**ГЛАВА 4**

**ОПУХОЛИ ГЛОТКИ**

Злокачественные новообразования развиваются во всех анатомических отделах глотки. Опухоли ротоглотки и носоглотки встречаются примерно одинаково и составляют около 80% всех опухолей глотки.

Злокачественные новообразования глотки представлены самыми разнообразными морфологическими формами, но чаще возникают различные формы плоскоклеточного рака. В местах скопления лимфаденоидной ткани (небные миндалины, носоглотка, корень языка и др.) нередко развиваются лимфомы.

Злокачественные опухоли глотки наблюдаются в различном возрасте, а опухоли носоглотки и ротоглотки встречаются даже у детей. Рак гортаноглотки возникает преимущественно у мужчин старше 40 лет.

Опухоли глотки очень рано метастазируют в лимфатические узлы шеи, и 30–70% пациентов обращаются за помощью с большими и множественными регионарными метастазами.

Наиболее существенными факторами риска развития опухолей глотки являются курение и употребление алкоголя.

Каждому отделу глотки присущи свои особенности клинического течения и соответственно требуются различные лечебные стратегии.

**4.1. Злокачественные опухоли ротоглотки** **(С01, С05.1-2, С09.0-1,9, С10.0,2-3)**

Таблица 4.1

Основные статистические показатели С09.0-1,9

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Число** | |
| 2011 | 2016 |
| Число вновь выявленных случаев заболевания | 143 | 189 |
| Заболеваемость на 100000 населения (грубый интенсивный показатель) | 1,5 | 2 |
| Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 4,9 | 6,5 |
| Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 22,5 | 21,6 |
| Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 43,7 | 36,8 |
| Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 28,9 | 35,1 |
| Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %) | 38,4 | 34,2 |
| Умерло от злокачественных новообразований | 61 | 61 |
| Смертность на 100000 населения грубый интенсивный показатель | 0,6 | 0,6 |
| Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели) | 40,0 | 30,0 |
| Число пациентов, состоящих на учете на конец года | 386 | 567 |
| Из них состоящих на учете 5 и более лет, % | 35,8 | 34,9 |

Таблица 4.2

Основные статистические показатели С10.0,2-3

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Число** | |
| 2011 | 2016 |
| Число вновь выявленных случаев заболевания | 210 | 217 |
| Заболеваемость на 100000 населения (грубый интенсивный показатель) | 2,2 | 2,3 |
| Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 9,2 | 6,7 |
| Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 38,2 | 22,5 |
| Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 28,9 | 34,8 |
| Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 23,7 | 36,0 |
| Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %) | 43,8 | 55,9 |
| Умерло от злокачественных новообразований | 132 | 152 |
| Смертность на 100000 населения грубый интенсивный показатель | 1,4 | 1,6 |
| Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели) | 63,6 | 69,6 |
| Число пациентов, состоящих на учете на конец года | 424 | 482 |
| Из них состоящих на учете 5 и более лет, % | 31,6 | 32,0 |

Ротоглотка является продолжением полости рта. Границей между ними служит линия, проведенная по передним нёбным дужкам, валикообразным сосочкам языка, по границе мягкого и твердого нёба. Верхней границей ротоглотки является горизонтальная плоскость, проходящая на уровне твердого неба, нижней – горизонтальная плоскость, расположенная на уровне высшей точки свободного края надгортанника.

Злокачественные опухоли ротоглотки занимают второе место по частоте встречаемости среди опухолей глотки (30-35%). Новообразования чаще всего развиваются в области небных миндалин (63,7-85%), корне языка и мягком небе (10-26%), задней стенке глотки (5-9,1%).

Ротоглотка имеет богатую лимфатическую систему. Поэтому почти в половине случаев при первичном обращении пациенты имеют метастазы в регионарных лимфатических узлах.

**4.1.1. Гистологическая классификация.**

Абсолютное большинство злокачественных новообразований ротоглотки (90%) представлены плоскоклеточным раком различной степени дифференцировки. Остальные опухоли представлены, новообразованиями малых слюнных желез, меланомой саркомами, плазмацитомами, лимфомами и др. редкими опухолями (таблица). В небных миндалинах и корне может развиваться лимфоэпителиома (опухоль Шминке). Неходжскинские лимфомы составляют около 5% опухолей небной миндалины и крайне редко развивается в корне языка. Лимфоэпителиома, лимфосаркомы и низкодифференцированные формы рака чаще наблюдается у лиц молодого возраста.

|  |  |
| --- | --- |
| Гистологическая форма новообразования | Код ICD-O |
| *Рак ротоглотки и гортани* |  |
| Плоскоклеточный рак, БДУ\* | 8070/3 |
| Плоскоклеточный рак, ороговевающий | 8071/3 |
| Плоскоклеточныйрак, неороговевающий | 8072/3 |
| Акантолитический вариант плоскоклеточного рака | 8075/3 |
| Железисто-плоскоклеточный рак | 8560/3 |
| Базалоидный вариант плоскоклеточного рака | 8083/3 |
| Папиллярный вариант плоскоклеточного рака | 8052/3 |
| Веретеноклеточный вариант плоскоклеточного рака | 8074/3 |
| Верукозная плоскоклеточная карцинома | 8051/3 |
| Карцинома куникулятум | 8051/3 |
| Лимфоэпителиальная карцинома | 8082/3 |
| *Рак малых слюнных желез* |  |
| Ациноклеточная карцинома | 8550/3 |
| Аденокистозная карцинома | 8200/3 |
| Аденокарцинома, неспецифицированная | 8140/3 |
| Базальноклеточная аденокарцинома | 8147/3 |
| Карцинома из плеоморфной аденомы (злокачественная смешанная опухоль) | 8941/3 |
| Светлоклеточная аденокарцинома | 8310/3 |
| Цистаденокарцинома | 8440/3 |
| Эпителиально-миоэпителиальная карцинома | 8982/3 |
| Мукоэпидермоидная карцинома | 8430/3 |
| Муцинознаяаденокарцинома | 8480/3 |
| Онкоцитарная карцинома | 8290/3 |
| Полиморфная low-gradeаденокарцинома | 8525/3 |
| Инфильтрирующая протоковая карцинома (слюнных желез) | 8500/3 |
| *Меланома слизистой оболочки* | 8720/3 |

\* - использование данных морфологических типов рака рекомендуется ограничить насколько это возможно или только в случаях малого объема биопсийного материала.

