

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАКА РОТОГЛОТКИ

Е.Л. Чойнзонов, С.О. Подвязников, А.У. Минкин, А.М. Мудунов, Р.И. Азизян, И.Н. Пустынский, Т.Д. Таболиновская, В.Ж. Бржезовский, С.Б. Алиева

Клинические рекомендации подготовлены на основании материалов научно-практической конференции Проблемной комиссии «Опухоли головы и шеи» Научного совета по злокачественным новообразованиям Отделения медицинских наук Российской академии наук и Министерства здравоохранения РФ, посвященной памяти профессора Александра Ильича Пачеса, «Актуальные вопросы диагностики и лечения рака ротоглотки» (25 июня 2015 г., г. Архангельск)

Ротоглотка – анатомически сложная область, играющая важную роль в функции пищеварительной и дыхательной систем. Выделяют следующие анатомические области ротоглотки:

1. Передняя стенка

(язычно-надгортанная область):

1) основание языка (кзади от желобовидных сосочков или задняя треть) (C01);

2) ямка надгортани (C10.0);

2. Боковая стенка (C10.2):

1) миндалина (C09.9);

2) миндаликовая ямка (C09.0) и миндаликовые колонны (C09.1);

3) язычно-миндаликовая борозда (C09.1);

3. Задняя стенка (C10.3);

4. Верхняя стенка:

1) нижняя поверхность мягкого неба (C05.1);

2) небный язычок (C05.2).

Статистические сведения

В 2013 г. в России было зарегистрировано 2 202 новых случая заболевания раком ротоглотки, в числе заболевших 1 890 (85,8 %) мужчин и 312 (14,2 %) женщин. Общий показатель заболеваемости на 100 000 населения России составил 1,5 (для мужчин – 2,8, для женщин – 0,33). Пик заболеваемости у мужчин и женщин отмечался в возрастных группах 40–54, 55–59, 70 лет и старше, на которые приходится 97,9 % больных. Средний возраст мужчин – 60 лет, женщин – 60,8 года.

Диагностика

Опухоли ротоглотки доступны осмотру и пальпации, однако в большинстве случаев (более 80 %) заболевание диагностируется при III и IV стадиях опухолевого процесса. На ранних этапах развития заболевания, как правило, беспокоит чувство дискомфорта и боли при глотании, в связи с чем больные обращаются к оториноларингологу, стоматологу, терапевту. В случае если опухоль не была выявлена при первом осмотре и больному назначено противовоспалительное лечение, неэффективность терапии должна сразу насторожить врача,

и пациента следует направить на консультацию к онкологу – специалисту по опухолям головы и шеи. В ряде случаев первым симптомом заболевания является появление метастазов на шее. Опухоли миндалины и корня языка могут достигать большого размера без изъязвления поверхности, вызывая лишь неловкость при глотании. Отсутствие должного опыта у врача и элементарной онкологической настороженности приводит к диагностическим ошибкам. Знание особенностей клинического течения новообразований ротоглотки позволяет правильно составить план обследования и своевременно установить диагноз.

Диагностика рака ротоглотки включает комплекс методов физикального и инструментального обследования. Сбор анамнеза, анализ жалоб больного, тщательный осмотр полости рта, ротоглотки и других отделов глотки с использованием цитологического и гистологического методов (соскоб, биопсия, пункция участков, подозрительных на опухоль), пальпация доступных отделов ротоглотки и лимфоузлов шеи. Для детализации визуальной картины необходимо проведение эндоскопического исследования, которое позволяет уточнить распространенность опухолевого процесса на другие отделы глотки. Обязательное гистологическое исследование включает изучение морфологических признаков злокачественности – степени дифференцировки (G), как важного прогностического фактора.

Для оценки состояния регионарных лимфатических узлов показано УЗИ шеи, которое также может дать ценную информацию при изучении первичной опухоли корня языка. При выявлении «патологических» лимфатических узлов выполняется их пункция под контролем УЗИ, что особенно важно при непальпируемых метастазах. Наличие реализованных метастазов в лимфатических узлах шеи является важным прогностическим критерием, влияющим на тактику лечения.

