

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**  
**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ**  
**«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**Кафедра онкологии**

**С. А. ИВАНОВ, И. В. МИХАЙЛОВ,**  
**В.В. ТАТЧИХИН**

# **ОПУХОЛИ**

# **ГОЛОВЫ И ШЕИ**

**Рекомендовано учебно-методическим объединением  
по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию  
в качестве учебно-методического пособия для студентов  
учреждений высшего образования, обучающихся  
по специальностям 1 – 79 01 01 «Лечебное дело»,  
1 – 79 01 04 «Медико-диагностическое дело»**

**Гомель**  
**ГомГМУ**  
**2021**

УДК 617.51+617.53]-006.6-089(075.8)

ББК 55.691.0я73

И 20

**Рецензенты:**

кандидат медицинских наук,  
заведующий кафедрой онкологии Белорусской медицинской  
академии последипломного образования

**А. Г. Жуковец;**

**кафедра онкологии**

**Гродненского государственного медицинского университета**

**Иванов, С. А.**

Опухоли головы и шеи: учеб.-метод. пособие / С. А. Иванов,  
И 20 И. В. Михайлов, В. В. Татчихин. — Гомель: ГомГМУ,  
2021. — 104 с.

ISBN 978-985-588-236-8

В учебно-методическом пособии изложены современные данные по эпидемиологии, этиопатогенезу, классификации рака гортани, губы, слизистой оболочки рта, слюнных желез, щитовидной железы. Описаны типичные проявления предопухолевых заболеваний и злокачественных опухолей головы и шеи. Охарактеризованы стандартные методы и типовые алгоритмы лечения.

Предназначено для студентов 5–6 курсов учреждений высшего медицинского образования, обучающихся по специальностям 1-79 01 01 «Лечебное дело», 1-79 01 04 «Медико-диагностическое дело».

**УДК 617.51+617.53]-006.6-089(075.8)**

**ББК 55.691.0я73**

**ISBN 978-985-588-236-8**

© Учреждение образования  
«Гомельский государственный  
медицинский университет», 2021

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение

## **ОБЩАЯ ЧАСТЬ**

Понятие «опухоли головы и шеи»

Краткие сведения об анатомии органов головы и шеи

Молекулярная генетика опухолей головы и шеи

Диагностика опухолей головы и шеи

## **РАК ГОРТАНИ**

Этиология

Эпидемиология

Морфология

Предопухолевые заболевания гортани

Клинические проявления

Диагностика

Классификация TNM

Лечение рака гортани

Профилактика

Прогноз

## **РАК ГУБЫ**

Этиология

Эпидемиология

Морфология

Предопухолевые заболевания каймы губ

Клинические проявления

Диагностика

Классификация TNM

Лечение рака губы

Профилактика

Прогноз

## **РАК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА И ЯЗЫКА**

Этиология

Эпидемиология

Морфология

Предопухолевые заболевания слизистой оболочки рта и языка

Клинические проявления

Диагностика

Классификация TNM

Лечение рака слизистой оболочки рта и языка  
Профилактика  
Прогноз

### **РАК СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ**

Этиология  
Эпидемиология  
Морфология  
Клинические проявления  
Диагностика  
Классификация TNM  
Лечение  
Прогноз

### **РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Этиология  
Молекулярная генетика  
Эпидемиология  
Морфология  
Клинические проявления  
Диагностика  
Классификация TNM  
Лечение  
Прогноз

Литература

Список рекомендуемой литературы

## **ВВЕДЕНИЕ**

Злокачественные новообразования головы и шеи составляют до 10 % в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. Актуальность проблемы определяется специфичностью используемых методов диагностики и лечения, а также относительной редкостью каждой из локализаций. Тема «Опухоли головы и шеи» включена в учебную программу по дисциплине «Онкология» для студентов 5 курса учреждений высшего медицинского образования, обучающихся по специальности «Лечебное дело». Отдельные разделы входят в учебную программу по разным дисциплинам для 6 курса, а также обучающихся по специальности «Медико-диагностическое дело». Данное пособие включает общую информацию о злокачественных опухолях головы и шеи, а также сведения об отдельных нозологических единицах. Это позволяет охарактеризовать вопросы этиологии, молекулярной генетики, диагностики в целом и рассмотреть частные вопросы, касающиеся отдельных локализаций.

# ОБЩАЯ ЧАСТЬ

## Понятие «Опухоли головы и шеи»

Понятие «опухоли головы и шеи» объединяет злокачественные новообразования, развивающиеся в органах головы и шеи, за исключением центральной нервной системы. К ним относятся опухоли каймы губ, слизистой оболочки рта, носоглотки, ротоглотки, гортаноглотки, гортани, полости носа и околоносовых пазух, среднего уха, слюнных желез [1]. Некоторые авторы включают в этот перечень рак щитовидной железы, рак кожи лица, новообразования органа зрения, костей лицевого скелета [2]. Это биологически гетерогенная группа заболеваний, имеющих ряд общих признаков. Объединяющими характеристиками являются: анатомическое и физиологическое единство верхних аэродигестивных путей, общий лимфоколлектор, ряд схожих клинических проявлений, использование схожих методов обследования, однотипный в целом диагностический алгоритм, принципы лечения и реабилитации [3]. Перечисленные органы расположены в компактном пространстве и большей частью развиваются из общих эмбриональных структур. Самый частый морфологический вариант злокачественных новообразований головы и шеи — плоскоклеточный рак, который развивается из многослойного эпителия верхних воздухопроводных путей. Для этих опухолей используется объединяющий термин «плоскоклеточный рак головы и шеи» [4]. К его развитию приводят общие экзогенные этиологические факторы.