**Гистопатологическая дифференцировка G.**

Для опухолей из малых слюнных желез степень гистологической дифференцировки устанавливается в соответствии с критериями изложенными в разделе опухолей больших слюнных желез.

Для плоскоклеточного рака и неспецифицированной аденокарциномы применяется следующая шкала гистологической дифференцировки:

GХ – степень дифференцировки не может быть установлена.

G1 – высокая степень дифференцировки.

G2 – средняя степень дифференцировки.

G3 – низкая степень дифференцировки.

В морфологическом заключении на материал удаленной опухоли следует указывать наличие признаков периневральной и сосудистой инвазии, отмечать число метастатически пораженных регионарных лимфатических узлов и наличие экстранодального распространения новообразования.

Неходжскинские лимфомы и лимфосаркомы лечатся в соответствии с разработанными для этих нозологических форм стандартами.

**4.1.2. TNM классификация.**

4.1.2.1. Анатомические области и части.

Передняя стенка (язычно-надгортанная область):

корень языка (задняя часть языка до валикообразных сосочков или задняя треть) (С01);

валлекула (С10.0).

Боковая стенка (С10.2):

миндалина (С09.9);

миндаликовая ямка (С09.0) и дужки небной миндалины (С09.1);

язычно-миндаликовая борозда (С09.1).

Задняя стенка (С10.3).

Верхняя стенка:

нижняя поверхность мягкого неба (С05.1);

язычок (С05.2).

**4.1.2.2. Клиническая классификация TNM.**

**Т – первичная опухоль**

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – первичная опухоль не определяется.

Tis – преинвазивнаякарцинома (carcinoma in situ).

**р16-негативный рак ротоглотки (или неподтвержденный иммуногистохимическим методом)**

Т1 –опухоль до 2 см в наибольшем измерении.

Т2 – опухоль более 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении.

Т3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении, или до язычной поверхности надгортанника.

Т4а – опухоль распространяется на соседние структуры: глубокие мышцы языка (подбородочно-язычную, подъязычно-язычную, небно-язычную и шиловидно-язычную), медиальную крыловидную мышцу, нижнюю челюсть, твердое нёбо.

Т4b – опухоль распространяется налатеральную крыловидную мышцу, крыловиднуюпластину основной кости, латеральную стенку носоглотки, основание черепа или на стенку сонной артерии.

**р16-положительный рак ротоглотки (подтвержденный иммуногистохимическим методом)**

Т1 – опухоль до 2 см в наибольшем измерении.

Т2 – опухоль более 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении.

Т3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении, или до язычной поверхности надгортанника.

Т4 – опухоль распространяется на любую из следующих структур: гортань\*, глубокие мышцы языка (подбородочно-язычную, подъязычно-язычную, небно-язычную и шиловидно-язычную), медиальную крыловидную мышцу, твердое небо, нижнюю челюсть,латеральную крыловидную мышцу, крыловидные пластинки основной кости, латеральную стенку носоглотки, основание черепа или на стенку сонной артерии.

Примечание:

\*распространение первичных опухолей корня языка и валлекул по слизистой оболочке до язычной поверхности надгортанника не рассматривается как распространение на гортань.

N – регионарные лимфатические узлы.

**р16-негативный рак ротоглотки (или неподтвержденный иммуногистохимическим методом)**

NХ – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – метастаз в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см и менее в наибольшем измерении.

N2 – метастазы, описанные, как:

N2а – метастаз в одном лимфатическом узле на стороне поражения более 3 см, но менее 6 см в наибольшем измерении, без экстранадального распространения.

N2b – метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, без экстранадального распространения.

N2с – метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении, без экстранадального распространения.

N3а – метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении, без экстранадального распространения.

N3b– метастаз в одном или нескольких лимфоузлах с клиническим экстранодальным распространением\*

Примечание

\* Наличие поражения кожи или вовлеченности мягких тканей с глубокой фиксацией к подлежащей мышце или прилежащим структурам, или клинических признаков поражения нерва классифицируется как клиническое экстранодальное распространение.

**р16-положительный рак ротоглотки (подтвержденный иммуногистохимическим методом)**

NХ – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – метастазы в лимфоузлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении.

N2 – метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении.

N3 – один или несколько метастазовболее 6 см в наибольшем измерении.

Примечание:

Лимфатические узлы, расположенные по срединной линии, считаются лимфоузлами на стороне поражения.

М – отдаленные метастазы.

М0 – нет признаков отдаленных метастазов.

М1 – имеются отдаленные метастазы.

**4.1.2.3. pTNM-патогистологическая классификация.**

pT-категории соответствуют клиническим T-категориям

Гистологическое исследование препарата селективной лимфодиссекции шеи обычно включает 10 или более лимфоузлов. Гистологическое исследование препарата радикальной или модифицированной радикальной лимфодиссекции шеи обычно включает 15 или более лимфоузлов.

**р16-негативный рак ротоглотки (или неподтвержденный иммуногистохимическим методом)**

pNX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов.

pN0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов.

pN1 – метастаз в одном лимфоузле на стороне поражения, до 3 см или менее в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

pN2а – метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

pN2b – метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

pN2с – метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

pN3а – метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

pN3b – метастаз в одном или нескольких лимфоузлах с клиническим экстранодальным распространением.

**р16-положительный рак ротоглотки (подтвержденный иммуногистохимическим методом)**

pNХ – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

pN0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

pN1 – метастаз в 1-4 лимфоузлах.

pN2 – метастазы в 5 и более лимфатических узлах.