Для оценки распространенности рака ротоглотки и регионарных метастазов, взаимоотношения опухоли с окружающими структурами выполняют

ся КТ и МРТ. Особенно важны эти исследования для определения границ опухолевого поражения при значительном местном и регионарном распространении с целью оценки операбельности. При подозрении на наличие отдаленных метастазов проводят исследования соответствующих органов (лёгкие, кости, органы брюшной полости): КТ, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, сканирование костей скелета, при необходимости ПЭТ. Рентгенография органов грудной клетки входит в обязательный план обследования всех больных. Дифференциальный диагноз проводят с опухолями из малых слюнных желез и глоточного отростка околоушной слюнной железы, соединительноткаными парафарингеальными опухолями, лимфомами глоточного кольца.

TNM классификация рака ротоглотки (7-е изд., 2009)

T – Первичная опухоль

T_x – первичная опухоль не может быть оценена.

T_0 – отсутствие данных о первичной опухоли.

T_{is} – карцинома in situ.

T_1 – опухоль не более 2 см в наибольшем измерении.

T_2 – опухоль более 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении.

T_3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении или распространяется на язычную поверхность надгортанника.

T_{4a} – опухоль прорастает в любую из следующих структур: гортань, глубокие/наружные мышцы языка (подбородочно-язычную, подъязычно-язычную, нёбно-язычную, шилоязычную), медиальную крыловидную мышцу, твёрдое нёбо или нижнюю челюсть. (Распространение на слизистую оболочку язычной поверхности надгортанника из первичной опухоли основания языка и жёлоба не расценивают как прорастание в гортань.)

T_{4b} – опухоль прорастает в любую из следующих структур: латеральную крыловидную мышцу, пластинку крыловидной кости, боковую стенку носовой части глотки, основание черепа, сонную артерию.

N – Регионарные лимфатические узлы

N_x – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.

N_0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.

N_1 – метастаз не более 3 см в наибольшем измерении в одном лимфатическом узле.

N_2 :

N_{2a} – метастаз более 3 см, но менее 6 см в наибольшем измерении в одном лимфатическом узле на стороне поражения.

N_{2b} – метастазы не более 6 см в наибольшем измерении в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения.

N_{2c} – метастазы не более 6 см в наибольшем

измерении в лимфатических узлах с двух сторон или с противоположной стороны.

N_3 – метастаз более 6 см в наибольшем измерении в лимфатическом узле.

Срединные лимфоузлы рассматривают как узлы на стороне поражения.

M – Отдаленные метастазы

M_0 – нет отдаленных метастазов.

$M1$ – есть отдаленные метастазы.

Патологоанатомическая классификация pTNM

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N.

pM_1 – отдаленный метастаз подтвержден при гистологическом исследовании.

Гистологическая классификация

G – Гистологическая степень злокачественности

G_x – степень дифференцировки не может быть определена.

G_1 – высокодифференцированная.

G_2 – умереннодифференцированная.

G_3 – низкодифференцированная.

G_4 – недифференцированная.

Стадии

Стадия 0	T_{is}	N_0	M_0
Стадия I	T_1	N_0	M_0
Стадия II	T_2	N_0	m
Стадия III	T_3	N_0	M_0
	T_1, T_2, T_3	N_1	M_0
Стадия IVA	T_1, T_2, T_3	N_2	M_0
	T_{4a}	N_0, N_1, N_2	M_0
Стадия IVB	T_{4b}	Любая N	M_0
	Любая T	N_3	M_0
Стадия IVC	Любая T	Любая N	M_1

Клиника

Клинические проявления рака ротоглотки зависят от распространенности, локализации и формы роста опухоли (экзофитная, язвенная, инфильтративная). В клинической картине выделяют начальный период, развитой и период запущенности. Наиболее часто (64 %) встречается рак нёбных миндалин. В ранний период больные обычно обращаются с жалобами на неловкость при глотании и боль, которые первоначально могут быть расценены как проявления «ангины», по поводу чего проводится безуспешное противовоспалительное лечение. При осмотре больного чаще всего выявляется плотный бугристый инфильтрат с изъязвлением. Опухоль занимает поражённую миндалину, может распространяться на окружающие ткани и органы (ретромоллярную область, корень языка, мягкое нёбо,