Опухоли головы и шеи составляют около 6 % в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в мире и 2 % — в структуре смертности. Ежегодно регистрируется около 650 тыс. новых случаев заболевания и около 330 тыс. случаев смерти от них [1]. Заболеваемость опухолями головы и шеи в целом изменяется незначительно в течение последних 20 лет. При этом динамика показателей для каждой локализации рака отличается. Рак губы характеризуется постоянным снижением заболеваемости, заболеваемость раком гортани относительно стабильна, а заболеваемость раком ротоглотки, гортаноглотки и слизистой оболочки полости рта возрастает с разным темпом [5, 6]. Это приводит к изменению структуры

опухолей головы и шеи за счет увеличения доли локализаций с более агрессивным клиническим течением и большей медицинской и социальной значимостью. Для опухолей головы и шеи характерна выраженная половая дифференциация. Среди заболевших плоскоклеточным раком преобладают мужчины, среди заболевших раком щитовидной железы — женщины. Географическое распределение опухолей головы и шеи также весьма неоднородное. Наиболее высока заболеваемость в Центральной Азии и на Индийском субконтиненте [6]. В структуре общемировой заболеваемости опухолями головы и шеи преобладает рак гортани, рак слизистой оболочки рта и рак носоглотки. Отдельные локализации рака встречаются с разной частотой в определенных регионах. Так, в Восточной Азии высока заболеваемость раком носоглотки, а в Центральной Европе — раком гортаноглотки, в Индии — раком слизистой оболочки рта, в Австралии и Центральной Европе — раком губы. В структуре заболеваемости опухолями головы и шеи в Беларуси преобладают рак гортани, рак гортаноглотки и рак слизистой оболочки рта [5]. Доля отдельных локализаций постепенно изменяется из-за разных темпов прироста [7].

В данном пособии представлена информация о злокачественных новообразованиях, которые изучают на курсе онкологии в высших медицинских учебных заведениях Республики Беларусь.

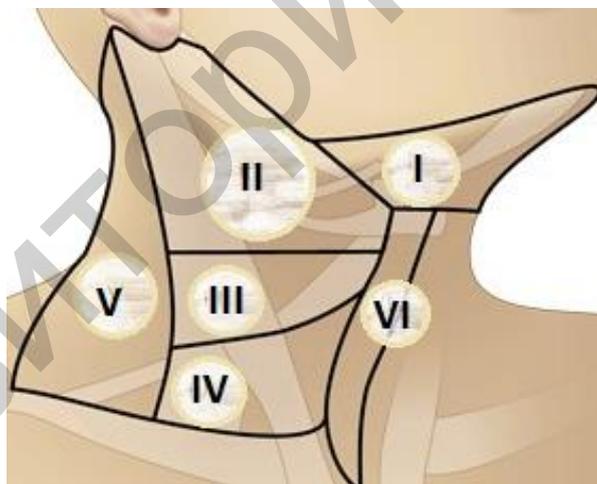
### **Краткие сведения об анатомии органов головы и шеи**

К органам головы и шеи относятся полые структуры, покрытые слизистой оболочкой, железы внутренней и внешней секреции. Полость рта ограничена красной каймой губ спереди, терминальной линией языка, передними небными дужками, нижним краем мягкого неба — сзади. Слизистая оболочка рта покрыта многослойным плоским эпителием. В подслизистом слое расположены малые слюнные железы. Полость рта окружена поперечнополосатыми мышцами, которые прикрепляются к челюстным костям, подъязычной кости и основанию черепа. Мышцы составляют основу языка и образуют дно рта, их функции: пережевывание пищи, артикуляция, глотание. Мышцы губ участвуют также в мимических движениях. Вы-

деляют следующие анатомические единицы в пределах полости рта: красная кайма верхней губы, красная кайма нижней губы, комиссуры губ (углы рта), слизистая оболочка губ, слизистая оболочка щек, слизистая оболочка щечно-альвеолярных борозд, твердое небо, нижний альвеолярный отросток и десна, верхний альвеолярный отросток и десна, дно рта, язык. В полость рта открываются протоки парных больших слюнных желез: околоушных, поднижнечелюстных и подъязычных. Гортань является полым органом верхних воздухопроводных путей. Орган имеет хрящевой скелет и мышечный аппарат, внутренняя поверхность покрыта слизистой оболочкой. С точки зрения анатомии и физиологии в гортани выделяют три отдела: надскладочный (вестибулярный, верхний), средний и подскладочный. В вестибулярном отделе происходит разобщение дыхательного и пищеварительного тракта при глотании. Анатомические части: надгортанник, черпаловидно-надгортанные складки (внутренняя сторона), вестибулярные (ложные голосовые) складки, черпаловидные хрящи. Средний отдел выполняет функцию голосообразования. Анатомические части: голосовые складки, передняя комиссура, задняя комиссура. Основная функция подскладочного отдела — проведение воздуха. Полости носа, рта, глотки и гортани представляют собой взаимосвязанную систему. Наиболее важные функции: внешнее дыхание, обработка пищи, коммуникация. Мышцы головы и шеи находятся в тесном взаимодействии, которое обеспечивает акты жевания, глотания, образования голоса и речи. Мышечно-фасциальные структуры образуют клетчаточные пространства, в которых расположены многочисленные нервы, сосуды, лимфатические узлы. Щитовидная железа состоит из двух долей и перешейка, расположена глубже предгортанных мышц перед гортанью и трахеей. В щитовидной железе вырабатываются гормоны: тироксин, трийодтиронин и кальцитонин. Органы головы и шеи не являются витально важными: пациент может жить без гортани, языка, челюстных костей, слюнных желез и щитовидной железы вместе взятых. Однако утрата функциональной активности приводит к значительному снижению качества жизни, инвалидизации и десоциализации пациентов. Это создает проблему выбора лечебного плана, медицинской и социальной реабилитации после хирургического, лучевого и комбинированного лечения.