4.1.3. Группировка по стадиям (таблицы 4.3, 4.4 и 4.5).

Таблица 4.3

Группировка по стадиям

для **р16-негативного рака ротоглотки**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 0 стадия | Тis | N0 | М0 |
| I стадия | Т1 | N0 | М0 |
| II стадия | Т2 | N0 | М0 |
| III стадия | Т3  Т1, T2, T3 | N0  N1 | М0  М0 |
| IV A стадия | Т1, T2, T3 | N2 | М0 |
| T4a | N0,N1,N2 | М0 |
| IV В стадия | T4b | Любая N | М0 |
| Любая Т | N3 | М0 |
| IV С стадия | Любая Т | Любая N | М1 |

Таблица 4.4

Группировка по стадиям (клиническая)   
для **р16-положительного рака ротоглотки**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 0 стадия | Тis | N0 | М0 |
| I стадия | Т1,Т2 | N0, N1 | М0 |
| II стадия | Т1, Т2 | N2 | М0 |
| Т3 | N0, N1, N2 | М0 |
| III стадия | Т1, T2, T3 | N3 | М0 |
| T4 | Любая N | М0 |
| IV стадия | Любая Т | Любая N | М1 |

Таблица 4.5

Группировка по стадиям (патогистологическая)

для **р16-положительного рака ротоглотки**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 стадия |  | Тis | N0 | М0 |
| I стадия |  | Т1, Т2 | N0, N1 | М0 |
| II стадия |  | Т1, Т2 | N2 | М0 |
|  | Т3 | N0, N1 | М0 |
| III стадия |  | T3, Т4 | N2 | М0 |
| IV стадия |  | Любая Т | Любая N | М1 |

4.1.4. Прогностические критерии (таблица 4.6).

Таблица 4.6

Прогностические факторы выживаемости при орофаригеальном раке

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Прогностические факторы | Связанные с опухолью | Связанные с пациентом | Прочие |
| Существенно важные | Статус (HPV) (включая P16) Tкатегория  Nкатегория | Курение, при радиотерапии | Качество лечебных средств (определение стадии и квалификация в области мультидисциплинарного управления |
| дополнительные | Число поражения лимфоузлов. Уровень вовлечённых лимфоузлов. Объём опухоли. Гипоксия | Возрастные сопутствующее заболевания | Возможность получить стандартное лечение   * Доза облучения * Общее время лечения * Качество радиотерапии |
| Новые и перспективные | EGFRэкспрессия TP53 мутация Bcl-2 ERCC1 | Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья |  |

**4.1.5. Диагностические мероприятия:**

пальпация лимфатических узлов шеи с двух сторон;

УЗИ шеи;

орофарингоскопия, ларинго- и гипофарингоскопия (зеркальная или эндоскопическая);

пальцевое исследование тканей языка, обеих миндалин и боковых стенок глотки;

биопсия опухоли;

тонкоигольная аспирационная биопсия увеличенных лимфатических узлов;

рентгенография органов грудной клетки или КТу пациентов с регионарными метастазами;

ортопантомография (для оценки состояния зубов);

КТ с контрастированием области первичного опухолевого очага и шеи или МРТ;

ФДГ-ПЭТ-КТ (по показаниям при III-IV стадии);

Молекулярно-генетическое тестирование на ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) при орофарингеальном плоскоклеточном раке может быть рекомендовано в зависимости от морфологии и иммунофенотипа новообразования в следующих случаях (таблица 4.7):

Таблица 4.7

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Морфология | ИГХ на p16 | Потребность в тестировании на ДНК ВПЧ |
| Неороговевающий или преимущественно неороговевающий плоскоклеточный рак | Интенсивное и диффузное окрашивание цитоплазмы и ядер в >70% клеток | Нет |
| Неороговевающий или преимущественно неороговевающий плоскоклеточный рак | Негативное или фокальное позитивное окрашивание | Да |
| Ороговевающий плоскоклеточный рак | Интенсивное и диффузное окрашивание цитоплазмы и ядер в >70% клеток | Да |
| Ороговевающийплоскоклеточныйрак | Негативное или фокальное позитивное окрашивание | Нет |

эзофагогастроскопия;

бронхоскопия (при наличии жалоб);

ЭКГ;

Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).

Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

серореакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, креатинин, мочевина, билирубин, щелочная фосфатаза, глюкоза, электролиты – Na, K, Ca, Cl);

клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);

коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки.

**4.1.6. Общие принципы лечения.**

**4.1.6.1. Рак нёбных миндалин.**

Рак нёбных миндалин чувствителен к лучевой и химиолучевой терапии. Объемы облучения первичного очагазависятот 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 + заглоточные лимфатические узлы) на стороне локализации первичной опухоли может быть выполнена при N0. При наличии метастазов выполняется радикальная шейная лимфодиссекция.

**4.1.6.2. 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 неоадъювантной 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/м2, 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.

**4.1.6.3. Рак задней стенки глотки и мягкого нёба.**

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 нёба облучаются лимфатические узлышеи 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.

**4.1.7. Лечение рака ротоглотки в зависимости от стадии заболевания.**

4.1.7.1. T1-2 N0-1 M0.

4.1.7.1.1. Дистанционная лучевая терапия на первичный опухолевый очаг в СОД 70 Гр (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.

4.1.7.1.2. Химиотерапия с цисплатином одновременно с дистанционной лучевой терапией (только для Т1-Т2, 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.

4.1.7.1.3. Хирургическое удаление первичной опухоли ± односторонняя или двусторонняяя 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.

4.1.7.2. T3-4аN0-1M0.

4.1.7.2.1. Химиотерапия с цисплатином одновременно с дистанционной лучевой терапиейпо 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.

4.1.7.2.2 Хирургическое удаление первичной опухоли ± односторонняя или двусторонняяя 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.