нёбные дужки). Боль может иррадиировать в ухо, соответствующую часть головы. Некротические процессы, возникающие в опухоли, усугубляют воспаление, появляется гнилостный запах изо рта, развивается тризм. Рак ротоглотки характеризуется высоким метастатическим потенциалом. Поражение регионарных лимфоузлов отмечается у 77–80 % больных. Метастазы обычно располагаются в верхней глубокой яремной цепи, поднижнечелюстных и заглоточных лимфатических узлах, нередко имеют инфильтративный характер. Возникновение метастазов на шее может опережать клинические проявления первичной опухоли. При локализации рака в корне языка, что наблюдается у 20,8 % больных, нарушается подвижность языка, имеет место сильная иррадирующая боль, нарушается глотание. В ряде случаев опухоли миндалин и корня языка могут достигать большого размера, вызывая лишь чувство «неловкости» при глотании. Рак мягкого нёба диагностируется у 9,1 % больных, чаще локализуется в области язычка и по свободному краю, по мере инфильтрации мышц нарушается акт глотания и речь. На задней стенке ротоглотки рак возникает редко (5,2 %), опухоль быстро распространяется по глотке и на подлежащие структуры. Отдаленные метастазы рака ротоглотки возникают у 14–30 % больных и могут локализоваться в легких, костях и других органах.

Лечение

Выбор тактики лечения больных раком ротоглотки зависит от локализации первичного очага, его размеров, распространенности, степени поражения регионарных лимфатических узлов, морфологической структуры, чувствительности опухоли к лучевому и лекарственному воздействию. Специальное лечение должно проводиться в специализированных отделениях лечебных учреждений онкологического профиля, имеющих соответствующее оснащение и специалистов, владеющих всеми современными методиками лечения. План лечения должен быть согласован консилиумом в составе хирурга-онколога, радиолога и химиотерапевта.

Лечение больных при раке нёбных миндалин, задней стенки ротоглотки, мягкого нёба, имеющих высокую чувствительность к лучевому воздействию, проводится в основном консервативными методами (лучевым, химиолучевым). Лечение аденогенного рака должно быть комбинированным с лучевой терапией на первом этапе и операцией на втором. При ранних стадиях (I стадия и экзофитная форма II стадии) в качестве альтернативы лучевому методу возможно органосохранное хирургическое и криохирургическое вмешательство. Показанием для криохирургии является локализация опухоли в язычке мягкого нёба, положительные края резекции, небольшая остаточная опухоль после лучевой терапии.

Ведущим методом лечения больных с местно-распространенными формами рака ротоглотки, которые составляют более 80 % всех случаев заболевания, является комплексный. Показана высокая эффективность химиолучевого лечения рака ротоглотки с использованием препаратов платины и 5-фторурацила (схемы PF, TPF). Предложены различные режимы лучевой терапии в сочетании с химиотерапией. В зависимости от чувствительности опухоли к химиопрепаратам и общего состояния больного на первом этапе назначаются два или три курса химиотерапии. Важным является тщательная оценка эффективности проводимого лечения (после курса полихимиотерапии, половинной дозы лучевой терапии). Для оценки эффекта лечения необходимо, кроме клинического осмотра, применять цитологический, ультразвуковой, МРТ контроль за состоянием опухолевого процесса. Лучшие результаты получены при химиотерапии препаратами: таксотер, цисплатин и 5-фторурацил (схема TPF). При полном эффекте на первичном опухолевом очаге лучевая терапия проводится непрерывным курсом, по радикальной программе с включением в объем облучения первичной опухоли и зон регионарного метастазирования. Облучение проводится в режиме классического фракционирования РОД 2 Гр до СОД 66–70 Гр на первичный очаг и 44–50 Гр на зоны регионарного метастазирования на фоне химиотерапии препаратами цисплатин (100 мг/м² в 1, 22 и 43-й дни) или карбоплатин (1,5 АUC один раз в неделю). При полной регрессии первичной опухоли и частичной регрессии метастатических узлов на шее выполняют иссечение клетчатки шеи на стороне поражения (фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи или операция Крайля). В случае полной регрессии первичной опухоли и регионарных метастазов, соответствующих символам N₁ или N₂, показано дальнейшее динамическое наблюдение, при этом частота рецидивов метастазов низкая (около 10 %). При поражениях, соответствующих N₃, показана операция. При частичной регрессии новообразования или при рецидиве заболевания производится операция соответствующего объема, фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи или операция Крайля.

Хирургическое лечение

Объем хирургического вмешательства определяется распространенностью первичной опухоли и метастазов. В самостоятельном варианте хирургическое удаление рака ротоглотки возможно при начальных стадиях заболевания, при распространенности процесса, соответствующего символу T₁. При этом объем операции состоит в резекции пораженных отделов глотки. При локализованных опухолях или ограниченных рецидивах рака корня языка или боковой стенки ротоглотки производится ушивание раны после мобилизации местных тканей, подвижность и функции языка при этом со-

храняются. Радикальное удаление рака ротоглотки данной распространенности может быть выполнено путём трансорального лазерного иссечения опухоли в пределах здоровых тканей, ушивание раны при этом не производится, происходит эпителизация раневой поверхности. Возможно проведение послеоперационной лучевой терапии. При подозрении на метастазы в лимфатических узлах шеи выполняют шейную лимфодиссекцию.