Лимфоотток от всех органов головы и шеи осуществляется в шейные лимфатические узлы. В настоящее время использу-

ется классификация шейных лимфоузлов по К. Т. Robbins [8]. Выделяют 6 уровней, которые обозначают римскими цифрами (рисунок 1). Границами служат анатомические структуры шеи: нижняя челюсть, ключица, грудино-ключично-сосцевидная мышца, двубрюшная мышца, трапециевидная мышца, лопаточно-подъязычная мышца, внутренняя яремная вена и сонная артерия. Уровни лимфатических узлов представлены на рисунке. Уровень I — клетчатка подбородочного и подчелюстного треугольников. Уровень II — клетчатка вдоль внутренней яремной вены от нижней челюсти вниз до бифуркации сонной артерии и до задней границы грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Уровень III — средняя яремная клетчатка от каротидной бифуркации до лопаточно-подъязычной мышцы. Уровень IV — нижняя яремная клетчатка от лопаточно-подъязычной мышцы вниз до ключицы. Уровень V — клетчатка бокового треугольника шеи, ограниченного спереди задним краем грудино-ключично-сосцевидной мышцы, сзади — передним краем трапециевидной мышцы и снизу — ключицей. Уровень VI — передние шейные лимфатические узлы, включая пре- и паратрахеальные, предгортанные, околощитовидные.



**Рисунок 1 — Уровни лимфатических узлов шеи по К. Т. Robbins**

### **Молекулярная генетика плоскоклеточного рака головы и шеи**

Более 95 % злокачественных новообразований глотки, гортани и слизистой оболочки рта представлены плоскоклеточным раком [4]. Канцерогенез является весьма сложным и многоступенчатым процессом, связанным с накоплением разно-

образных изменений в генетическом аппарате клетки. В данном разделе освещены основные события, которые наблюдаются при трансформации эпителиальной клетки в опухолевую у пациентов с плоскоклеточными карциномами головы и шеи.

Генетические изменения в плоскоклеточных карциномах головы и шеи делятся на две группы: (1) доминантные мутации, чаще всего возникающие в генах-супрессорах, в результате чего усиливается пролиферация; (2) мутации, наблюдаемые в онкогенах, которые кодируют передачу сигналов клеточного роста.

К группе супрессоров (антионкогенов) относятся гены, которые контролируют клеточный цикл, репарацию ДНК, ген p53; гены, контролирующие апоптоз, APC-ген, RB-ген; гены, контролирующие продукцию белков внеклеточного матрикса, адгезивные молекулы, факторы роста. В злокачественных клетках плоского эпителия чаще выявляют мутации генов-супрессоров: p53, CDKN2A (ингибитор циклин-зависимой киназы), DOC-1, MTNR1A, TSP-1, PTEN, Bcl-2 and caspase-3 [9, 10]. Ядерный фосфопротеин p53 участвует в транскрипции генов, синтезе и репарации ДНК, координации клеточного цикла и апоптозе. Нарушение структуры и (или) функции p53 обнаруживаются почти во всех случаях рака головы и шеи. Инактивация p53 наблюдается при переходе рака *in situ* в инвазивную карциному. Циклин D1 участвует в прогрессии клеточного цикла и взаимодействует с циклин-зависимыми киназами. Гиперэкспрессия циклина D1 всегда предшествует амплификации гена, которая представляет собой более устойчивое, необратимое изменение в опухолевых клетках. Таким образом, в начале злокачественной трансформации измененная функция гена p53 и избыточная экспрессия гена CCND1 усиливают генетическую нестабильность и способствуют дальнейшим генетическим и хромосомным изменениям. Амплификация CCND1 рассматривается как окончательное событие в отборе злокачественного субклона из генетически измененной области.

Повреждения онкогенов наблюдаются реже. Из этой группы в плоскоклеточных карциномах головы и шеи чаще встречается мутация Ras [9, 10]. Если повреждение гена Ras приводит к его активации, то в результате каскадной реакции в конечном итоге запускаются гены, ответственные за рост, дифференцировку и выживание клеток. Выявлены также мутации генов семейства Мус, кодирующего фактор транскрипции и регулирующего экспрессию многих генов человека.

Эффект табачного дыма реализуется, в основном, за счет мутаций гена p-53. Употребление бетеля и алкоголя оказывают синергичное действие. Эти факторы способны вызывать повреждение во многих участках генома. Гены, участвующие в репарации изменений, характеризуются полиморфизмом. Это создает условия для закрепления мутаций и повышает риск развития рака.

Папиллома-вирус-позитивные и папиллома-вирус-негативные опухоли существенно отличаются с точки зрения молекулярной генетики. Вирус папилломы человека (ВПЧ) содержит два онкогена, E6 и E7, при экспрессии которых инактивируется p53 и RB-ген [11]. Это приводит к изменению регуляции клеточного цикла. Следует отметить, что одной только ВПЧ-инфекции высокого риска недостаточно для злокачественной трансформации нормальных эпителиальных клеток; инфицированные клетки должны подвергнуться дополнительным генетическим изменениям, чтобы образовалась опухоль.

