

## 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 (нёбные 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.

Каждому отделу глотки присущи свои особенности клинического течения опухолевого процесса, соответственно требуются различные лечебные стратегии.

### 4.1. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ РОТОГЛОТКИ (C01, C05.1–2, C09.0–1,9, C10.0,2–3)

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

Злокачественные опухоли ротоглотки занимают первое место по частоте встречаемости среди опухолей головы и шеи (14–16 %). Новообразования чаще всего развиваются в области нёбных миндалин (63,7–85 %), корне языка и мягком нёбе (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 другими редкими

опухольями (таблица 1). В нёбных миндалинах и корне языка может развиваться лимфоэпителиома (опухоль Шминке). Неходжкинские лимфомы составляют около 5 % опухолей нёбной миндалины и крайне редко развивается в корне языка. Лимфоэпителиома, лимфосаркомы и низкодифференцированные формы рака чаще наблюдается у лиц молодого возраста.

**Таблица 1. Гистологическая классификация злокачественных опухолей ротоглотки**

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
<i>Карцинома ротоглотки и гортани</i>	
HPV-позитивная плоскоклеточная карцинома (ротоглотка)	8085/3*
HPV-негативная плоскоклеточная карцинома (ротоглотка)	8086/3*
<i>Варианты плоскоклеточной карциномы</i>	
Плоскоклеточная карцинома, БДУ*	8070/3
Плоскоклеточная карцинома, обычная (ороговевающая)	8071/3
Плоскоклеточная карцинома, неороговевающая	8072/3
Акантолитический вариант плоскоклеточной карциномы	8075/3
Железисто-плоскоклеточная карцинома	8560/3
Базалоидный вариант плоскоклеточной карциномы	8083/3
Папиллярный вариант плоскоклеточной карциномы	8052/3
Веретенчатый вариант плоскоклеточной карциномы	8074/3
Верукозная плоскоклеточная карцинома	8051/3
Лимфоэпителиальная карцинома	8082/3
<i>Карцинома носоглотки</i>	
<i>Назофарингеальная карцинома</i>	
Плоскоклеточная карцинома, обычная (ороговевающая)	8071/3
Плоскоклеточная карцинома, неороговевающая	8072/3
Базальноклеточная аденокарцинома	8147/3
<i>Назофарингеальная папиллярная аденокарцинома</i>	8260/3
<i>Карцинома малых слюнных желез</i>	
Мукоэпидермоидная карцинома	8430/3
Аденокистозная карцинома	8200/3
Ациноклеточная карцинома	8550/3
Полиморфная аденокарцинома	8525/3
Светлоклеточная аденокарцинома	8310/3
Базальноклеточная аденокарцинома	8147/3
Интрадуктальная карцинома	8500/2
Аденокарцинома, неспецифицированная	8140/3

Окончание таблицы 1

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
Аденокарцинома, неспецифицированная	8140/3
Карцинома слюнных протоков	8500/3
Миоэпителиальная карцинома	8982/3
Эпителиально-миоэпителиальная карцинома	8563/3
Карцинома из плеоморфной аденомы	8941/3
Секреторная карцинома	8502/3
Аденокарцинома слюнных желез	8410/3
Карциносаркома	8980/3
Низкодифференцированная карцинома:	
Недифференцированная карцинома	8020/3
Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома	8013/3
Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома	8041/3
Лимфоэпителиальная карцинома	8082/3
Плоскоклеточная карцинома	8070/3
Онкоцитарная карцинома	8290/3
Сиалобластома	8974/1
<i>Меланома слизистой оболочки</i>	8720/3

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

### Гистопатологическая дифференцировка G.

Шкала гистологической дифференцировки применяется для HPVВПЧ-негативной плоскоклеточной карциномы:

GX – степень дифференцировки не может быть установлена;

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – средняя степень дифференцировки;

G3 – низкая степень дифференцировки.

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

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

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

## 4.1.2. TNM КЛАССИФИКАЦИЯ

### 12.4.1. Анатомические области и части.

Передняя стенка (язычно-надгортанная область):  
 корень языка (задняя часть языка до валикообразных сосочков или задняя треть) (C01);  
 валлекула (C10.0).  
 Боковая стенка (C10.2):  
 миндалина (C09.9);  
 миндаликовая ямка (C09.0) и дужки небной миндалины (C09.1);  
 язычно-миндаликовая борозда (C09.1).  
 Задняя стенка (C10.3).  
 Верхняя стенка:  
 нижняя поверхность мягкого нёба (C05.1);  
 язычок (C05.2).

