЗИВНАЯ ЛЕЙКОПЛАКИЯ



ЛЕЙКОПЛАКИИ ТАППЕЙНЕРА

# ФАКУЛЬТАТИВНЫЙ ПРЕДРАК

- ▶ **Папиллома** - доброкачественная эпителиальная опухоль, состоящая из сосочковых разрастаний соединительной ткани, снаружи покрытых многослойным плоским эпителием. Проявляется в виде разрастания размерами от 1 до 20 мм на ножке или на широком основании в виде полушаровидного узелка. Поверхность опухоли шероховатая (мелкозернистая, бородавчатая, складчатая) или гладкая, имеет белесоватую окраску или цвет слизистой оболочки. При малигнизации папиллома уплотняется, усиливаются процессы ороговения, расширяется и уплотняется ножка и основание, появляется болезненность. Излюбленная локализация - слизистая оболочка твердого и мягкого неба. **Папилломатоз** - множественные папилломы слизистой оболочки в виде плотных разрастаний типа цветной капусты с белесоватой мелкобугристой поверхностью. Лечение: хирургическое.
- ▶ **Красный плоский лишай** развивается на слизистых оболочках щек (по линии смыкания зубов и в области последних моляров), языка, неба, десен. Клинически выявляются мелкие, величиной с булавочную головку, округлой или полигональной формы серовато-белые узелки (папулы), которые, сливаясь, образуют нежный сетчатый рисунок (вид кружева или листьев папоротника). Гиперкератотическая форма характеризуется слиянием папул в крупные бляшки, усилением картины гиперкератоза. Бляшки имеют четкие границы, покрыты роговыми массами и значительно возвышаются над непораженной слизистой оболочкой. Иногда высыпания располагаются на гиперемированной, отечной, кровоточащей слизистой оболочке щек, ретромоллярного пространства, языка. При эрозивно-язвенной форме на фоне типичных для красного плоского лишая элементов появляются эрозии, реже язвы неправильной формы и полигональных очертаний. Эрозии покрыты фибринозным налетом с подлежащими грануляциями, очень болезненны, легко кровоточат. В окружении долго существующих эрозий и язв определяется четкая демаркационная линия с выраженными признаками кератинизации. Высыпания красного плоского лишая на слизистой оболочке рта обычно не сопровождаются какими-либо ощущениями. Лишь при выраженных экссудативных явлениях возникают жжение и боль. Гистологически гиперкератотическая форма красного плоского лишая выражается гиперкератозом. При эрозивно-язвенной форме определяется картина неспецифического воспалительного процесса. Лечение: местно аппликации ГКС мазей.



# ПАПИЛЛОМА И ПАПИЛЛОМАТОЗ



КРАСНЫЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ

# ФАКУЛЬТАТИВНЫЙ ПРЕДРАК

- ▶ **Эрозивно-язвенные и гиперкератотические формы красной волчанки.** Наиболее часто поражения хронической дискоидной красной волчанкой локализуются на слизистой оболочке щек, реже на языке, нёбе, деснах. Клинически проявляются в виде выступающих очагов застойной гиперемии с гиперкератозом с атрофированной центральной частью. Бляшки иногда содержат вкрапления точечных белых пятен. Периферическая часть имеет неровные края и состоит из чередующихся красных и белых кератотических линий до 1 см, отходящих в радиальном направлении. При воспалении и травматизации очагов красной волчанку возникает эрозивно-язвенная форма с образованием в центре болезненной эрозии или язвы. Больные предъявляют жалобы на жжение и боль, особенно при приеме пищи. Гистологически в эпителии определяются паракератоз и гиперкератоз, акантоз, нечеткость базальной мембраны в строме имеется лимфоидно-плазмноклеточный инфильтрат, характерно разрушение коллагеновых и эластических волокон. Лечение: синтетические антималярийные препараты (хлорохин-дифосфат, делагил) в комбинации с небольшими дозами кортикостероидов и витаминами группы В, никотиновой кислотой.
- ▶ **Постлучевой стоматит** относится к поздним лучевым осложнениям. Клинические проявления: слизистая оболочка сухая, атрофичная, с участками гиперкератоза, иногда с бородавчатыми разрастаниями, легко травмируется. При этом на ней появляются кровоточащие эрозии и язвы с выраженным болевым синдромом. Образовавшиеся язвы имеют подрытые края с дном грязно-серого цвета без инфильтрации основания, при пальпации резко болезненны. Больные жалуются на сухость во рту, затрудненный прием сухой пищи, снижение или извращение вкусовой чувствительности, трудности при артикуляции. Гистологически определяются акантоз и атрофия эпителия. Подлежащая строма отечна, инфильтрирована клеточными элементами. Имеет место облитерация сосудов.

# ФАКУЛЬТАТИВНЫЙ ПРЕДРАК

## Профилактика лучевых стоматитов:

- ▶ Санация полости рта, удаление зубного камня, лечение кариозных зубов, удаление корней, металлические коронки сохраняются, но они в процессе лечения прикрываются капями.
- ▶ Полоскание полости рта антисептическими и растворами антимикробных препаратов (хлоргексидин, повидон-йод, нистатин, полимиксин Е, томбрамицин и др.)
- ▶ Полоскание отварами ромашки, шалфея, зверобоя, 5% р-рой ДМСО, 3% р-ром борной к-ты 15-20 раз в день.
- ▶ При наличии болевого с-ма полоскание полости рта 0,5-2% р-ром новокаина, 2% масляным р-ром анестезина.
- ▶ Орошение слизистой р-ром вит. В12
- ▶ Средства влияющие на процессы обмена в-в: пиридоксина гидрохлорид, тиамин хлорид, аскорбиновая к-та, поливитамины, антиоксидантный комплекс.
- ▶ Аппаратная физиотерапия: магнитолазерная терапия аппарат РИКТА) – воздействие на слизистую через 60 мин. после сеанса ЛТ. Длительность процедуры 5 мин. Курс-15 процедур через день. Частота воздействия-1000 Гц.