Исследования показали различную экспрессию генов в плоскоклеточных карциномах головы и шеи. Некоторые изменения соответствуют важным клиническим проявлениям опухоли: раннее метастазирование, периневральный рост, длительность безрецидивного выживания [9–11]. Уменьшение экспрессии TGF- $\beta$  рецепторов на поверхности клеток коррелируют с прогрессированием заболевания. Экспрессия рецепторов TLR снижает чувствительность опухоли к лечебному воздействию. Уровень экспрессии рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в ткани при предраковых заболеваниях является показателем, прогнозирующим вероятность злокачественной трансформации. Это позволяет предположить, что EGFR может служить маркером для выявления подгрупп высокого риска и профилактики плоскоклеточного рака головы и шеи.

## **Диагностика опухолей головы и шеи**

### **Методы обследования**

При диагностике используют расспрос, физикальные, инструментальные, лабораторные и цитоморфологические методы. Каждый из них имеет свои показания, пределы возможностей, преимущества и недостатки. Расспрос и физикальное обследование являются обязательными для применения, остальные методы используют в зависимости от клинической ситуа-

ции. Рациональное и последовательное использование каждого из методов основано на представлении об их потенциальных возможностях в конкретном случае и патологических изменениях, которые могут быть обнаружены.

**Расспрос.** Расспрос начинают с выяснения жалоб. В ряде случаев пациенты указывают на самостоятельно обнаруженное патологическое образование на коже, слизистой оболочке, в глубине тканей. Часто новообразование вызывает те или иные ощущения инородного тела, дискомфорт, боль. Важно установить локализацию ощущений и их связь с актом глотания, открыванием рта, жеванием, временем суток. Для опухолей полых органов головы и шеи характерна иррадиация боли в ухо на стороне поражения — оталгия. Еще одна группа симптомов связана с функциональными нарушениями. К ним относится нарушение артикуляции, дисфония, дисфагия, тризм, затруднение дыхания. Уточняют длительность и динамику заболевания. Для злокачественных опухолей характерно постепенное усугубление проявлений, присоединение новых симптомов. Следует иметь в виду, что пациент может акцентировать внимание на одних жалобах и не придавать значения другим, менее значимым, по его мнению. Для обнаружения клинически важных жалоб надо задавать конкретные наводящие вопросы. Необходимо получить сведения о том, проводилось ли ранее лечение настоящего заболевания и каков был эффект.

Выясняют информацию о других перенесенных заболеваниях, условиях труда, аллергологический и эпидемиологический анамнез, наличие онкологических заболеваний в анамнезе.

**Осмотр.** Наружный осмотр выполняют при достаточном освещении и после обнажения головы и шеи. Обращают внимание на цвет кожи, наличие патологических образований на коже и видимых слизистых оболочках, наличие припухлости, деформации, асимметрии, изменение конфигурации лица, рубцы, отделяемое. Обнаруженные патологические образования описывают, отмечая локализацию, размер, цвет, консистенцию, очертания, вид поверхности. Определяют сократительную функцию мимических мышц: способность наморщить лоб, сомкнуть веки, надуть щеки, оскалить зубы. Оценивают объем движений нижней челюсти: предлагают плавно открыть и закрыть рот.

**Пальпация.** Пальпаторному обследованию подвергают мягкие ткани шеи и лица, костные структуры лицевого черепа. Ощупывание мягких тканей шеи осуществляют в положении

пациента сидя лицом к врачу, с расслабленным плечевым поясом, слегка наклоненной вперед и книзу головой, что позволяет максимально расслабить кивательные и подкожные мышцы. Обследование начинают с надключичных ямок, затем при помощи 1 и 2 пальцев пальпируют ткани по ходу сосудисто-нервных пучков шеи, после этого — подчелюстные и подподбородочные треугольники, околоушные области. Важно сопоставлять состояние правой и левой половины шеи. При выявлении патологических очагов необходимо определить их локализацию, размер, консистенцию, смещаемость, болезненность, состояние кожи над ними. При ощупывании кожи лица определяют наличие болезненности и тактильную чувствительность в местах выхода ветвей тройничного нерва. Пальпацию лицевых костей осуществляют кончиками пальцев в проекции краев орбиты, грушевидного отверстия носа, височно-скуловой дуги, края нижней челюсти. Цель исследования — выявление деформации костных контуров, локальной болезненности и изменения консистенции. При разрушении костной ткани опухолью может быть выявлено ощущение пергаментного хруста при надавливании на патологический очаг.