Оперативные вмешательства при местно-распространенных и рецидивных формах рака ротоглотки являются одним из наиболее трудных разделов онкохирургии головы и шеи из-за сложности хирургического доступа и оценки распространенности опухоли для радикального её удаления. Хирургическое лечение этим больным выполняется по строгим показаниям, для чего необходима точная оценка распространенности опухоли (клинический осмотр, эндоскопическое исследование, КТ с контрастированием, МРТ) и тщательный дополнительный осмотр области ротоглотки в условиях общего обезболивания. Адекватное планирование оперативного вмешательства позволяет достичь 70 % безрецидивной выживаемости в данной группе больных. Большое функциональное и эстетическое значение органов и анатомических структур, вовлекаемых в опухолевый процесс, требует одномоментной эффективной реконструкции дефекта с восстановлением жизненно важных функций (дыхание, питание) и максимально возможного сохранения формы лица и внешнего вида пациента.

В зависимости от локализации опухоли в том или ином отделе ротоглотки может потребоваться резекция языка с корнем, резекция или экзартикуляция нижней челюсти, иссечение жевательных, крыловидных мышц, мягкого нёба, ретромолярной области, боковой стенки глотки с нёбными дужками, миндалин. Трудности реконструкции возникающих дефектов обусловлены сложным рельефом слизистой оболочки полости рта, постоянным увлажнением раневой поверхности слюной, лучевыми изменениями в тканях в результате предшествующего облучения и рядом других неблагоприятных факторов. Индивидуальные особенности каждой операции не позволяют стандартизировать возникающие дефекты, что осложняет планирование пластического этапа операции. При выборе способа пластики необходимо учитывать площадь и локализацию дефекта, вид выполненной операции на челюсти. Краевая резекция нижней челюсти принципиально не меняет варианта пластического пособия, и в этом случае целью пластического этапа операции служит возмещение дефекта тканей; предупреждение функциональной неподвижности языка; профилактика остеомиелита путём укрытия оголенных фрагментов нижней челюсти хорошо васкуляризованными тканями используемого лоскута. Для пластического замещения дефектов

боковой стенки ротоглотки и мягкого нёба применяют фасциально-апоневротический височный лоскут. При значительном дефиците слизистой оболочки и мягких тканей применяется кожно-мышечный лоскут на большой грудной мышце, также возможно использование субментального лоскута, свободных реваскуляризованных лоскутов (как правило, лучевого кожно-жирового лоскута).

При распространенных новообразованиях, поражающих корень языка, переднюю нёбную дужку, боковую стенку ротоглотки, оптимальным оперативным доступом считается срединная мандибулотомия. Техника данной операции хорошо разработана и представлена в литературе. При удалении местнораспространенного рака ротоглотки с пластикой дефекта перемещенным кожно-мышечным лоскутом лимфодиссекция на ипсилатеральной стороне шеи входит в объём радикального хирургического вмешательства и обеспечивает проведение мышечной ножки лоскута. Операцию завершают наложением временной трахеостомы и устанавливают носопищеводный зонд для питания больного в послеоперационном периоде до заживления раны и восстановления функции глотания.

Криогенное лечение, фотодинамическая терапия могут выполняться больным только в специализированных отделениях опухолей головы и шеи онкологических клиник, имеющих соответствующую технику и специалистов, владеющих данными методами лечения.

Локализованный процесс ($T_{1-4}N_0M_0$)

А. Рак *in situ*:

- лучевая терапия;
- хирургическое лечение;
- лазерная деструкция;
- криодеструкция;
- фотодинамическая терапия.

В. I стадия:

- лучевая терапия (радикальная программа);
- химиолучевая терапия;
- хирургическое лечение;
- криодеструкция (с локализацией процесса в язычке мягкого нёба).

С. II стадия:

- лучевая терапия по радикальной программе (сочетанная);
- химиолучевая терапия;
- комбинированное лечение (операция + ЛТ), (ЛТ + операция), (ЛТ + КХ с локализацией процесса в язычке, мягком нёбе, передней нёбной дужке у больных с противопоказаниями к операции или наркозу);
- комплексное лечение (ХТ последовательно + ЛТ + операция на остаточную опухоль или криохирургия на остаточную опухоль при противопоказаниях к операции и только при локализации процесса в области мягкого нёба).