# ФАКУЛЬТАТИВНЫЙ ПРЕДРАК

**Лечение поздних лучевых повреждений слизистой рта.** Хороший эффект даёт применение:

- ▶ 5% р-ра ДМСО
- ▶ синтозоновой мази

При выраженном позднем лучевом фиброзе и излеченности опухолевого процесса хорошие результаты можно получить при применении 5-7 процедур электрофореза :

- ▶ 10% р-ра ДМСО
- ▶ протеолитических ферментов
- ▶ гепарина

Консервативное лечение поздних лучевых язв:

- ▶ полоскание 5-10% р-ром ДМСО
- ▶ назначение протеолитических ферментов (тампонирование, электрофорез)

В течение 4-6 недель проводится стимуляция неспецифической реактивности (зимозан, анаболические стероиды и др.)

В течение 2-3 недель проводится полное парентеральное питание в сочетании с местным лечением.

При отсутствии эффекта от консервативной терапии проводится иссечение лучевой язвы с последующей пластикой дефекта за счёт мобилизации соседних неповреждённых тканей.



КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА ПОРАЖЕНИЕ  
ТВЁРДОГО НЁБА

# ПОТЕНЦИАЛЬНО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛОСТИ РТА» - ORAL POTENTIALLY MALIGNANT DISORDERS (OPMD)

- ▶ В 2005 г. в Лондоне международной рабочей группой по раку полости рта и предраку, созванной ВОЗ, был рекомендован термин «потенциально злокачественные заболевания полости рта» - oral potentially malignant disorders (OPMD). В группу потенциально злокачественных заболеваний полости рта были отнесены такие состояния, как лейкоплакия, эритроплакия, красный плоский лишай и дискоидная красная волчанка описанные выше, а также подслизистый фиброз, актинический кератоз, врожденный дискератоз и буллезный эпидермолиз.
- ▶ **Подслизистый фиброз полости рта** - хроническое заболевание ротовой полости, характеризующееся воспалением и прогрессирующим фиброзом подслизистых тканей. Наиболее часто поражается слизистая оболочка щек, но также может вовлекаться любая часть ротовой полости и даже глотка. Ассоциируется с жеванием ореха ареки и листьев бетеля (Индия, Юго-Восточная Азия). Ощущение жжения обычно возникает во время пережевывания острой пищи. Клинически слизистая оболочка выглядит бледной с молочным оттенком в результате местного нарушения васкуляризации из за развивающегося фиброза. Иногда на этом фоне появляются небольшие везикулы, которые, лопаясь, вызывают эрозию. На более поздних стадиях отмечаются сухость во рту, трудности при жевании, артикуляции, глотании и соблюдении гигиены полости рта, неспособность открыть рот. Развитие фиброза приводит к утолщению и ригидности пораженных тканей. Щеки и губы становятся толстыми и неподвижными, что проявляется невозможностью сосать, свистеть, дуть, жевать. Фиброз языка и дна ротовой полости затрудняет движение языка. В результате блокировки евстахиевых труб может наблюдаться потеря слуха, а при поражении глотки и пищевода - дисфагия

# ПОТЕНЦИАЛЬНО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛОСТИ РТА» - ORAL POTENTIALLY MALIGNANT DISORDERS (OPMD)

- ▶ **Актинический кератоз** (солнечный, старческий кератоз) чаще встречается у лиц пожилого возраста. В патогенезе существенную роль играет аллергическая реакция на ультрафиолетовое излучение. Патологическое ороговение слизистой оболочки полости рта появляется чаще всего на губах и языке как при непосредственном воздействии неблагоприятных факторов на слизистую оболочку (солнечная радиация, ожоги, действие химических веществ, механическая травма), так и при системных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, инфекциях. Пораженные участки слизистой оболочки серовато-белого цвета, несколько возвышаются над поверхностью. При соскабливании эпителий не отслаивается от слизистой оболочки, которая становится сухой, шершавой, безболезненной. Гистологическая картина иногда сходна с таковой при болезни Боуэна.
- ▶ **Врожденный дискератоз** (синдром Цинссера - Коула - Энгмана) - наследственное заболевание, сцепленное с X-хромосомой. Кроме ярких клинических проявлений со стороны различных органов и тканей отмечается лейкоплакия на слизистой оболочке полости рта. Она выражается появлением беловатых или опалесцирующих пленок, охватывающих слизистую оболочку диффузно или отдельными участками (язык, щеки, нёбо). Не пораженная лейкоплакией слизистая оболочка атрофична, лаково-красного цвета, пронизана телеангиоэктазиями и трещинами, покрыта налетами в виде корок. Иногда наблюдаются ограниченные гиперкератотические образования и пузыри.
- ▶ **Буллезный эпидермолиз** (механобуллезная болезнь, пузырьчатка наследственная Брока) - группа редких генетически и клинически гетерогенных заболеваний, характеризующаяся образованием пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках, легкой их ранимостью и чувствительностью к незначительной механической травме. Гистологически пузыри возникают в результате дезинтеграции базальных и супрабазальных клеток, в которых формируются крупные вакуоли, сливающиеся во внутриэпителиальный пузырь.



ВРОЖДЕННЫЙ ДИСКЕРАТОЗ (СИНДРОМ  
ЦИНССЕРА - КОУЛА - ЭНГМАНА)



БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ  
(МЕХАНОБУЛЛЕЗНАЯ БОЛЕЗНЬ,  
ПУЗЫРЧАТКА НАСЛЕДСТВЕННАЯ БРОКА)

# АНАТОМИЧЕСКИЕ ГРАНИЦЫ

- ▶ Ротоглотка является продолжением полости рта. Граница, отделяющая ротоглотку от полости рта – линия, проведенная по передним нёбным дужкам, валикообразным сосочкам основания языка, границе мягкого и твёрдого нёба.
- ▶ Верхняя граница – верхняя поверхность мягкого нёба или горизонтальная плоскость, проходящая на уровне твёрдого нёба.
- ▶ Нижняя граница – верхняя поверхность подъязычной кости (или дно валекулы) или горизонтальная плоскость, расположенная на уровне высшей точки свободного края надгортанника.
- ▶ Задняя граница – задняя стенка ротоглотки и предverteбральная фасция позвонков С2-3.