### 4.1.2.2. Клиническая классификация TNM.

T — первичная опухоль:  
 TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;  
 T0 — первичная опухоль не определяется;  
 Tis — преинвазивная карцинома (*carcinoma in situ*).  
**p16-негативный рак ротоглотки (или неподтвержденный иммуногистохимическим методом):**

T1 — опухоль до 2 см в наибольшем измерении;  
 T2 — опухоль более 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении;  
 T3 — опухоль более 4 см в наибольшем измерении или до язычной поверхности надгортанника;  
 T4a — опухоль распространяется на соседние структуры: глубокие мышцы языка (подбородочно-язычную, подъязычно-язычную, небно-язычную и шиловидно-язычную), медиальную крыловидную мышцу, нижнюю челюсть, твердое нёбо;  
 T4b — опухоль распространяется на латеральную крыловидную мышцу, крыловидную пластину основной кости, латеральную стенку носоглотки, основание черепа или на стенку сонной артерии.

**p16-положительный рак ротоглотки (подтвержденный иммуногистохимическим методом):**

T1 — опухоль до 2 см в наибольшем измерении;  
 T2 — опухоль более 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении;  
 T3 — опухоль более 4 см в наибольшем измерении или до язычной поверхности надгортанника;  
 T4 — опухоль распространяется на любую из следующих структур: гортань\*, глубокие мышцы языка (подбородочно-язычную, подъязычно-язычную, нёбно-язычную и шиловидно-язычную), медиальную крыловидную мышцу, твердое нёбо, 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.

**p16-негативный рак ротоглотки (или неподтвержденный иммуногистохимическим методом):**

NX — 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:

N2a — метастаз в одном лимфатическом узле на стороне поражения более 3 см, но менее 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения;

N2b — метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения;

N2c — метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения;

N3a — метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального 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.

**p16-положительный рак ротоглотки (подтвержденный иммуногистохимическим методом):**

NX — 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 метастазов более 6 см в наибольшем измерении.

**Примечание:**

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

M – отдаленные метастазы:

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – 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.

**p16-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;

pN2a – 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;

pN2c – метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения;

pN3a – метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения;

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

**p16-позитивный рак ротоглотки (подтвержденный иммуногистохимическим методом):**

pNX – 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 2, 3, 4)

Таблица 2. Группировка по стадиям для p16-негативного рака ротоглотки

Стадия	T	N	M
0 стадия	Tis	N0	M0
I стадия	T1	N0	M0

Окончание таблицы 2

Стадия	T	N	M
II стадия	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
III стадия	T1, T2, T3	N1	M0
	T1, T2, T3	N2	M0
IVA стадия	T4a	N0, N1, N2	M0
	T4b	Любая N	M0
IVB стадия	Любая T	N3	M0
	Любая T	Любая N	M1

Таблица 3. Группировка по стадиям (клиническая) для p16-положительного рака ротоглотки

Стадия	T	N	M
0 стадия	Tis	N0	M0
I стадия	T1, T2	N0, N1	M0
II стадия	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
III стадия	T1, T2, T3	N3	M0
	T4	Любая N	M0
IV стадия	Любая T	Любая N	M1

Таблица 4. Группировка по стадиям (патогистологическая) для p16-положительного рака ротоглотки

Стадия	T	N	M
0 стадия	Tis	N0	M0
I стадия	T1, T2	N0, N1	M0
II стадия	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1	M0
III стадия	T3, T4	N2	M0
IV стадия	Любая T	Любая N	M1