4.1.7.2.3. Неоадъювантная химиотерапия + последующая одновременная дистанционная лучевая и химиотерапия.

Схемы неоадъювантной химиотерапии:

цисплатин 75-100 мг/м2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

флюороурацил 750-1000 мг/м2/сут внутривенная 24-часовая инфузия 1-4 дни;

3 курса с интервалом в 3-4 недели

или

цисплатин 75 мг/м2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день,

флюороурацил 750-1000 мг/м2/сут внутривенная 24-часовая инфузия 1-5 дни,

паклитаксел 135 мг/ м2/сут в 1-й день

3 курса с интервалом в 3-4 недели.

4.1.7.2.4. 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.

4.1.7.3. T3-4 N2-3 M0, любое Т N2-3 М0.

4.1.7.3.1. Одновременнаяхимиотерапияс цисплатиноми 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.

4.1.7.3.2. Неоадъювантная химиотерапия + последующая одновременная дистанционная лучевая и химиотерапия.

Схема неоадъювантной химиотерапии:

цисплатин 75-100 мг/м2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

флюороурацил 750-1000 мг/м2/сут внутривенная 24-часовая инфузия 1-4 дни;

3 курса с интервалом в 3-4 недели.

4.1.7.3.3. 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.

4.1.7.3.4. Хирургическое удаление первичной опухоли + шейная димфодиссекция + послеоперационная дистанционная лучевая терапия или химиотерапия одновременно с лучевой терапией.

При N1, N2a-b и N3 выполняется односторонняя радикальная шейная лимфодиссекция.

При N2с выполняется двусторонняяя 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).

4.1.7.4. Возможно использование цетуксимаба во второй линии или при наличии противопоказаний к введению платины.

**4.1.8. Наблюдение, сроки и объем обследования.**

4.1.8.1. 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.

4.1.8.2. 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 КТу 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).

**4.2. Злокачественные опухоли носоглотки (С11)**

Таблица 4.8

Основные статистические показатели С11

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Число** | |
| 2011 | 2016 |
| Число вновь выявленных случаев заболевания | 36 | 34 |
| Заболеваемость на 100000 населения (грубый интенсивный показатель) | 0,4 | 0,4 |
| Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 6,1 | 3,1 |
| Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 27,3 | 31,3 |
| Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 42,4 | 25 |
| Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 24,2 | 40,6 |
| Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %) | 13,3 | 25,0 |
| Умерло от злокачественных новообразований | 17 | 22 |
| Смертность на 100000 населения грубый интенсивный показатель | 0,2 | 0,2 |
| Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели) | 50,0 | 50,0 |
| Число пациентов, состоящих на учете на конец года | 244 | 253 |
| Из них состоящих на учете 5 и более лет, % | 60,3 | 60,5 |

Носоглотка – верхняя часть глотки, располагающаяся ниже основания черепа позади полости носа. Границей со средним отделом (ротоглоткой) является условная горизонтальная линия, проходящая по твёрдому нёбу. Верхняя стенка – основание черепа (тело основной кости, основная часть затылочной кости и пирамиды височных костей); передняя стенка – края хоан; задняя – передние поверхности I и II позвонков; боковые стенки – мышечные (сжиматели глотки); нижняя – задняя поверхность мягкого нёба.

Мужчины заболевают раком носоглотки в 3–4 раза чаще, чем женщины. Преимущественный возраст заболевших 40–60 лет. Одними из первых симптомов опухоли являются нарастающее затруднение дыхания носом, гнусавость, заложенность и шум в ушах, понижение слуха. У 10–15% пациентов может наблюдаться прорастание опухоли в основание черепа. Опухоли носоглотки очень рано метастазируют в лимфатические узлы верхней трети шеи и зачелюстной области (60–90%). Поражение лимфатических узлов регионарных зон у 25–80% пациентов является первым клиническим проявлением рака носоглотки.

За последние три года злокачественными опухолями носоглотки в Республике Беларусь заболевает ежегодно 25-35 человек.

**4.2.1. Гистологическая классификация.**

В таблице 4.9 представлены наиболее часто встречающиеся морфологические варианты злокачественных опухолей носоглотки.

Таблица 4.9

|  |  |
| --- | --- |
| *Рак носоглотки* |  |
| Плоскоклеточный рак, ороговевающий | 8071/3 |
| Назофарингеальная (лимфоэпителиальная) карцинома, дифференцированная/недифференцированная | 8082/3 |
| Базалоидныйвариантплоскоклеточногорака | 8083/3 |
| Назофарингеальная папиллярная аденокарцинома | 8260/3 |
| Аденокарцинома, неспецифицированная\* | 8140/3 |

\* – использование данных морфологических типов рака рекомендуется ограничить насколько это возможно или только в случаях малого объема биопсийного материала.

**4.2.2. TNM классификация.**

4.2.2.1. Анатомические области и части носоглотки.

Заднверхняя стенка: от уровня линии соединения твердого и мягкого неба до основания черепа (С11.0, С11.1).

Боковая стенка, включая ямку Розенмюллера (С 11.2).

Нижняя стенка, представляющая собой заднюю поверхность мягкого нёба (С 11.3).

**4.2.2.2. Клиническая классификация TNM.**

Т – первичная опухоль.

T1 – опухоль ограничивает носоглотку или прорастает в ротовую полость и/носовую полость без распространения в окологлоточные структуры

Т2 – опухоль, распространяющася на окологлоточные структуры и /или инфильтрирует медиальную, латеральной крыловидную мышцы и/или предпозвоночных мышц.

Т3 – опухоль распространяется на костные структуры основания черепа, шеиный позвонок, крыловидную ямку и/или параназальные структуры.

Т4 – опухоль распространяется в полость черепа с или без вовлечения черепных нервов, поражает гортаноглотку, орбиту, околоушную слюнную железу и/или распространение за пределы латеральной крыловидной мышцы.

N – регионарные лимфатические узлы.