# АНАТОМИЧЕСКИЕ ГРАНИЦЫ

Анатомическими областями ротоглотки являются:

1. Передняя стенка (язычно-надгортанная область):

- ▶ - корень языка (задняя часть языка до валикообразных сосочков или задняя 1/3 языка)
- ▶ - валекула

2. Боковая стенка:

- ▶ - миндалина
- ▶ - миндаликовая ямка и дужки нёбной миндалины
- ▶ - язычно-миндаликовая борозда

3. Задняя стенка

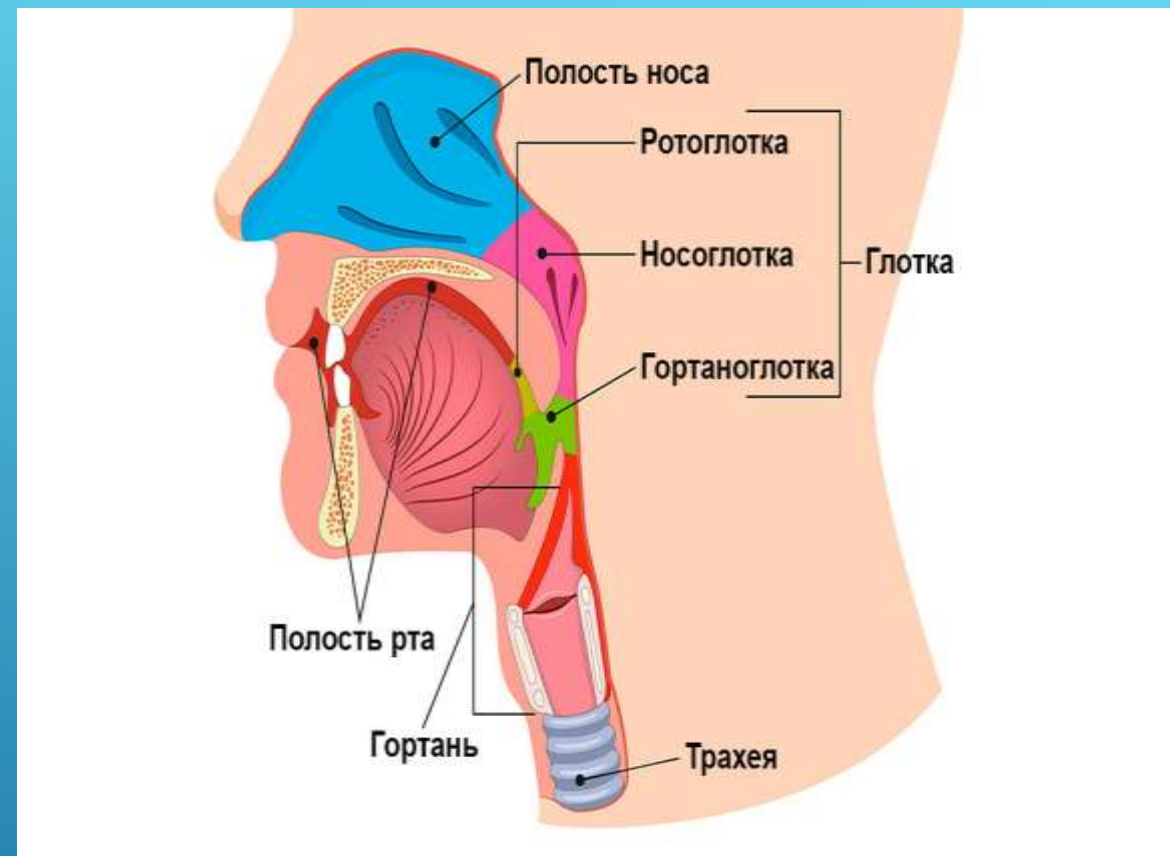
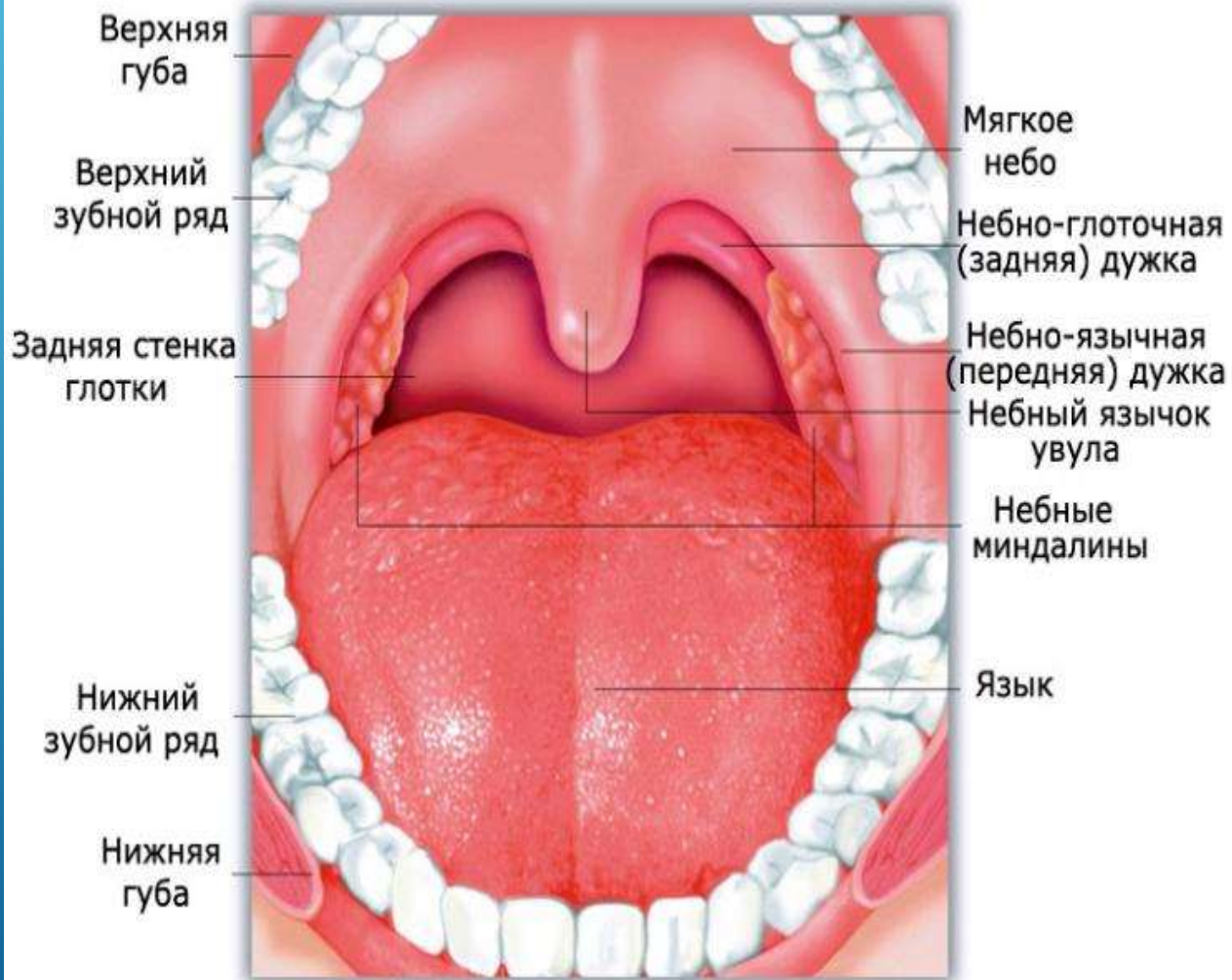
4. Верхняя стенка:

- ▶ - нижняя поверхность мягкого нёба
- ▶ - язычок

Новообразования ротоглотки чаще всего развиваются в области нёбных миндалин (65-85%), реже - в корне языка и мягком нёбе (10-25%), задней стенки глотки (5-9%).



# Анатомия ротоглотки



# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- ▶ Несмотря на то, что в целом ротоглотка обозрима, опухоль на ранних стадиях обычно не обнаруживается ни пациентом, ни врачом. Поэтому ротоглотку считают немой зоной.
- ▶ Типичная картина для рака ротоглотки – клиника ангины с болевым синдромом, гиперемией, припухлостью, чувством саднения в горле, дисфагией.
- ▶ Появление болей в ухе на стороне поражения обычно связано с повреждением барабанной ветви (Jacobson nerve) языкоглоточного нерва (IX пара черепных нервов).
- ▶ При большом распространении опухоли меняется тембр голоса или появляется голос hot potato (рот полный горячего картофеля), при инвазии основания языка – голос «злободневной политической проблемы».
- ▶ Вследствие поражения нижнечелюстной ветви тройничного нерва (v пара черепных нервов) и жевательных мышц (крыловидных) в этой зоне возникают резкая боль и контрактура жевательных мышц, приводящая к ограничению движений в височно-нижнечелюстном суставе (тризм).
- ▶ При распространении на мягкое нёбо нарушается его подвижность, из-за чего жидкая пища может попасть в нос, возникает гнусавость.
- ▶ При поражении боковой стенки возникает опасность кровотечения из-за близости крупных сосудов шеи.
- ▶ В запущенных случаях из-за опасности поперхивания и асфиксии пациенты отказываются от приёма пищи и развивается кахексия и явления опухолевой интоксикации, возникает опасность кровотечения из-за распада опухоли.
- ▶ Очень быстро опухоль распространяется на другие части ротоглотки, а также расположенные рядом гортаноглотку, гортань, носоглотку, щитовидную железу с появлением соответствующей симптоматики.

# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- ▶ Поскольку ротоглотка имеет богатую лимфотическую систему, нередко первым проявлением опухоли является метастатическое поражение регионарных лимфоузлов. Больше половины пациентов при первичном обращении уже имеют пораженные шейные лимфотические узлы.
- ▶ При раке корня языка метастазы в лимфотические узлы II, III, IV уровней, ретрофарингеальных встречаются в 75% случаев (70% ипсилатеральные, 30%-билатеральные).
- ▶ От миндалин опухолевое распространение происходит в лимфотические узлы II, Ib уровней, а также ретрофарингеальные. Частота поражения регионарного лимфоколлектора зависит от первичного очага: при категории T1 регионарные метастазы встречаются в 5-10% случаев, при T2 в 20-50%, при T3 45-70%, при T4 60-90% случаев.
- ▶ Т.к. миндалины расположены латерально, двустороннее поражение лимфоузлов встречается реже чем при др. локализациях рака ротоглотки, возникающих более центрально. При раке миндаликовой ямки, задней складки контрлатеральное поражение наблюдается в 22% случаев, при раке передней складки в 6%.
- ▶ Опухоли мягкого нёба преимущественно дренируются в лимфоузлы II, III уровней, в ретрофарингеальные лимфоузлы. Метастазирование в лимфотические узлы при T1 в 8%, T2 37%, T3 65%, T4 67% случаев. Часто имеет место билатеральное поражение.
- ▶ Новообразования задней и боковой стенок дренируются в II, III уровни, в ретрофарингеальные лимфоузлы. Прослеживается та же зависимость от размеров первичного очага. При T1 метастазы развиваются в 25%, при T2 30%, T3 68%, T4 76% случаев. При всех стадиях рака задней и боковых стенок глотки метастазы в шейные лимфоузлы встречаются в 57%.
- ▶ Отдалённые метастазы при установлении диагноза выявляются в 10% случаев. Излюбленная локализация-лёгкое. Могут встречаться метастазы в костях, печени.

# ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ИССЛЕДОВАНИЯ

- ▶ Пальпация лимфоузлов подчелюстной области и шеи с двух сторон
- ▶ УЗИ шеи при подозрении на наличие непальпируемых метастазов
- ▶ Орофарингоскопия, ларинго-, гипофарингоскопия
- ▶ Пальцевое исследование языка, обеих миндалин и боковых стенок глотки
- ▶ Биопсия опухоли
- ▶ Тонкоигольная аспирационная биопсия увеличенных лимфатических узлов
- ▶ Р-графия ОГК или КТ у пациентов с развившимися регионарными метастазами
- ▶ Ортопантомография (для оценки состояния зубов)
- ▶ КТ или МРТ с контрастированием области первичного опухолевого очага и шеи
- ▶ Лабораторные исследования: ОАК, ОАМ, Б/хан.кр(О.белок, креатинин, мочевины, билирубин, ЩФ, глюкоза, Na, Ca, Cl, K ).
- ▶ СКФ(при планировании ХТ) СКФ(при планировании ХТ)
- ▶ ЭФГДС, ФБС (при наличии жалоб)
- ▶ ЭКГ
- ▶ Эхо-КГ(при планировании ХТ)
- ▶ Коагулограмма(АЧТВ,ПВ,ТВ,фибриноген)на этапе предоперационной подготовки.

# МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

- ▶ В 90% случаев рак ротоглотки является плоскоклеточным.
- ▶ Кроме этого могут наблюдаться следующие варианты: лимфома, лимфоэпителиома, редко меланома, саркома, аденокарцинома и др.
- ▶ В нёбных миндалинах и корне языка может развиваться лимфоэпителиома (опухоль Шминке)
- ▶ Неходжкинские лимфомы составляют около 5% опухолей нёбной миндалины и крайне редко встречаются на корне языка.
- ▶ Лимфоэпителиома, лимфосаркомы и низкодифференцированные формы рака чаще встречаются у лиц более молодого возраста

# ПРЕДУЧЕВАЯ ТОПОМЕТРИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА

- ▶ Для иммобилизации пациентов с опухолями головы и шеи используются термопластические маски, а также дополнительные фиксирующие приспособления, обеспечивающие комфортное положение головы и шейного отдела позвоночника (подголовник, основание для фиксации термопластических масок, ретрактор плеч и др.). Желательно, чтобы термопластическая маска иммобилизовала не только голову, но также шею и плечи пациента. Положение пациента во время сканирования: лежа на спине, руки расположены вдоль тела.
- ▶ Голова должна находиться в немного запрокинутом положении, так чтобы подбородок пациента находился достаточно высоко и далеко от шеи, а шейный отдел позвоночника был максимально распрямлен. Плечи должны быть максимально оттянуты книзу, чтобы открыть шею и надключичные ямки (для этого могут быть использованы специальные фиксирующие приспособления, такие как ретракторы плеч).
- ▶ Все послеоперационные рубцы на шее должны быть промаркированы специальной рентгеноконтрастной проволокой. Если имеется риск рецидива по рубцу рекомендуется наложение индивидуального болуса толщиной 3-5 мм для увеличения покрытия предписанной дозой поверхностных слоев кожи вокруг рубца.

# ПРЕДЛУЧЕВАЯ ТОПОМЕТРИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА

## ▶ Границы КТ-сканирования:

-верхняя: выше макушки пациента (если СТВ до основания черепа), либо до орбито-меатальной линии (если СТВ ниже уровня основания черепа);

-нижняя: ниже рукоятки грудины (как правило до дуги аорты).

- ▶ Выбор изоцентра: референсные точки обычно расположены в центре облучаемого объема и зависят от его локализации. Поверх нанесенных маркером меток на термопластической маске приклеиваются рентгеноконтрастные метки.
- ▶ КТ-сканирование выполняется с шагом не более 2,5-3 мм (рекомендуемый шаг - 1-1,25 мм).
- ▶ Во время КТ-сканирования рекомендуется использование внутривенного контрастирования для четкой визуализации кровеносных сосудов, которые служат анатомическими ориентирами при оконтуривании. Кроме того, внутривенное контрастирование улучшает визуализацию границ опухолей и метастатических лимфоузлов, которые накапливают контрастный препарат.
- ▶ Для снижения дозы на слизистую полости рта возможно использование дополнительных приспособлений (пробка, каппа, «bite block» и др.).
- ▶ При наличии дополнительных диагностических модальностей (ПЭТ, МРТ) рекомендуется их совмещение с разметочным КТ, что позволяет значительно улучшить определение границ опухолевого объема.



ФИКСАЦИЯ В ТЕРМОПЛАСТИЧЕСКОЙ  
МАСКЕ С ПЛЕЧАМИ





РЕТРАКТОР ДЛЯ ОТЯГИВАНИЯ ПЛЕЧ  
КНИЗУ (ОСОБЕННО ЭФФЕКТИВНО У  
ТУЧНЫХ ПАЦИЕНТОВ)



МАРКИРОВКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО  
РУБЦА РЕНТГЕНОКОНТРАСТНОЙ  
ПРОВОЛОКОЙ

# СТАНДАРТНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННОГО РАКА ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ:

## 1. Резектабельные опухоли:

- ▶ -операция+ п/о ЛТ или
- ▶ -операция+ п/о ХЛЛ(цисплатин)

## 2. Нерезектабельные опухоли:

- ▶ -ХЛЛ(цисплатин или цетуксимаб)

# ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- ▶ **Рак небных миндалин** чувствителен к лучевой и химиолучевой терапии. Объемы облучения первичного очага зависят от локализации опухоли.
- ▶ При N0 и N1 облучаются лимфатические узлы шеи на стороне локализации первичного опухолевого очага. При множественных метастазах (N2-3) проводится облучение лимфатических узлов шеи с двух сторон.
- ▶ При неполной регрессии регионарных метастазов после завершения консервативного лечения выполняется радикальная шейная лимфодиссекция.
- ▶ Опухоли небной миндалины удаляются трансорально или наружным доступом. В ряде случаев с целью улучшения условий для адекватного удаления опухоли необходима передняя или боковая мандибулотомия. При операции в данной области необходима большая осторожность ввиду близости крупных артериальных сосудов.
- ▶ Селективная лимфодиссекция (уровни II–IV + заглочные лимфатические узлы) на стороне локализации первичной опухоли может быть выполнена при N0.
- ▶ При наличии метастазов выполняется радикальная шейная лимфодиссекция.

# ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- ▶ **Рак корня языка и валлекул.** Ранние стадии рака корня языка и валлекул можно одинаково эффективно лечить лучевой терапией, химиолучевым и комбинированным методом. Однако химиолучевая и лучевая терапия приводит к меньшим функциональным нарушениям. Дистанционная лучевая терапия проводится на корень и заднюю треть тела языка, подчелюстные и шейные лимфатические узлы.
- ▶ Лимфатические узлы всегда облучаются с двух сторон. При более распространенных процессах (Т3-4) лечение следует начинать с неоадьювантной полихимиотерапии или одновременной химиолучевой терапии. При выполнении хирургического вмешательства на первом этапе лечения в послеоперационном периоде проводится лучевая или одновременная химиолучевая терапия (в зависимости от наличия прогностически неблагоприятных факторов). При проведении одновременной химиотерапии и лучевого лечения введение цисплатина в 1-й день осуществляется перед проведением сеанса облучения из расчета 100 мг/м<sup>2</sup>, внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией, затем – в 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии.
- ▶ Радикальное хирургическое вмешательство при распространенных опухолях корня языка заключается в субтотальной или тотальной резекции языка, тканей дна полости рта, а при распространении опухоли на гортань – резекции или экстирпации гортани. Операцию завершают наложением временной трахеостомы.

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- ▶ **Рак задней стенки глотки и мягкого неба.** Небольшие опухоли могут быть излечены хирургически или лучевым методом с одинаковой эффективностью. Однако лучевой метод позволяет получить более хороший функциональный результат. Учитывая то, что большинство опухолей этой локализации располагаются поблизости к срединной линии, при N0 необходимо облучение лимфатических узлов с обеих сторон. При опухолях задней стенки глотки дополнительно облучаются заглоточные лимфатические узлы.
- ▶ При N1–3 метастазах рака задней стенки глотки и мягкого неба облучаются лимфатические узлы шеи с двух сторон, включая заглоточные лимфатические узлы.
- ▶ Пациенты с распространенным заболеванием лечатся комбинированно и химиолучевым методом.
- ▶ Хирургические вмешательства выполняются при наличии остаточной опухоли и/или метастазов после проведенного лечения.

# РЕЖИМЫ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ЛТ

- ▶ Проблема лечения пациентов с местнораспространенным раком ОГШ в настоящее время решается несколькими путями: одновременным применением ЛТ и ХТ, использованием цетуксимаба для определённой категории пациентов.
- ▶ Значительные успехи были сделаны в разработке нетрадиционных режимов фракционирования ЛТ.
- ▶ На эффективность физической дозы облучения влияют доза за фракцию, общее количество времени, необходимое для завершения курса ЛТ суммарной очаговой дозой, являющейся канцероцидной для опухоли.
- ▶ Стандартное фракционирование в ЛТ определяется, как проведение одного сеанса облучения 1 раз в день разовой дозой от 1,8 до 2,0 Гр 5 раз в неделю.
- ▶ Этот подход даёт относительно хорошую возможность контроля опухоли и риска повреждения нормальных тканей (в зависимости от объёма). Однако, изменяя схемы фракционирования можно улучшить исход ЛТ для пациентов с разными видами и локализацией злокачественных новообразований.

## РЕЖИМЫ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ЛТ

- ▶ На основании радиобиологических особенностей плоскоклеточного рака ОГШ и нормальных тканей были апробированы две формы нетрадиционного фракционирования : ускоренного и гиперфракционирования.
- ▶ Ускоренное фракционирование предполагает уменьшение общей продолжительности курса ЛТ с целью преодоления опухолевой репопуляции. При этом применяется РОД близкая к традиционной, а облучение проводится более одной фракции в день или более 5 дней в неделю.
- ▶ При гиперфракционировании используется более одной фракции в день, разделённых не менее 6 ч. При этом РОД меньше стандартной, но СОД увеличивается, а общее время курса сравнимо с конвенциональной ЛТ. Такой режим усиливает реакцию опухоли на облучение и уменьшает позднюю токсичность за счёт увеличения способности к восстановлению у поздно реагирующих нормальных тканей.
- ▶ Используются также гибридные режимы, сочетающие в себе ускоренное и гиперфракционирование.



# РЕЖИМЫ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ЛТ

- ▶ Расщеплённый курс ЛТ был предложен в 60-х годах XXвека для снижения выраженности ранних лучевых реакций, предполагалось, что репопуляция нормальных тканей происходит быстрее чем опухоли , и введение 2-3 недельного перерыва в середине курса будет способствовать расширению радиотерапевтического интервала. Кроме того, во время перерыва в лечении из опухоли удаляются летально поражённые клетки и происходит реоксигенация оставшихся, за счёт чего увеличивается радиочувствительность клеток опухоли.
- ▶ Однако, на практике такой вариант без увеличения дозы на компенсацию ускоренной репопуляции опухоли оказался неэффективным у пациентов с плоскоклеточным раком.
- ▶ На сегодняшний день известно, что с увеличением общего времени облучения происходит увеличение изоэффективной полной дозы, что соответствует 0,6 Гр в день.
- ▶ Но подведение повышенной дозы для компенсации опухолевой репопуляции при стандартном режиме с расщеплением оказалось трудновыполнимым из-за увеличения частоты поздних лучевых реакций.
- ▶ Поэтому в настоящее время сплит-курс сохраняет актуальность только при лечении ослабленных и пожилых пациентов.

# РАДИОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НЕТРАДИЦИОННЫХ РЕЖИМОВ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ

- ▶ При разработке оптимальных режимов фракционирования дозы используют различие клеточно-кинетических параметров опухолевых и нормальных клеток, определяющие возможную разницу в величине их реакций на одну и ту же суммарную дозу облучения, но при разных разовых дозах за фракцию.
- ▶ Цель НРФ-улучшить ответ опухоли и снизить лучевые осложнения и реакции нормальных тканей, т.е. максимальное расширение терапевтического интервала между радиочувствительностью нормальных и опухолевых тканей с целью избирательного повышения противоопухолевого действия ИИ.
- ▶ В качестве Оптимизации ЛТ злокачественных опухолей на радиобиологической основе используют:
  - разработку оптимальных режимов фракционирования дозы излучения
  - разработку способов искусственного управления радиочувствительностью здоровых и опухолевых тканей с помощью радиочувствительных агентов
  - использование плотноионизирующих излучений (нейтронов, тяжёлых заряжённых частиц).
- ▶ Таким образом, в эксперименте и клинических исследованиях за последние десятилетия было радиобиологически обосновано и клинически доказано, что наиболее эффективными режимами фракционирования облучения пациентов с плоскоклеточным раком ОГШ являются гиперфракционирование и варианты умеренного ускоренного фракционирования без редукции дозы. Поэтому эти режимы утверждены как стандартный подход при лечении данной патологии.