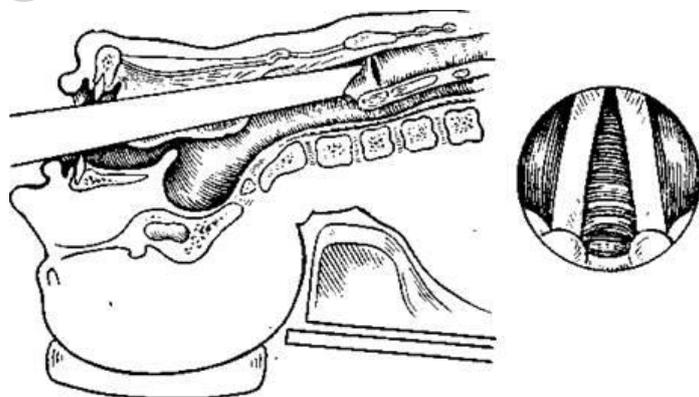
Обследование полости рта. Обследование полости рта требует источника направленного света и шпателя. Обращают внимание на цвет, увлажненность слизистой оболочки, наличие патологических очагов. Подвижность языка определяют по возможности активного выдвигения наружу и отсутствию девиации при этом. Могут использовать методы, улучшающие визуализацию измененного эпителия: окрашивание раствором Люголя, толуидиновым синим, определение вторичного свечения в ультрафиолетовых лучах. Пальпация окolorотовых тканей осуществляется бимануально — одна кисть создает опору в подчелюстной области, пальцы другой ощупывают слизистую оболочку (рисунок 2). Цель пальпации — выявление уплотнений, деформаций и локальной болезненности, патологической подвижности зубов и костных структур.

Ларингоскопия. Осмотр гортани может быть осуществлен путем непрямой или прямой ларингоскопии. Непрямая ларингоскопия выполняется с помощью гортанного зеркала без анестезии или после аппликационной анестезии глотки и гортани. Метод позволяет осмотреть нижнюю глотку, вестибулярный и средний отделы гортани, оценить подвижность голосовых складок при фонации. Слизистая оболочка корня языка и подскладочного пространства при этом менее доступна для визуа-

лизации. В ряде случаев под контролем непрямой ларингоскопии может быть выполнена щипцевая биопсия патологических тканей. Повышенный глоточный рефлекс у обследуемого пациента также является препятствием для полноценного обследования. Прямая ларингоскопия требует общей анестезии и проводится с помощью жесткого ларингоскопа (рисунок 3). Метод позволяет последовательно осмотреть все отделы гортани, ротоглотки и гортаноглотки, при необходимости — выполнить биопсию патологической ткани. Относительный недостаток — необходимость общей анестезии и госпитализации пациента. Исследованию могут препятствовать анатомические особенности шеи и верхних дыхательных путей. Осмотр гортани может быть выполнен с помощью волоконной оптики — фиброларингоскопия. Исследование проводится под местной аппликационной анестезией и позволяет выполнить прицельную биопсию. Обследование пациента всегда начинают с непрямой ларингоскопии, прямая ларингоскопия и фиброларингоскопия являются методами второй очереди.



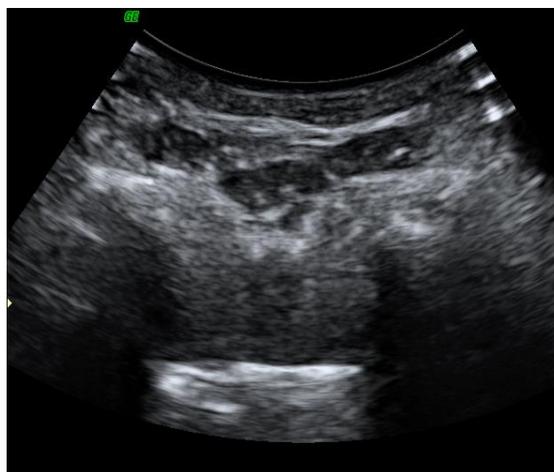
**Рисунок 2 — Бимануальная пальпация околоушных тканей**



**Рисунок 3 — Прямая ларингоскопия под контролем жесткого ларингоскопа (по В. С. Погосову, 1993 г.)**

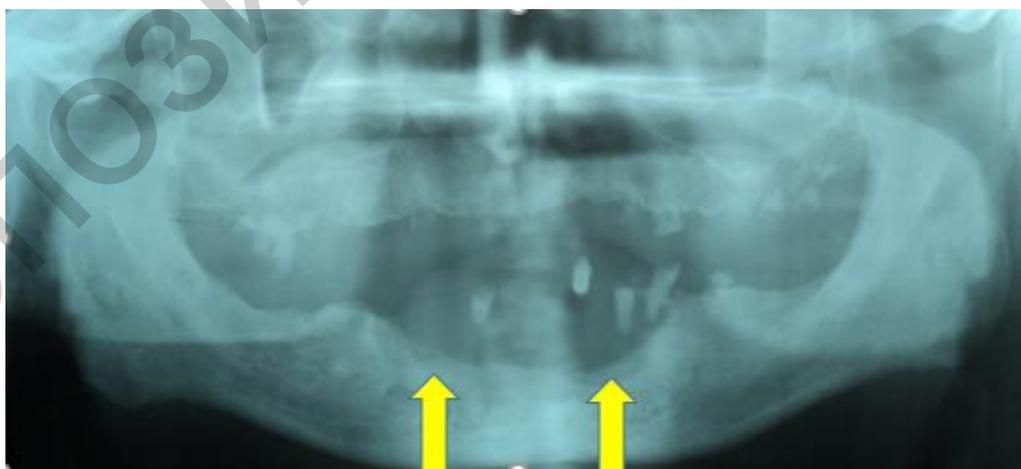
**Ларингостробоскопия.** Метод основан на исследовании вибрации голосовых складок в замедленном режиме. Ларингостробоскопия используется для изучения функциональных нарушений голоса, предварительной дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований голосовых связок, для оценки результатов лечения рака гортани. Метод позволяет выявить ранние признаки деформации и нарушения подвижности голосовых складок. Данные могут быть измерены, архивированы и использованы при динамическом наблюдении.