NХ – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – один или несколько метастазов на стороне поражения в шейных лимфоузлах и/или метастазы в позадиглоточных лимфатических узлах на стороне поражения или с обеих сторон до 6 смвыше нижней границы перстневидного хряща.

N2 – двухсторонние метастазы в шейных лимфоузлах до 6 см в наибольшем измерении, выше нижней границы перстневидного хряща.

N3 – один или неколько метастазов в шейных лимфоузлах больше 6 см в наибольшем измерении и/или расположенные ниже нижней границы перстневидного хряща

М – отдаленные метастазы.

МХ – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

М0 – нет признаков отдаленных метастазов.

М1 – имеются отдаленные метастазы.

**4.2.2.3. pTNM – патогистологическая классификация**

pT, N-категории соответствуют клиническим T, N-категориям

**4.2.3.** Группировка по стадиям (таблица 4.10).

Таблица 4.10

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 0 стадия | Тis | N0 | М0 |
| I стадия | Т1 | N0 | М0 |
| II стадия | Т1 | N1 | М0 |
| Т2 | N0, N1 | М0 |
| III стадия | Т1, T2  T3 | N2  N0, N1, N2 | М0  М0 |
| IV A стадия | T4 | N0,N1,N2 | М0 |
| Любая Т | N3 | М0 |
| IV В стадия | Любая Т | Любая N | М1 |

4.2.4. Прогностические критерии (таблица 4.11).

Таблица 4.11

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Прогностические факторы | Связанные с опухолью | Связанные с пациентом | Прочие |
| Существенно важные | Стадия Гистологи-ческий тип | Возрастные сопутству  ющее заболевания | Средства определения стадии (МРТ, ПЭТ, КТ) Средства для высококачественной лучевой терапии (конформационная и прецизионная методики) Дополнительные применения химио-терапии, квалификация специалиста в лучевой и химиотерапевтической терапии |
| Дополнительные | EBV-DNA(ДНК вируса Эбштейн-Барр)  Объём опухоли  Локализация метастазов | ЛДГ | Оптимизация фракционной дозы радиотерапии  Оптимизация порядка химиотерапии и препаратов |
| Новые и перспективные | Биомаркеры профиль генной экспрессии |  | Преимущества диагностической и терапевтической методики |

**4.2.5. Диагностические мероприятия:**

сбор анамнеза;

пальпация шеи с обеих сторон;

УЗИ шеи;

ото-, фаринго- и задняя риноскопии, в том числе фиброоптическая (при необходимости послеоттягивания мягкого нёба);

биопсия опухоли носоглотки;

тонкоигольная аспирационная биопсия увеличенного лимфоузла шеи;

определение вируса Эпштейн-Баррв опухоли и крови (при плоскоклеточном неороговевающем и недиффенцированном раке);

МРТ с контрастированиемот основания черепа, включая носоглотку до ключиц и/или компьютерная рентгенотомография с контрастированием;

КТ основания черепа с контрастированием (по показаниям);

КТ органов грудной клетки и печени с контрастированиемилиФГД-ПЭТ-КТ у пациентов с высоким риском отдаленных метастазов (при плоскоклеточномнеороговевающем раке, при выявлении эндемического фенотипа вируса Эпштейн-Барр или N2-3, по показаниями при III-IV стадии опухолей других гистологических типов);

рентгенография органов грудной клетки;

ЭКГ;

Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).

группа крови и резус-фактор;

серореакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследованиекрови (общий белок, креатинин, мочевина, билирубин, щелочная фосфатаза, глюкоза, электролиты – Na, K, Ca, Cl);

клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);

коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки.

**4.2.6. Общие принципы лечения.**

Лечение рака носоглотки лучевое и химиолучевое. Пациенты с T1N0M0 могут быть излечены применением только лучевой терапии. В остальных случаях используется химиолучевое лечение. У отдельных групп пациентов с распространенным опухолевым процессом целесообразна неоадъювантная химиотерапия с целью уменьшения объема опухоли и создания благоприятных условий для последующего химиолучевого лечения.

Шейные лимфатические узлы всегда облучаются билатерально с лечебной или профилактической целью.

Хирургические вмешательства используются крайне редко (удаление рецидивных опухолей при невозможности провести повторное облучение или радикальная шейная лимфодиссекция при неполной регрессии метастазов после химиолучевого лечения).

4.2.6.1. Лучевая терапия.

Лучевая терапия в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) используется в качестве самостоятельного метода прилечении рака носоглотки T1N0M0. Одновременно с первичным опухолевым очагом осуществляется двустороннее облучение регионарных лимфатических узлов.При лечении более распространенных форм опухолей лучевая терапия используется в рамках химиолучевого лечения.

**4.2.7. Лечение в зависимости от стадии.**

4.2.7.1. I стадии (Т1N0M0).

Дистанционная лучевая терапия на первичный опухолевый очаг в СОД 70 Гр + двустороннее облучение регионарных лимфатических узловвСОД 50 Гр.

4.2.7.2. II-IVА стадии (Т1N1-3M0; Т2-Т4N0-3M0).

Химиолучевая терапия + адъювантная химиотерапия:

Одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевая терапия в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на превичный очаг, регионарные лимфатические узлы в СОД 50-60 Гр (РОД 2 Гр). При больших или множественных регионарных метастазах СОД составляет 60-70 Гр (РОД 2 Гр).

После завершения химиолучевого лечения проводится три курса адъювантной полихимиотерапии:

цисплатин 75-100 мг/м2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- ипостгидратацией в 1-й день;

флюороурацил 750-1000 мг/м2 /сут внутривенная 24-часовая инфузия 1-4 дни.

Интервал между курсами 4 недели.

При неполной регрессии регионарных метастазов выполняется радикальная шейная диссекция.

4.2.7.3. IVВ стадия (любая T любая NМ1).

Полихимиотерапия + лучевая терапия на область первичного опухолевого очага (СОД 70 Гр, РОД 2 Гр) и регионарных лимфатических узлов (СОД 60-70 Гр, РОД 2 Гр), которая проводится при полной регрессии отдаленных метастазов после химиотерапии.