# ЛЕЧЕНИЕ РАКА РОТОГЛОТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

## **T1-2 N0-1 M0 :**

1. Дистанционная лучевая терапия на первичный опухолевый очаг в СОД 70Гр (РОД 2 Гр) и регионарные лимфатические узлы в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) или в СОД 66–70 Гр при N1.

- ▶ В качестве варианта лечения может использоваться: режим динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом (РОД 1,2 Гр/2 фракции в день на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования (большое поле) до 36 Гр, затем на 4 и 5 неделе – первая дневная фракция РОД 1,8 Гр на большое поле до 18 Гр (СОД 54 Гр) и вторая фракция в день РОД 1,6 Гр локально на опухоль и метастатический лимфатический узел до 16 Гр (СОД 70 Гр));
- ▶ лучевая терапия с модуляцией дозы излучения (IMRT) в режиме симультанного интегрированного буста РОД 2,2/2,0/1,8 Гр до СОД 66/60/54 Гр соответственно; РОД на опухоль и метастатические лимфатические узлы – 2,2 Гр; РОД на лимфатические узлы высокого риска метастазирования (ипсилатеральные) – 2,0 Гр; РОД на лимфатические узлы низкого риска метастазирования (контралатеральные) – 1,8 Гр.
- ▶ При неполной регрессии первичного опухолевого очага производится хирургическое удаление резидуальной опухоли.
- ▶ Односторонняя шейная лимфодиссекция выполняется в случае неполной регрессии метастаза.

# ЛЕЧЕНИЕ РАКА РОТОГЛОТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**2.** Химиотерапия с цисплатином одновременно с дистанционной лучевой терапией (только для T1-T2, N1) по следующим схемам:

- ▶ 1 схема: в СОД 70Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.
- ▶ 2 схема: в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом (РОД 1.2 Гр/2 фракции в день на большое поле до 36 Гр, затем на 4 и 5 неделе – первая дневная фракция РОД 1.8 Гр на большое поле до 18 Гр (СОД 54 Гр) и вторая фракция в день РОД 1.6 Гр локально на опухоль и метастатический лимфатический узел до 16 Гр (СОД 70 Гр)).
- ▶ 3 схема: – лучевая терапия с модуляцией дозы излучения (IMRT) в режиме симультанного интегрированного буста РОД 2,2/2,0/1,8 Гр до СОД 66/60/54 Гр соответственно; РОД на опухоль и метастатические лимфатические узлы – 2,2 Гр; РОД на лимфатические узлы высокого риска метастазирования (ипсилатеральные) – 2,0 Гр; РОД на лимфатические узлы низкого риска метастазирования (контралатеральные) – 1,8 Гр.
- ▶ При неполной регрессии первичного опухолевого очага производится хирургическое удаление резидуальной опухоли.
- ▶ Односторонняя шейная лимфодиссекция выполняется в случае неполной регрессии метастаза.

# ЛЕЧЕНИЕ РАКА РОТОГЛОТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**3.** Хирургическое удаление первичной опухоли + односторонняя или двусторонняя шейная лимфодиссекция (выполняются обязательно при N1) + послеоперационная дистанционная лучевая терапия или химиотерапия одновременно с лучевой терапией.

- ▶ При отсутствии экстракапсулярного распространения метастаза, периневральной/лимфатической/сосудистой инвазии – на ложе удаленной опухоли проводится послеоперационная лучевая терапия в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр). Аналогичное лечение проводится при N0, если не выполнялась шейная лимфодиссекция.
- ▶ При наличии опухоли в краях отсечения и отсутствии других прогностически неблагоприятных признаков предпочтительнее выполнять хирургическое удаление резидуальной опухоли.
- ▶ При наличии роста опухоли в краях отсечения, экстракапсулярном распространении метастаза в удаленных лимфатических узлах шеи проводится послеоперационная химиотерапия с цисплатином одновременно с лучевой терапией в СОД 70Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 60–66 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

# ЛЕЧЕНИЕ РАКА РОТОГЛОТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

## **T3-4aNO MO**

1. Химиотерапия с цисплатином одновременно с дистанционной лучевой терапией по следующим схемам:

- ▶ 1 схема: в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.
- ▶ 2 схема: в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом (РОД 1,2 Гр/2 фракции в день на большое поле до 36 Гр, затем на 4 и 5 неделе – первая дневная фракция РОД 1,8 Гр на большое поле до 18 Гр (СОД 54 Гр) и вторая фракция в день РОД 1,6 Гр локально на опухоль (буст) до 16 Гр (СОД 70 Гр)).
- ▶ 3 схема: лучевая терапия с модуляцией дозы излучения (IMRT) в режиме симультанного интегрированного буста РОД 2,2/2,0/1,8Гр до СОД 66/60/54Гр соответственно; РОД на опухоль и метастатические лимфатические узлы – 2,2 Гр; РОД на лимфатические узлы высокого риска метастазирования (ипсилатеральные) – 2,0 Гр; РОД на лимфатические узлы низкого риска метастазирования (контралатеральные) – 1,8 Гр.
- ▶ При неполной регрессии первичного опухолевого очага производится хирургическое удаление резидуальной опухоли.

# ЛЕЧЕНИЕ РАКА РОТОГЛОТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**2.** Хирургическое удаление первичной опухоли + односторонняя или двусторонняя шейная лимфодиссекция + послеоперационная дистанционная лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр) и регионарные лимфатические узлы в СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр).

- ▶ При наличии роста опухоли в краях отсечения, выявлении множественных метастазов в удаленных лимфатических узлах шеи или экстракапсулярном распространении метастаза проводится послеоперационная химиотерапия с цисплатином одновременно с дистанционной лучевой терапией в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 60–66 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

# ЛЕЧЕНИЕ РАКА РОТОГЛОТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**3.** Неoadьювантная химиотерапия + последующая одновременная дистанционная лучевая и химиотерапия.