#### 4.1.4. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ (таблица 5)

Таблица 5. Прогностические факторы выживаемости при орофарингеальном раке

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Прочие
Существенно важные	Статус (HPV) (включая P16) Т категория N категория	Курение, при радиотерапии	Качество лечебных средств (определение стадии и квалификация в области мультидисциплинарного управления)
Дополнительные	Число поражений лимфоузлов. Уровень вовлечённых лимфоузлов. Объём опухоли. Гипоксия	Возрастные сопутствующие заболевания	Возможность получить стандартное лечение Доза облучения Общее время лечения Качество радиотерапии
Новые и перспективные	EGFR экспрессия TP53 мутация Vcl-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 с обязательным определением экспрессии суррогатного маркера p16 иммуногистохимическим методом; в качестве дополнительных тестов может использоваться ПЦР-тестирование на ДНК ВПЧ;

тонкоигольная аспирационная биопсия увеличенных лимфатических узлов;

рентгенография органов грудной клетки или КТ у 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);

эзофагогастроскопия;

бронхоскопия (при наличии жалоб);

ЭКГ;

Эхо-КГ (при планировании химиотерапии).

##### 4.1.5.1. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

анализ крови на сифилис (ИФА);

общий анализ крови;

общий анализ мочи;  
биохимическое исследование крови (общий белок, креатинин, мочеви́на, 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

Согласно современным данным о молекулярной биологии злокачественных опухолей головы и шеи, представленных в подавляющем большинстве случаев плоскоклеточного рака, выделяют опухоли, вызванные табаком и/или алкоголем и ВПЧ-ассоциированные опухоли. ВПЧ-позитивный статус опухоли определяется по экспрессии белка p16 в клетках опухоли при иммуногистохимическом исследовании при диффузном окрашивании 70 % и более опухолевых клеток умеренной и выраженной интенсивности. ВПЧ-позитивный плоскоклеточный рак головы и шеи чаще диагностируется у лиц молодого возраста, локализуется преимущественно в ротоглотке, характеризуется склонностью к регионарному метастазированию даже при небольшом размере первичного очага, имеет более высокую чувствительность к лекарственной и лучевой терапии и лучший прогноз. Несмотря на имеющиеся различия как на молекулярном, так и клиническом уровне, стратегия лечения ВПЧ-позитивного рака должна быть той же, что и для ВПЧ-негативного рака головы и шеи (рисунок 1).

Основные принципы лечения опухолей ротоглотки, включая лучевой метод и системную химиотерапию, изложены в п. 3.1. (Глава 3).

Лечение опухолей ротоглотки осуществляется хирургическим методом или лучевой/химиолучевой терапией по радикальной программе в зависимости от локализации, ожидаемого функционального результата, возможностей учреждения.

Хирургическое лечение на первом этапе является предпочтительным при ранних стадиях заболевания, при наличии технических возможностей предпочтение отдается трансоральным резекциям. Удаление местнораспространенных опухолей требует пластического замещения образующихся пострезекционных дефектов. Критерии выбора типа лимфодиссекции (радикальная, модифицированная или селективная) представлены в п. 3.1.2. (Глава 3).

Послеоперационная (адьювантная) лучевая или химиолучевая терапия назначается при наличии неблагоприятных прогностических признаков со стороны первичной опухоли (рост опухоли в краях отсечения, периневральная и/или лимфосудистая инвазия) и экстранодального распространения регионарных метастазов.

В случае выбора консервативного лечения рекомендуется проведение самостоятельной лучевой терапии по радикальной программе (см. п. 3.1.1.4, Глава 3).

При местнораспространенных опухолях ротоглотки (особенно при иммуногистохимически подтвержденном p16-положительном раке) предпочтительным является консервативное лечение: одновременная химиолучевая терапия или нео-

адъювантная терапия с последующей лучевой/химиолучевой терапией (см. п. 3.1.3). Стандартом является применение цисплатина из расчета 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии на первичную опухоль и область регионарных лимфатических узлов в СОД 60–70 Гр (РОД 2 Гр).