Лучевая терапия также может быть использована для лечения отдаленных метастазов.

**4.2.8. Схемы химиотерапии.**

4.2.8.1. Цисплатин 75-100 мг/м2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день,

флюороурацил 750-1000 мг/м2 /сутвнутривенная 24-часовая инфузия 1-4 дни,

интервал между курсами 4 недели.

4.2.8.2. карбоплатинAUC 4-5

флюороурацил 750-1000 мг/м2/сут внутривенная 24-часовая инфузия 1-4 дни.

4.2.8.3. Возможно использование цетуксимаба во второй линии или при наличии противопоказаний к введению платины.

**4.2.9. Лечение рецидива заболевания.**

При местном рецидиве опухоли в срок не ранее чем через 12 мес. после завершения лечения может быть рассмотрен вопрос о проведении локального облучения зоны рецидивас использованием контактной и/или дистанционной лучевой терапии.

**4.2.10. Наблюдение, сроки и объем обследования.**

Диспансерное наблюдение за излеченными пациентами:

в течение первого года после завершения лечения – каждые 1-3 месяца;

в течение второго года – каждые 2-4 месяца;

с третьего по пятый годы – один раз каждые 4-6 месяцев;

после пяти лет – один раз каждые 6-12 месяцев.

4.2.10.1. Методы обследования:

пальпаторное обследование шеи − при каждом посещении;

передняя и задняя риноскопия, орофарингоскопия, ларингоскопия (зеркальная или эндоскопическая) – при каждом посещении;

МРТ и/или КТ носоглотки с контрастированием через 4-6месяцев после завершения лечения;

УЗИ шеи 1 раз в 3-6 мес.;

УЗИ или КТ печени выполняется у пациентов с высоким риском развития отдаленных метастазов один раз в 6 мес.;

КТ органов грудной клетки и печени с контрастированием или ПЭТ-КТ у пациентов с высоким риском отдаленных метастазов (при неороговевающем раке, при выявлении эндемического фенотипа вируса Эпштейн-Барр или N2-3), один раз в 6 мес.;

уровень ТТГ каждые 6-12 мес. (после облучения шеи).

**4.3. Злокачественные опухоли гортаноглотки (С12, С13)**

Таблица 4.12

Основные статистические показатели С12, С13

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Число** | |
| 2011 | 2016 |
| Число вновь выявленных случаев заболевания | 257 | 340 |
| Заболеваемость на 100000 населения (грубый интенсивный показатель) | 2,7 | 3,6 |
| Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 0,8 | 1,5 |
| Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 9,0 | 9,8 |
| Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 59,2 | 46,1 |
| Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 31,0 | 42,6 |
| Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %) | 48,9 | 40,8 |
| Умерло от злокачественных новообразований | 186 | 216 |
| Смертность на 100000 населения грубый интенсивный показатель | 2,0 | 2,3 |
| Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели) | 74,1 | 63,9 |
| Число пациентов, состоящих на учете на конец года | 493 | 642 |
| Из них состоящих на учете 5 и более лет, % | 26,6 | 22,1 |

Второй локализацией по частоте возникновения опухолей в глотке является гортаноглотка. Верхней границей гортаноглотки является линия нижней границы ротоглотки на уровне большого рожка подъязычной кости и верхнего края свободной части надгортанника перпендикулярная к задней стенке глотки, нижней – плоскость, проходящая по нижнему краю перстневидного хряща. Граница с гортанью – линия, проходящая по свободному краю надгортанника, краю черпаловидно-надгортанных складок и черпаловидных хрящей. Чаще всего опухоли развиваются в грушевидном синусе. В позадиперстневидной области и на задней стенке опухоли возникают редко.

В гортаноглотке преобладающей формой опухоли являются разновидности плоскоклеточного рака. Неэпителиальные опухоли наблюдаются в 2–3% случаев. Болеют преимущественно мужчины 40–60 лет. Факторами риска для этих новообразований, как и при опухолях гортани, являются курение и злоупотребление алкоголем.

**4.3.1. TNM классификация.**

4.3.1.1. Анатомические области и части гортаноглотки.

Глоточно-пищеводное соединение (С13.0) (область позади перстневидного хряща): простирается от уровня черпаловидного хряща и черпаловидно-надгортанных складок до нижней границы перстневидного хряща и формирует переднюю стенку гортаноглотки.

Грушевидный синус (С12.9): простирается от черпаловидно-надгортанной складки до верхнего края пищевода, латерально ограничен щитовидным хрящом, медиально – поверхностью черпаловидно-надгортанной складки (С13.1), черпаловидным и перстневидным хрящами.

Задняя стенка глотки (С13.2): простирается от уровня валлекул до нижнего края перстневидного хряща.

**4.3.1.2. Клиническая классификация TNM.**

Т – первичная опухоль

Т1 – опухоль не выходит за пределы одной анатомической части гортаноглотки и составляет до 2 см в наибольшем измерении.

Т2 – опухоль выходит за пределы одной анатомической части гортаноглотки или распространяется на соседние структуры,или более 2 см, но менее 4 см в наибольшем измерении, без фиксации половины гортани.

Т3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении, или с фиксацией половины гортани или с расширением пищевода.

Т4а–опухоль прорастает прилежащие структуры: щитовидный/перстневидный хрящ, подъязычную кость, щитовидную железу, пищевод,мягкие ткани шеи (подподъязычные мышцы или подкожную жировую клетчатку).

Т4b – опухоль распространяется на превертебральную фасцию, сонную артерию или медиастинальные структуры.

N – регионарные лимфатические узлы.

NХ – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – метастаз в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см и менее в наибольшем измерении.

N2 – метастазы, описанные, как:

N2а – метастаз в одном лимфатическом узле на стороне поражения более 3 см, но менее 6 см в наибольшем измерении, без экстранадального распространения.