Схемы неoadьювантной химиотерапии:

- цисплатин 75–100 мг/м<sup>2</sup> внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день
- флюороурацил 750–1000 мг/м<sup>2</sup>/сут внутривенная 24-часовая инфузия 1–4 дни 3 курса с интервалом в 3–4 недели или
- цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день, флюороурацил 750–1000 мг/м<sup>2</sup>/сут внутривенная 24-часовая инфузия 1–5 дни, паклитаксел 135 мг/ м<sup>2</sup> /сут в 1-й день 3 курса с интервалом в 3–4 недели.

**4.** Одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевое лечение в СОД 70Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

- ▶ При неполной регрессии первичного опухолевого очага производится хирургическое удаление резидуальной опухоли.



# ЛЕЧЕНИЕ РАКА РОТОГЛОТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

## **T3-4 N2-3 M0, любое T N2-3 M0**

1. Одновременная химиотерапия с цисплатином и дистанционной лучевой терапией по следующим схемам:

- ▶ 1 схема: в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы. Большие ограниченно смещаемые или не смещаемые метастазы облучаются в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр).
- ▶ 2 схема: в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом (РОД 1,2 Гр/2 фракции в день на большое поле до 36 Гр, затем на 4 и 5 неделе – первая дневная фракция РОД 1,8 Гр на большое поле до СОД 54 Гр и вторая фракция в день РОД 1,6 Гр локально на опухоль и метастатические лимфатические узлы до СОД 70 Гр).
- ▶ 3 схема: лучевая терапия с модуляцией дозы излучения (IMRT) в режиме симультанного интегрированного буста РОД 2,2/2,0/1,8 Гр до СОД 66/60/54 Гр соответственно; РОД на опухоль и метастатические лимфатические узлы – 2,2 Гр; РОД на лимфатические узлы высокого риска метастазирования (ипсилатеральные) – 2,0 Гр; РОД на лимфатические узлы низкого риска метастазирования (контралатеральные) – 1,8 Гр.
- ▶ При полной регрессии первичного опухолевого очага и неполной регрессии метастазов выполняется радикальная шейная лимфодиссекция,
- ▶ При полной регрессии первичного опухолевого очага и метастазов проводится динамическое наблюдение или возможно выполнение радикальной шейной лимфодиссекции у пациентов с изначальными N2-3.
- ▶ При неполной регрессии первичного опухолевого очага производится хирургическое удаление резидуальной опухоли + радикальная шейная лимфодиссекция.

# ЛЕЧЕНИЕ РАКА РОТОГЛОТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**2.** Неoadъювантная химиотерапия + последующая одновременная дистанционная лучевая и химиотерапия. Схема неoadъювантной химиотерапии:

- ▶ цисплатин 75–100 мг/м<sup>2</sup> внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;
- ▶ флюороурацил 750–1000 мг/м<sup>2</sup>/сут внутривенная 24-часовая инфузия 1–4 дни; 3 курса с интервалом в 3–4 недели.

**3.** Одновременная химиотерапия с цисплатином лучевое лечение по следующим схемам:

- ▶ 1 схема: облучение в СОД 70Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 60–70 Гр(РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.
- ▶ 2 схема: облучение в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом (РОД 1.2 Гр/2 фракции в день на большое поле до 36 Гр, затем на 4 и 5 неделе – первая дневная фракция РОД 1.8 Гр на большое поле до СОД 54 Гр и вторая фракция в день РОД 1.6 Гр локально на опухоль и метастатические лимфатические узлы до СОД 70 Гр).
- ▶ При полной регрессии первичного опухолевого очага и неполной регрессии метастазов выполняется радикальная шейная лимфодиссекция.
- ▶ При полной регрессии первичного опухолевого очага и метастазов проводится динамическое наблюдение или возможно выполнение радикальной шейной лимфодиссекции у пациентов с изначальными N2-3.
- ▶ При неполной регрессии первичного опухолевого очага производится хирургическое удаление резидуальной опухоли ± радикальная шейная лимфодиссекция.

# ЛЕЧЕНИЕ РАКА РОТОГЛОТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**4.** Хирургическое удаление первичной опухоли + шейная лимфодиссекция + послеоперационная дистанционная лучевая терапия или химиотерапия одновременно с лучевой терапией.

- ▶ При N1, N2a-b и N3 выполняется односторонняя радикальная шейная лимфодиссекция.
- ▶ При N2c выполняется двусторонняя радикальная шейная лимфодиссекция.
- ▶ Послеоперационная лучевая терапия проводится на ложе удаленной опухоли и регионарного лимфатического коллектора в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр). При N1 без экстракапсулярного распространения – на область удаленного регионарного лимфатического коллектора подводится СОД 50–60 Гр (РОД 2 Гр).
- ▶ В случае выявления роста опухоли в краях отсечения, экстракапсулярном распространении метастазов, множественных метастазах проводится послеоперационная одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевая терапия в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на ложе удаленной опухоли и область регионарных лимфатических коллекторов в СОД 60–66 Гр (РОД 2 Гр).
- ▶ Возможно использование цетуксимаба во второй линии или при наличии противопоказаний к введению платины.

# НАБЛЮДЕНИЕ, СРОКИ И ОБЪЕМ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Диспансерное наблюдение за излеченными пациентами:

- ▶ в течение первых шести месяцев после завершения лечения – ежемесячно;
- ▶ в течение последующих шести месяцев (до года) – каждые 1,5–2 месяца;
- ▶ в течение второго года – один раз в 3–4 месяца;
- ▶ с третьего по пятый годы – один раз каждые 4–6 месяцев;
- ▶ после пяти лет – один раз каждые 6–12 месяцев.

Методы обследования:

- ▶ локальный контроль (пальпаторное обследование исследование тканей языка, обеих миндалин и боковых стенок глотки; орофарингоскопия, ларинго- и гипофарингоскопия (зеркальная или эндоскопическая) при каждом посещении);
- ▶ УЗИ шеи 1 раз в три месяца;
- ▶ эзофагогастро- и бронхоскопия (при наличии жалоб),
- ▶ рентгенография органов грудной клетки или КТ у пациентов с регионарными метастазами;
- ▶ КТ или МРТ лицевого черепа и шеи каждые 4–6 месяцев в течение двух лет;
- ▶ уровень ТТГ каждые 6–12 мес. (после облучения шеи).