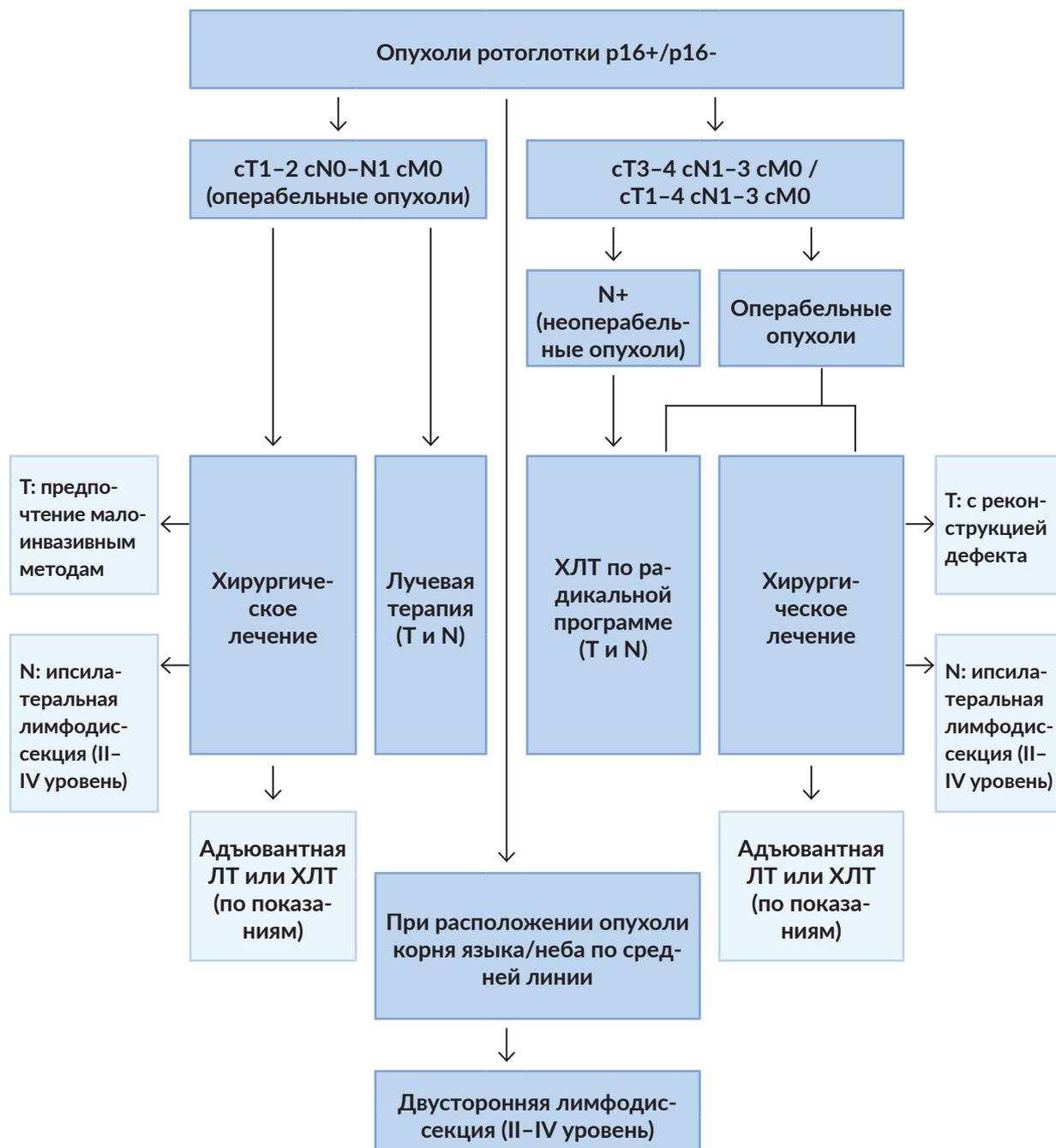


Рисунок 1 – Алгоритм выбора метода лечения первичных злокачественных опухолей ротоглотки

#### 4.1.6.1. Рак нёбных миндалин.

Рак нёбных 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.

При хирургическом лечении опухоли нёбной миндалины удаляются трансорально или наружным доступом. В ряде случаев с целью улучшения условий для адекватного удаления опухоли необходима передняя или боковая мандибулотомия. 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.

#### 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 (T3–4) лечение следует начинать с неоадьювантной полихимиотерапии или одновременной химиолучевой 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. При наличии прогностически неблагоприятных факторов проводится адьювантная лучевая или химиолучевая терапия.

#### 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 заглочные лимфатические узлы.

При N1–3 метастазах рака задней стенки глотки и мягкого нёба облучаются лимфатические узлы шеи с двух сторон, включая заглочные 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. p16-негативный рак T1–2N0–1M0.