**Ультразвуковое исследование (УЗИ).** Метод используют для выявления патологических изменений в мягких тканях и паренхиматозных органах: лимфатических узлах, слюнных железах, клетчаточных пространствах. Метод позволяет выявлять очаги размером от 3–4 мм, дифференцировать полостные и солидные образования, определять признаки злокачественного роста. Цветное картирование применяется для исследования кровотока. Под контролем эхо-датчика выполняют пункцию опухоли. Эхоскопические признаки злокачественного роста: наличие солидного образования, нечеткие очертания, неправильная форма, пониженная эхогенность, неоднородная структура, микрокальцинаты, патологический кровоток [12]. В конкретном случае проявления могут быть представлены в разной комбинации. Метод не инвазивен, относительно недорогой, может быть воспроизведен с любой частотой. С другой стороны, трактовка данных УЗИ в значительной степени зависит от опыта специалиста, изображения сложно архивировать. Как правило, ультразвуковое исследование паренхиматозных органов и лимфатических узлов головы и шеи используют как метод первой очереди (рисунок 4).



**Рисунок 4 — Эхографическое изображение лимфатических узлов**

**Рентгенография.** Рентгенологическое исследование используют в основном для уточнения распространенности опухоли на костные структуры и дифференциальной диагностики новообразований костей. Для этого обычно применяют ортопантомографию и обзорный снимок лицевого черепа [12, 13]. Панорамная томография (ортопантомография) — методика, позволяющая получить изображение криволинейного объекта в развернутом, «выпрямленном» виде. Существуют программы для исследования челюстных костей, височно-нижнечелюстного сустава, костей средней зоны лица, других анатомических зон. Зубочелюстная система на ортопантомограмме получает отображение как единый комплекс и практически без угловых искажений (рисунок 5). Преимущество метода — возможность сопоставления костных структур соседних участков одной челюсти, верхней и нижней зубной дуги. Недостаток — нечеткое изображение фронтальных отделов челюстных костей, неодинаковое увеличение боковых и центральных отделов. Непосредственная инвазия опухоли вызывает деструкцию костной ткани. Первичные новообразования костей имеют специфические рентгенографические признаки: нарушение структуры костной ткани, признаки периостита, лучистые контуры патологического очага. Рентгенография связана с лучевой нагрузкой на ткани, не позволяет получить информации о распространенности опухоли больше, чем при компьютерной томографии. Метод чаще используется для выявления изменений в челюстных костях и периодонтальных тканях для планирования мероприятий по подготовке к лучевой терапии [14].



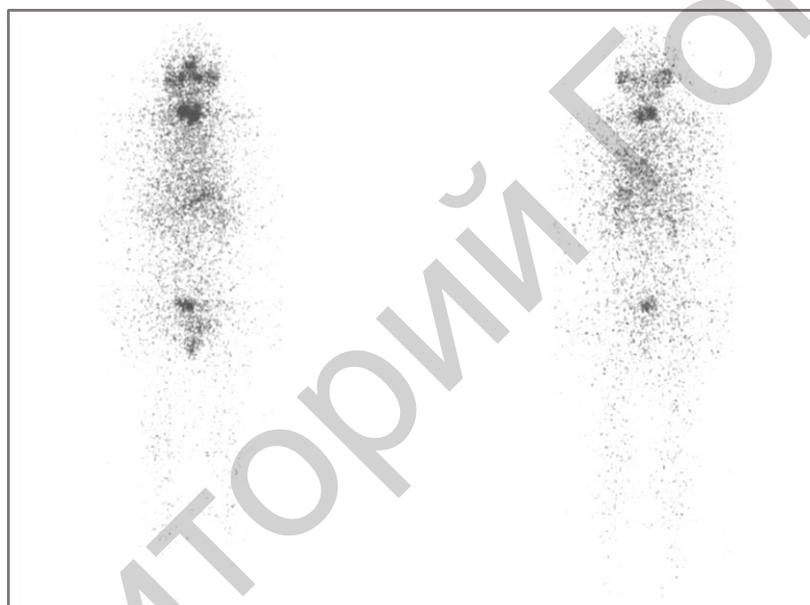
**Рисунок 5 — Ортопантомограмма челюстных костей — в переднем отделе нижней челюсти имеется краевой дефект из-за врастания опухоли**

Рентгенологическое исследование гортани проводится методом томографии в прямой и боковой проекции. При этом может быть получена информация о состоянии надгортанника, язычных валлекул, преднадгортанникового пространства, области черпаловидных хрящей. На томограммах гортани в прямой проекции хорошо различимы голосовые складки, подскладочный отдел и просвет гортанных желудочков, вестибулярные и черпало-надгортанные складки. Функциональные пробы с фонацией позволяют определить подвижность голосовых складок. При экзофитных опухолях видна добавочная тень, изъязвление опухоли определяется как дефект на фоне добавочной тени. Нарушение подвижности складок проявляется стабильностью тени при различных функциональных пробах. Прорастание опухоли в хрящ приводит к образованию центральных или краевых просветлений. В настоящее время рентгеновская томография гортани уступила место компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии.