Д. III стадия:

– комплексное лечение (химиолучевая терапия и хирургическое лечение) в различных сочетаниях;
– химиолучевое лечение (различные режимы ЛТ в сочетании с ХТ).

Е. IV стадия (операбельная):

– комплексное лечение (ХЛТ и хирургическое лечение) в различных сочетаниях.

IV стадия (неоперабельная):

– паллиативная химиолучевая терапия (схема РТФ) с карбоплатином и таргетными препаратами; при переводе процесса в операбельный возможно хирургическое лечение.

При N₀ проводится профилактическая ЛТ на регионарные зоны одновременно с воздействием на первичный очаг. Профилактическая лимфодиссекция на стороне поражения выполняется в процессе радикального хирургического вмешательства при местнораспространенном опухолевом процессе.

При N₁₋₃ консервативное химиолучевое лечение метастазов проводится одновременно с лечением первичного очага. При полной регрессии первичной опухоли и метастазов проводится динамическое наблюдение. При частичной регрессии метастазов выполняется операция в объеме фасциально-фуллярного иссечения клетчатки шеи или операции Крайля.

Рецидивы рака ротоглотки

Основным методом лечения рецидивов рака ротоглотки является хирургический. Ограниченный рецидивный процесс в области мягкого нёба может быть подвергнут криодеструкции при противопоказаниях к операции.

Реабилитация

Качество жизни пациента, перенесшего лечение по поводу рака ротоглотки, определяется восстановлением адекватного питания, а также функций дыхания и речи. Залогом успешной реабилитации пациентов после хирургического удаления рака ротоглотки является адекватное одномоментное восстановление образующегося дефекта тканей, первичное заживление операционной раны (хирургическая техника, антибактериальная профилактика, рациональное ведение послеоперационного периода). При этом в ранние сроки после операции у больных удается восстановить глотание, естественный приём пищи и адекватное дыхание, что позволяет деканюлировать пациента и удалить носопищеводный зонд. Для восстановления речи при необходимости проводятся занятия с логопедом, психологом, применяются программы психопрофилактики.

Прогноз

Прогноз зависит от стадии опухолевого процесса, чувствительности опухоли к химиолучевому лечению, ассоциации опухоли с HPV. Наиболее важными факторами прогноза при раке ротоглотки являются эффективность химиолучевого лечения первичной опухоли и региональных метастазов, а также степень лечебного патоморфоза в опухолевых узлах, что определяется после операции. При IV степени лечебного патоморфоза выживаемость достигает 100 %, при II–III степени – около 60 %. Эффективность химиолучевого лечения при раке ротоглотки выше в отношении первичной опухоли (около 80 % полных регрессий), чем в отношении регионарных метастазов (около 40 % полных регрессий). Показано, что при HPV-ассоциированном раке ротоглотки прогноз лучше, чем при отсутствии вируса в опухолевой ткани.

Прогноз ухудшается при возникновении метастазов. При достижении полной регрессии новообразования в результате химиолучевого лечения показано регулярное наблюдение и обследование пациентов с целью своевременного выполнения хирургического вмешательства в случае возникновения рецидива заболевания.

Профилактика

Профилактика злокачественных новообразований ротоглотки включает своевременное лечение хронических воспалительных заболеваний ротоглотки в соответствии с имеющейся патогенной флорой, удаление доброкачественных, опухолеподобных и предопухолевых процессов. Необходима онкологическая настороженность врачей, к которым на первом этапе обращаются больные: оториноларингологов, стоматологов и челюстно-лицевых хирургов, терапевтов. При отсутствии эффекта от противовоспалительного лечения в течение двух недель пациента необходимо направить на консультацию к онкологу. При жалобах на нарастающую локальную болезненность в области глотки, дискомфорт при глотании необходим тщательный осмотр и обследование, включающее кроме общего клинического обследования проведение эндоскопического исследования глотки, при необходимости с биопсией. Также необходима постоянная санитарно-просветительная работа среди населения с разъяснением необходимости исключения факторов риска, к которым относятся курение, злоупотребление алкоголем, профессиональные вредности, вызывающие хронические воспалительные процессы с атрофией слизистой оболочки ротоглотки. Необходимо возобновить практику проведения ежегодных профилактических осмотров в группах риска.