4.1.7.1.1. Хирургическое удаление первичной опухоли + односторонняя или двусторонняя шейная лимфодиссекция (выполняется обязательно при N1) ± послеоперационная дистанционная лучевая терапия или химиотерапия одновременно с лучевой терапией (по показаниям).

При наличии периневральной/периваскулярной/лимфатической инвазии, а также метастаза в лимфоузлах IV или V уровня показана адьювантная лучевая терапия на область удаленной первичной опухоли и регионарных метастазов в СОД 60–66 Гр (РОД 2 Гр), на неизмененные регионарные лимфоузлы – СОД 44–50 Гр (РОД 2 Гр).

При наличии таких неблагоприятных гистологических признаков, как прорастание опухолью капсулы лимфоузла, положительные края резекции, рекомендуется одновременная химиолучевая терапия в СОД 60 Гр при R0–66 Гр (РОД 2 Гр), на неизмененные регионарные лимфоузлы – СОД 50–54 Гр (РОД 2 Гр) или повторное оперативное вмешательство (в случае положительных краев резекции).

4.1.7.1.2. Дистанционная лучевая терапия на первичный опухолевый очаг и регионарные метастазы (N1) в СОД 66–70 Гр (РОД 2 Гр); на лимфатические узлы (при N0) в СОД 50–54 Гр (РОД 2 Гр). 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.

4.1.7.1.3. Одновременная химиолучевая терапия в самостоятельном варианте рекомендуется при p16-отрицательном раке T1–2 N1 с подведением на первичный очаг и клинически определяемые регионарные метастазы в дозе 70 Гр (2 Гр) 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 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.

В случае полной регрессии метастатических узлов после использования консервативных методов лечения показано динамическое наблюдение.

#### **4.1.7.2. p16-негативный рак Т3–4N0–3M0.**

4.1.7.2.1. Одновременная химиолучевая терапия: применение цисплатина в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> на фоне гипергидратации в 1, 22 и 43-й дни лучевой терапии с подведением на очаг и клинически определяемые регионарные метастазы СОД 70 Гр (РОД 2 Гр). Рекомендуемая суммарная доза цисплатина во время лучевой терапии – 200 мг/м<sup>2</sup>. При высоком риске неполной реализации плана химиолучевой терапии и развития побочных эффектов препаратов платины целесообразен отказ в пользу применения карбоплатина.

Возможные схемы лечения:

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 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 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 при изначальном поражении N2–3.

При неполной регрессии первичного опухолевого очага производится хирургическое удаление резидуальной опухоли ± радикальная шейная лимфодиссекция.

4.1.7.2.2. Неoadьювантная химиотерапия с последующей лучевой или химиолучевой терапией.

Рекомендуется 2–3 курса ПХТ с интервалом 3 недели по следующей схеме: доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup>/сут в 1–4-й дни. Затем проводится лучевая или химиолучевая терапия согласно п. 4.1.7.1.2. После неoadьювантной ПХТ в качестве альтернативы цисплатину может быть рекомендовано использование карбоплатина с учетом переносимости и соматического состояния пациента.

4.1.7.2.3. Хирургическое удаление первичной опухоли + односторонняя или двусторонняя шейная лимфодиссекция ± послеоперационная дистанционная лучевая терапия или химиотерапия одновременно с лучевой терапией (по показаниям).

Хирургическое лечение не рекомендуется при распространенных неоперабельных опухолях (T4b) в связи с низкой вероятностью радикального характера хирургического вмешательства, у пациентов с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений показана лучевая или химиолучевая терапия согласно п. 4.1.7.1.1.

#### **4.1.7.3. p16-позитивный рак T1–2N0–2M0.**

4.1.7.3.1. Хирургическое удаление первичной опухоли + односторонняя или двусторонняя шейная лимфодиссекция (выполняется обязательно при N1) ± послеоперационная дистанционная лучевая терапия или химиотерапия одновременно с лучевой терапией (по показаниям).