**Ангиография.** Метод основан на получении рентгеновского изображения кровеносных сосудов после внутриартериального введения контрастного средства. При обследовании пациентов с опухолями головы и шеи обычно выполняют каротидную ангиографию для обнаружения патологического кровотока в отдельных участках или для выявления признаков прямой инвазии опухоли в крупные кровеносные сосуды. Это позволяет определить резектабельность опухоли и объем планируемой операции. Метод используется относительно редко, обычно совместно с цветным доплеровским картированием, КТ и МРТ на последнем этапе уточняющей диагностики при местнораспространенных опухолях. Ангиография предполагает введение контраста через катетер в крупные сосуды (подключичная, бедренная, общая сонная артерия), метод является значительно более инвазивным, чем КТ и МРТ, выполнение исследования требует помещения пациента в стационар.

**Радиоизотопная сцинтиграфия.** Метод основан на введении в организм радиоактивных изотопов и последующем сканировании тела. Выявляемые при этом очаги патологической фиксации могут быть признаками опухолевого роста. Использование технеция в качестве изотопа не позволяет дифференцировать тканевую принадлежность патологического очага. Сцинтиграфия с технецием используется для исследования скелета как метод первой очереди при необходимости

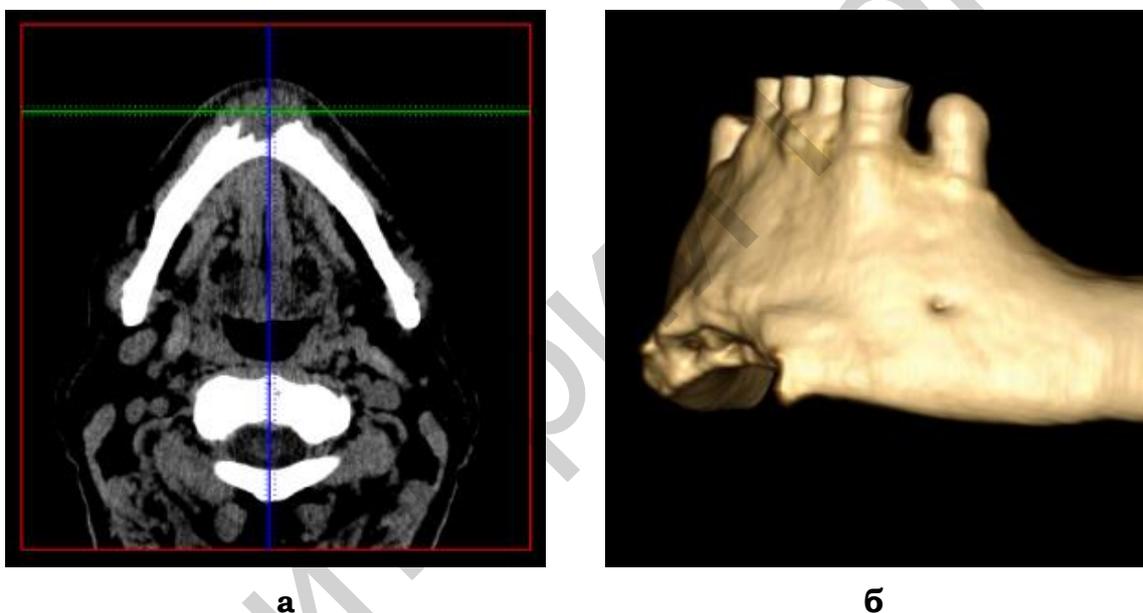
исключить костные метастазы. Если обнаруживается фиксация препарата, то для подтверждения метастатического процесса проводят дополнительное исследование: КТ, МРТ, биопсию. Гораздо более информативным является сцинтиграфия с радиоактивным йодом ( $^{131}\text{I}$ ) при диагностике заболеваний щитовидной железы (рисунок 6). В настоящее время радиойоддиагностика используется в основном для уточнения распространенности высокодифференцированных карцином после тиреоидэктомии, для выявления метастазов на этапах послеоперационного контроля, определения эффективности радиойодтерапии. Более подробная информация о радиойоддиагностике изложена в разделе, посвященном раку щитовидной железы.



**Рисунок 6 — Сцинтиграмма тела с использованием  $^{131}\text{I}$**

**Лимфосцинтиграфия.** В основе метода лежит введение радиофармпрепарата в ткани, окружающие опухоль, и регистрация его накопления в регионарных лимфатических узлах через 24 ч с помощью датчика радиоактивности. Метод позволяет выявлять лимфатический узел, расположенный первым на пути оттока от патологического очага (сторожевой узел — sentinel lymph node), и выполнять его биопсию. В настоящее время лимфосцинтиграфия не находит широкого применения в диагностике опухолей головы и шеи. Это связано с близким расположением первичной опухоли и лимфатических узлов первого уровня, что затрудняет интерпретацию полученных данных.

**Компьютерная томография (КТ).** Метод позволяет обследовать анатомические зоны головы и шеи, которые недоступны прямой визуализации (парафарингеальные пространства, кости средней зоны лица, головной мозг, глубокая клетчатка шеи). Этим методом могут быть выявлены патологические очаги размером от 3–4 мм. Значение КТ наиболее велико при определении границ новообразования и распространения его на соседние структуры (кости, мышцы, стенки крупных сосудов) (рисунок 7а). Данные легко архивируются, различные режимы изображения позволяют дифференцированно обследовать ткани разной плотности [12]. Еще одно преимущество метода заключается в возможности получения трехмерных изображений анатомической части (рисунок 7б).