N2b – метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, без экстранадального распространения.

N2с – метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении, без экстранадального распространения.

N3а – метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении, без экстранадального распространения.

N3b– метастаз в одном или нескольких лимфоузлах с клиническим экстранодальным распространением\*

Примечание

Наличие поражения кожи или вовлеченности мягких тканей с глубокой фиксацией к подлежащей мышце или прилежащим структурам, или клинических признаков поражения нерва классифицируется как клиническое

М – отдаленные метастазы.

МХ – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

М0 – нет признаков отдаленных метастазов.

М1 – имеются отдаленные метастазы.

**4.3.1.3.pTNMпатогистологическая классификация.**

pT-категории соответствуют клиническим T-категориям

Гистологическое исследование препарата селективной лимфодиссекции шеи обычно включает 10 или более лимфоузлов. Гистологическое исследование препарата радикальной или модифицированной радикальной лимфодиссекции шеи обычно включает 15 или более лимфоузлов.

pNX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов

pN0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов

pN1 – метастаз в одном лимфоузле на стороне поражения, до 3 см или менее в наибольшем измерении, без экстранодального распространения

pN2а – метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

pN2b – метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

pN2с – метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

pN3а – метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

pN3b – метастаз в одном или нескольких лимфоузлах с клиническим экстранодальным распространением

**4.3.2**. Группировка по стадиям (таблица 4.13).

Таблица 4.13

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 0 стадия | Тis | N0 | М0 |
| I стадия | Т1 | N0 | М0 |
| II стадия | Т2 | N0 | М0 |
| III стадия | Т3  Т1, T2, T3 | N0  N1 | М0  М0 |
| IV A стадия | Т1, T2, T3 | N2 | М0 |
| T4a | N0,N1,N2 | М0 |
| IV В стадия | T4b | Любая N | М0 |
| Любая Т | N3 | М0 |
| IV С стадия | Любая Т | Любая N | М1 |

4.3.3. Прогностические критерии аналогичны как при раке гортани (см. соответствующий раздел)

**4.3.4. Диагностические мероприятия:**

пальпация лимфатических узлов шеи с двух сторон;

УЗИ шеи;

орофарингоскопия, ларинго- и гипофарингоскопия (зеркальная или эндоскопическая);

пальцевое исследование тканей корня языка, обеих миндалин и боковых стенок глотки;

биопсия опухоли;

тонкоигольная аспирационная биопсия увеличенных лимфатических узлов;

КТ органов грудной клетки или ФГД-ПЭТ-КТ (по показаниям при III-IV стадии);

КТ с контрастированием области первичного опухолевого очага и шеи или МРТ;

эзофагогастроскопия, бронхоскопия (по показании);

ЭКГ;

Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).

4.3.4.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

серореакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследованиекрови (общий белок, креатинин, мочевина, билирубин, щелочная фосфатаза, глюкоза, электролиты – Na, K, Ca, Cl);

клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);

коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) – на этапе предоперационной подготовки.

**4.3.5. Общие принципы лечения.**

Ранние стадии рака гортаноглотки (Т1N0-1, небольшие T2N0) могут быть излечены с помощью дистанционной лучевой терапии или хирургического метода. В большинстве случаев используется комбинированное лечение, в том числе с применением неоадъювантной химиотерапии или одновременной лучевой терапии и химиотерапии. Возможно использование цетуксимаба во второй линии или при наличии противопоказаний к введению платины.

Учитывая склонность рака гортаноглотки к раннему метастазированию в регионарные лимфатические узлы во всех случаях рекомендуется осуществлять облучение регионарных лимфатических узлов или выполнять превентивные селективные лимфодиссекции.

**4.3.6. Лечение рака гортаноглотки в зависимости от стадии заболевания.**

4.3.6.1. I-II стадии (Т1 N0-1 M0, небольшие Т2 N0 M0).

4.3.6.1.1. Дистанционная лучевая терапия на первичный опухолевый очаг в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) и регионарные лимфатические узлы СОД 50-66 Гр (РОД 2 Гр).

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

Односторонняя шейная лимфодиссекция выполняется в случае неполной регрессии метастазов.

4.3.6.1.2. Частичная ларингофарингоэктомия + односторонняя или двусторонняя селективная шейная лимфодиссекция (N0) или радикальная шейная лимфодиссекция (N1).

При отсутствии экстракапсулярного распространения метастаза, периневральной/лимфатической/сосудистой инвазии – на область первичного очага проводится послеоперационная лучевая терапия в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы СОД 50-60 Гр (РОД 2 Гр).

При наличии роста опухоли в краях отсечения, экстранодальном распространении метастазов проводится послеоперационнаяхимиотерапия с цисплатином и одновременной дистанционной с лучевой терапией в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и СОД 60-66 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

4.3.6.2. III-IVА стадии (Т1 N1-3 M0, Т2-3 любая N M0, кроме Т4а) потенциально нуждающиеся в ларингэктомии.

4.3.6.2.1. Два курса неоадъювантной химиотерапии:

цисплатин 75-100 мг/м2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

флюороурацил 750-1000 мг/м2 /сут внутривенная 24-часовая инфузия 1-4 дни.

4.3.6.2.1.1. При полной регрессии первичного опухолевого очага: дистанционная лучевая терапия в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и регионарные лимфатические узлы в СОД 60-70 Гр (РОД 2 Гр). Большие ограниченно смещаемые или не смещаемые метастазы облучаются в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр):

при неполной регрессии метастазов выполняется радикальная шейная лимфодиссекция;

при полной регрессии метастазов проводится динамическое наблюдение или возможно выполнение радикальной шейной лимфодиссекции у пациентов с изначальными N2-3.