4.1.7.3.2. Дистанционная лучевая терапия в виде самостоятельного метода консервативного лечения рекомендуется при T1–2N0 или T1N1 (при наличии одного ипсилатерального метастаза менее 3 см) с подведением на первичный опухолевый очаг и регионарные метастазы (N1) СОД 66–70 Гр (РОД 2 Гр); на лимфатические узлы (при N0) – СОД 50–54 Гр (РОД 2 Гр). Возможные варианты лечения изложены в п. 4.1.7.1.2.

4.1.7.3.3. Одновременная химиолучевая терапия показана при T2 N1 (при наличии одного ипсилатерального метастаза более 3 см или поражении 2 и более ипсилатеральных лимфоузлов) и T1–2N2 согласно п. 4.1.7.1.1.

4.1.7.3.4. Неoadьювантная химиотерапия с последующей лучевой или химиолучевой терапией рекомендуется при T2N1 (при наличии одного ипсилатерального метастаза более 3 см или поражении 2 и более ипсилатеральных лимфоузлов) и T1–2N2.

#### **4.1.7.4. p16-позитивный рак T3–4N0–3M0.**

Принципы лечения местнораспространенных форм p16-позитивного рака аналогичны тактике лечения p16-негативного рака, изложенной в п. 4.1.7.2.

### **4.1.8. ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ**

При резектабельном локальном рецидиве опухоли рекомендуется хирургическое вмешательство с обсуждением вопроса о назначении послеоперационной

(повторной, если таковая проводилась при лечении первичной опухоли) ЛТ или од-новременной ХЛТ. При нерезектабельном опухолевом процессе, наличии проти-вопоказаний к хирургическому лечению, а также если пациенту не проводилась лучевая терапия при лечении первичной опухоли, возможно назначение лучевого или химиолучевого лечения или ПХТ с последующей ЛТ/ХЛТ. В остальных случа-ях показана системная химиотерапия (моно- или полихимиотерапия).

4.1.8.1. При местнораспространенном раке ротоглотки или при рецидиве (если менее 6 месяцев от момента последнего введения препаратов платины) допускается применение лекарственных средств, не входящих в настоящий кли-нический протокол, при наличии международных клинических рекомендаций по их применению, в случае их приобретения за счет собственных средств паци-ента, средств юридических лиц и иных источников, не запрещенных законода-тельством, при получении предварительного добровольного информированного согласия пациента (его законного представителя) и при наличии решения лечеб-ного консилиума.

## **4.1.9. НАБЛЮДЕНИЕ, СРОКИ И ОБЪЕМ ОБСЛЕДОВАНИЯ**

### **4.1.9.1. 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.

### **4.1.9.2. Методы обследования:**

локальный контроль (пальпаторное исследование тканей языка, обеих минда-лин 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 месяцев (после облучения шеи).

## **4.2. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ НОСОГЛОТКИ (C11)**

Носоглотка — верхняя часть глотки, располагающаяся ниже основания черепа позади полости носа. Границей со средним отделом (ротоглоткой) является услов-ная горизонтальная линия, проходящая по твёрдому нёбу. Верхняя стенка — осно-вание 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 болеют 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.

### 4.2.1. ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

В таблице 6 представлены наиболее часто встречающиеся морфологические варианты злокачественных опухолей носоглотки.

Таблица 6. Гистологическая классификация злокачественных опухолей носоглотки

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
<i>Рак носоглотки</i>	
Плоскоклеточный рак, ороговевающий	8071/3
Назофарингеальная (лимфоэпителиальная) карцинома, дифференцированная/недифференцированная	8082/3
Базалоидный вариант плоскоклеточного рака	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.

Задневерхняя стенка: от уровня линии соединения твёрдого и мягкого нёба до основания черепа (C11.0, C11.1).

Боковая стенка, включая ямку Розенмюллера (C11.2).

Нижняя стенка, представляющая собой заднюю поверхность мягкого нёба (C11.3).

#### 4.2.2.2. Клиническая классификация TNM.

T — первичная опухоль:

T1 — опухоль ограничивает носоглотку или прорастает в ротовую полость и носовую полость без распространения в окологлоточные структуры;

T2 — опухоль, распространяющаяся на окологлоточные структуры и/или инфильтрирует медиальную, латеральную крыловидную мышцы и/или предпозвоночные мышцы;

T3 — опухоль распространяется на костные структуры основания черепа, шейный позвонок, крыловидную ямку и/или параназальные структуры;

T4— опухоль распространяется в полость черепа с или без вовлечения черепных нервов, поражает гортаноглотку, орбиту, околоушную слюнную железу и/или распространяется за пределы латеральной крыловидной мышцы.