4.3.6.2.1.2. При регрессии первичной опухоли менее 50% выполняется хирургическое вмешательство на первичном опухолевом очаге и регионарных лимфатических узлах (по показаниям) + лучевая или одновременная химиолучевая терапия:

при отсутствии экстракапсулярного распространения метастаза(ов), периневральной/лимфатической/сосудистой инвазии – на область первичного очага проводится послеоперационная лучевая терапия в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы СОД 50-60 Гр (РОД 2 Гр);

при наличии роста опухоли в краях отсечения, экстракапсулярном распространении метастазов, множественных метастазах, периневральной/лимфатической/сосудистой инвазии проводится послеоперационная одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевой терапией в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и СОД 60-66 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы.

4.3.6.2.1.3. При регрессии первичного опухолевого очага более 50% проводится еще один курс неоадъювантной химиотерапии:

цисплатин 75-100 мг/м2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- ипостгидратацией в 1-й день;

флюороурацил 750-1000 мг/м2/сут внутривенная 24-часовая инфузия 1-4 дни.

При полной регрессии первичного опухолевого очага после 3-го курса проводится дистанционная лучевая терапия в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и регионарные лимфатические узлы в СОД 60-70 Гр (РОД 2 Гр). Большие ограниченно смещаемые или не смещаемые метастазы облучаются в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр):

при неполной регрессии метастазов выполняется радикальная шейная лимфодиссекция;

при полной регрессии метастазов проводится динамическое наблюдение или возможно выполнение радикальной шейной лимфодиссекции у пациентов с изначальными N2-3.

При наличии резидуальной опухоли выполняется хирургическое вмешательство на первичном опухолевом очаге и регионарных лимфатических узлах (по показаниям) + лучевая или одновременная химиолучевая терапия:

при отсутствии экстракапсулярного распространения метастаза (ов),периневральной/лимфатической/сосудистой инвазии– на область первичного очага проводится послеоперационная лучевая терапия в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы СОД 50-60 Гр (РОД 2 Гр);

при наличии роста опухоли в краях отсечения, экстракапсулярном распространении метастазов, множественных метастазах, периневральной/лимфатической/сосудистой инвазии проводится послеоперационная одновременная химиотерапия с цисплатином и лучевой терапиейв СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и СОД 60-66 Гр (РОД 2 Гр) на регионарный лимфатические узлы.

4.3.6.2.2. Ларингофарингоэктомия + односторонняя или двусторонняяя селективная шейная лимфодиссекция(N0) или радикальная шейная лимфодиссекция (N+):

при отсутствии экстракапсулярного распространения метастаза (ов), периневральной/лимфатической/сосудистой инвазии – на область первичного очага проводится послеоперационная лучевая терапия в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр) на регионарные лимфатические узлы СОД 50-60 Гр (РОД 2 Гр);

при наличии опухоли в краях отсечения, экстракапсулярном распространении метастазов, периневральной/лимфатической/сосудистой инвазии проводится послеоперационная одновременной химиотерапия с цисплатином и лучевой терапией в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага и СОД 60-66 Гр (РОД 2 Гр) на регионарный лимфатические узлы.

4.3.6.2.3. Одновременная химиотерапия с цисплатином и дистанционной лучевой терапией в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и регионарные лимфатические узлы в СОД 60-70 Гр (РОД 2 Гр). Большие ограниченно смещаемые или не смещаемые метастазы облучаются в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр)

В качестве варианта лечения может использоваться режим динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустомс внутривенной инфузиейцисплатина 100 мг/м2 со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й и 22-й дни лучевой терапии (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 метастатические лимфатические узлы до 16 Гр (СОД 70 Гр)).

После химиолучевой терапии:

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 (по показаниям).

4.3.6.3. IVА стадии (Т4а любая N M0).

4.3.6.3.1. Хирургическое вмешательство на первичном опухолевом очаге+радикальная или селективная шейная лимфодиссекция + одновременная химиотерапия с цисплатиноми лучевая терапия в СОД 60-70Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 50-60 Гр (РОД 2 Гр) на интактные регионарные лимфатические узлы. При экстракапсулярном распространении метастазов (а) регионарные лимфатические узлы облучаются в СОД60-66 Гр (РОД 2 Гр).

4.3.6.3.2. Одновременная химиотерапия с цисплатиноми лучевая терапия ± хирургическое вмешательство на первичном опухолевом очаге и регионарных лимфатических узлах.

1 схема:облучениев СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный очаг и в СОД 50-60 Гр (РОД 2 Гр) на интактные регионарные лимфатические узлы. При множественных или больших метастазах СОД 70 Гр (РОД 2 Гр).

2схема: 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 метастатические лимфатические узлы до 16 Гр (СОД 70 Гр)).

При неполной регрессии первичного опухолевого очага производится хирургическое удаление резидуальной опухоли + шейная лимфодиссекция (по показаниям)

При полной регрессии первичного опухолевого очага и неполной регрессии метастазов выполняется радикальная шейнаялимфодиссекция.

При полной регрессии первичного опухолевого очага и метастазов проводится динамическое наблюдение или возможно выполнение радикальной шейной лимфодиссекции у пациентов с регионарными метастазами изначально определяемые как N2-3.

4.3.6.3.3. Лечение нерезектабельных опухолей – химиолучевое и лучевое.

4.3.7.**Наблюдение, сроки и объем обследования.**

Диспансерное наблюдение за излеченными пациентами:

в течение первого года после завершения лечения – каждые 1-3 месяца;

в течение второго года – каждые 2-4 месяца;

с третьего по пятый годы – один раз каждые 4-6 месяцев;

после пяти лет – один раз каждые 6-12 месяцев.

4.3.7.1. Методы обследования:

пальпация шеи,орофарингоскопия, ларингоскопия,передняя и задняя риноскопия – при каждом посещении;

УЗИ шеи один раз в 3-6 мес.,

эзофагогастро- и бронхоскопия (при наличии жалоб),

МРТ или КТ с контрастированием через 4-6 месяцев после окончания лечения;

рентгенография органов грудной клетки (каждые 6-12 мес.),

уровень ТТГ каждые 6-12 мес. (после облучения шеи).