N — регионарные лимфатические узлы:

NX — 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 см выше нижней границы перстневидного хряща;

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

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

M — отдаленные метастазы:

MX — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 — нет признаков отдаленных метастазов;

M1 — 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 7)

Таблица 7. Группировка по стадиям злокачественных опухолей носоглотки

Стадия	T	N	M
0 стадия	Tis	N0	M0
I стадия	T1	N0	M0
II стадия	T1	N1	M0
	T2	N0, N1	M0
III стадия	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
IVA стадия	T4	N0, N1, N2	M0
	Любая T	N3	M0
IVB стадия	Любая T	Любая N	M1

#### 4.2.4. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ (таблица 8)

Таблица 8. Прогностические факторы для злокачественных опухолей носоглотки

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Прочие
Существенно важные	Стадия Гистологический тип	Возрастные сопутствующее заболевания	Средства определения стадии (МРТ, ПЭТ, КТ) Средства для высококачественной лучевой терапии (конформационная и прецизионная методики) Дополнительные применения химиотерапии, квалификация специалиста в лучевой и химиотерапевтической терапии
Дополнительные	EBV-DNA (ДНК вируса Эбштейна – Барра) Объем 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 после оттягивания мягкого нёба);  
 биопсия опухоли носоглотки;  
 тонкоигольная аспирационная биопсия увеличенного лимфоузла шеи;  
 МРТ с контрастированием от основания черепа, включая носоглотку до ключиц и/или компьютерная томография с контрастированием;  
 КТ основания черепа с контрастированием (по показаниям);  
 КТ органов грудной клетки и ОБП с контрастированием или ФГД-ПЭТ-КТ у пациентов с высоким риском отдаленных метастазов (при плоскоклеточном неороговевающем раке, при выявлении эндемического фенотипа вируса Эпштейна – Барра или N2–3, по показаниям при III–IV стадии опухолей других гистологических типов);  
 ЭКГ;  
 Эхо-КГ (при планировании химиотерапии);  
 группа крови и резус-фактор;  
 серореакция на сифилис;  
 общий анализ крови;

общий анализ мочи;  
биохимическое исследование крови (общий белок, креатинин, мочеви́на, билирубин, щелочная фосфатаза, глюкоза, электролиты — Na, K, Ca, Cl);  
клиренс креатинина (при планировании химиотерапии);  
коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) — на этапе предоперационной подготовки.

Дополнительные методы исследования:  
определение ДНК вируса Эпштейна — Барра в крови (при подозрении на рецидив заболевания).

#### 4.2.6. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Основной метод радикального лечения рака носоглотки — химиолучевая терапия. Лучевая терапия в качестве самостоятельного метода рекомендуется для проведения только при распространенности опухоли T1N0M0. У отдельных групп пациентов с распространенным опухолевым процессом целесообразна неоадьювантная 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).

#### 4.2.7. ЛЕЧЕНИЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ

##### 4.2.7.1. I стадия (T1N0M0).

Дистанционная лучевая терапия на первичный опухолевый очаг в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) + двустороннее облучение регионарных лимфатических узлов в СОД 50 Гр.

##### 4.2.7.2. II–IVA стадии (T1N1–3M0; T2–T4N0–3M0).

Неоадьювантная химиотерапия, затем химиолучевая терапия + адьювантная химиотерапия.

Неоадьювантная химиотерапия: доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в первый день, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в первый день, флуороурацил 750–1000 мг/м<sup>2</sup>/сут внутривенная 24-часовая инфузия в 1–4 дни.

Одновременная химиотерапия с цисплатином 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день и лучевая терапия в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на первичный 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 адьювантной полихимиотерапии:

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 в 1–4 дни. Интервал между курсами 4 недели.

При неполной регрессии регионарных метастазов выполняется радикальная шейная диссекция.

#### **4.2.7.3. IVB стадия (любая Т любая NM1).**

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. ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВА ЗАБОЛЕВАНИЯ**

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

### **4.2.9. 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.

#### **4.2.9.1. Методы обследования:**

пальпаторное исследование шеи — при каждом посещении;

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

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

УЗИ шеи 1 раз в 3–6 месяцев;

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

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 Эпштейна — Барра или N2–3), один раз в 6 месяцев;

уровень ТТГ каждые 6–12 месяцев (после облучения шеи).

### 4.3. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ГОРТАНОГЛОТКИ (C12, C13)

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 (C13.0) (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 (C12.9): простирается от черпаловидно-надгортанной складки до верхнего края пищевода, латерально ограничен щитовидным хрящом, медиально – поверхностью черпаловидно-надгортанной складки (C13.1), черпаловидным и перстневидным хрящами.

Задняя стенка глотки (C13.2): простирается от уровня валлекул до нижнего края перстневидного хряща.

##### 4.3.1.2. Клиническая классификация TNM.

T – первичная опухоль:

T1 – опухоль не выходит за пределы одной анатомической части гортаноглотки и составляет до 2 см в наибольшем измерении;

T2 – 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;

T3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении или с фиксацией половины гортани, или с расширением пищевода;

T4a – опухоль прорастает прилежащие структуры: щитовидный/перстневидный хрящ, подъязычную кость, щитовидную железу, пищевод, мягкие ткани шеи (подподъязычные мышцы или подкожную жировую клетчатку);

T4b — опухоль распространяется на превертебральную фасцию, сонную артерию или медиастинальные структуры.

N — регионарные лимфатические узлы:

NX — 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:

N2a — метастаз в одном лимфатическом узле на стороне поражения более 3 см, но менее 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения;

N2b — метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения;

N2c — метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения;

N3a — метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального 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.

M — отдаленные метастазы:

MX — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 — нет признаков отдаленных метастазов;

M1 — имеются отдаленные метастазы.

#### **4.3.1.3. 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.

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;

pN2a — 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;

pN2c – метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения;

pN3a – 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 9)

Таблица 9. Группировка по стадиям злокачественных опухолей гортаноглотки

Стадия	T	N	M
0 стадия	Tis	N0	M0
I стадия	T1	N0	M0
II стадия	T2	N0	M0
III стадия	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IVA стадия	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IVB стадия	T4b	Любая N	M0
	Любая T	N3	M0
IVC стадия	Любая T	Любая N	M1

### 4.3.3. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

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 показаниям);  
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 исследование крови (общий белок, креатинин, мочевины, 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 (T1N0–1, небольшие T2N0) могут быть излечены с помощью дистанционной лучевой терапии или хирургического метода. В большинстве случаев используется комбинированное лечение, в том числе с применением неoadъювантной химиотерапии или одновременной лучевой терапии и химиотерапии.

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 (T1N0–1M0, небольшие T2N0M0).

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 послеоперационная химиотерапия с цисплатином и одновременной дистанционной 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–IVA стадии (T1N1–3M0, T2–4 любая N M0) потенциально нуждающиеся в ларингэктомии.**

##### **4.3.6.2.1. Два курса неoadъювантной химиотерапии (см. главу 3).**

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.

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.

При регрессии первичного опухолевого очага более 50 % проводится еще один курс 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.

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 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.

4.3.6.2.2. Ларингофарингоэктомия + односторонняя или двусторонняя 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 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.

4.3.6.2.3. 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 бустом с внутривенной инфузией цисплатина 100 мг/м<sup>2</sup> 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. Лечение нерезектабельных опухолей — химиолучевое и лучевое.

### **4.3.7. ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ**

При локальном рецидиве опухоли без предшествующей лучевой терапии выбор метода лечения осуществляется между хирургическим вмешательством, одновременной химиолучевой терапией или полихимиотерапией с последующей одновременной химиолучевой терапией.

При локальном рецидиве после ранее проведенной лучевой/химиолучевой терапии рекомендуется хирургическое лечение с обсуждением вопроса о повторной лучевой терапии или повторная лучевая терапия с последующей химиотерапией.

### **4.3.8. 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.

4.3.8.1. Методы обследования:

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

УЗИ шеи один раз в 3–6 месяцев;

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 месяцев);

уровень ТТГ каждые 6–12 месяцев (после облучения шеи).