**Рисунок 7 — КТ нижней челюсти, имеется дефект кости в подбородочном отделе из-за вставания опухоли:  
а — двухмерное изображение; б — трехмерное изображение**

КТ незаменимо при первичной топической диагностике изменений в костной ткани. При этом дифференциальная диагностика патологических образований мягких тканей более эффективно осуществляется методом магнитно-резонансной томографии. Относительные недостатки: лучевая нагрузка, относительная дороговизна, наличие артефактов, создаваемых металлическими конструкциями — зубными имплантами. В настоящее время КТ используется как стандартный метод для первичного обследования «слепых» зон, уточняющей диагностики опухолей, планировании лучевой терапии.

**Магнитно-резонансная томография (МРТ).** Метод наиболее широко применяется для первичной диагностики изменений в мягких тканях. МРТ позволяет обнаруживать патологические образования размером от 2–3 мм и оценивать их тканевую структуру исходя из протонной плотности. В большинстве случаев опухоль на МРТ выглядит как бесструктурная масса с нечеткими контурами [12]. МРТ при злокачественных новообразованиях головы и шеи перед началом лечения всегда проводят с контрастным усилением. Это позволяет значительно улучшить качество проводимой диагностики для уточнения характера кровоснабжения, глубины поражения соседних органов и структур. Данные архивируют и используют для динамического контроля. Возможность качественного и количественного анализа полученных данных позволяет определить степень и характер ответа опухоли на проводимое лечение даже при стабильном размере патологического очага. Кроме того, современные технологии МРТ дают возможность исследовать кровотоки в тканях, получать изображение крупных сосудов неинвазивным способом без непосредственного введения контраста. На основании данных КТ и МРТ можно формировать трехмерное изображение исследуемого объекта — виртуальная эндоскопия. Существенное преимущество метода — отсутствие лучевой нагрузки на ткани, относительные недостатки — дороговизна, проблема исследования при наличии металлических конструкций. В настоящее время МРТ используется в диагностике новообразований головы и шеи главным образом для дифференциальной диагностики мягкотканых структур, уточняющей диагностики при подозрении на врастание опухоли в крупные сосуды, для динамического контроля на фоне лечения и раннего выявления рецидива.

**Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).** Метод основан на выявлении очагов метаболической активности в тканях организма. Одновременно с ПЭТ проводят КТ. Полученные изображения совмещают, что позволяет определить положение участка с аномальной функцией с точностью до миллиметра. ПЭТ/КТ дает более точную информацию о наличии небольших очагов опухоли со структурой, не отличающейся от окружающих тканей, а также о границах распространения новообразования. Относительные недостатки метода — дороговизна, отсутствие широкой доступности. ПЭТ в диагностике опухолей головы и шеи используется для выявления небольших очагов

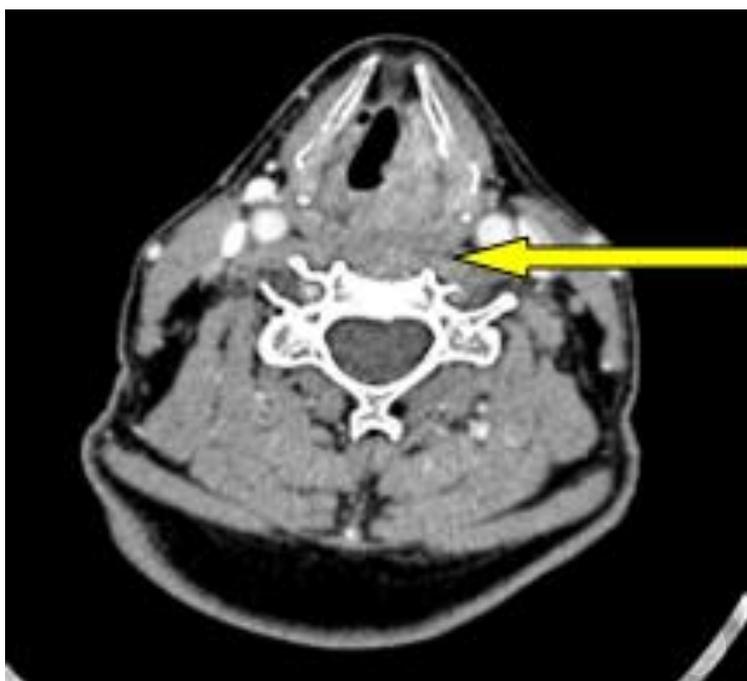
опухолевого роста (отдаленные метастазы, первичная опухоль в «слепых» зонах, границы распространения первичной опухоли).

**Биопсия.** Прижизненное получение материала для цитологического и гистологического исследования является обязательным при верификации злокачественного новообразования. Для более информативной диагностики следует выбирать оптимальный способ получения фрагментов ткани. Следует учитывать общие принципы биопсии. Объем материала должен быть достаточным для полноценного исследования. Оптимальным является забор фрагмента на границе нормальной и патологической ткани. Материал для цитологического исследования из поверхностных образований кожи и слизистых оболочек может быть получен при помощи соскоба или мазка. Использование биопсийной щетки оправданно при поверхностных новообразованиях слизистой оболочки рта и глотки. Тонкоигольная аспирационная биопсия позволяет получать материал из патологических очагов, расположенных в глубине тканей (лимфоузлы, паренхиматозные органы). Материал для гистологического исследования из образований кожи и слизистых оболочек может быть получен с помощью биопсийных щипцов различной конфигурации. При поверхностных патологических очагах небольшого размера оправдана панч-биопсия — рассечение покровных тканей по периметру вокруг опухоли специальным прибором и удаление фрагмента. Если необходимо исследовать патологические образования, расположенные в глубине тканей, используют трепан-биопсию, полное или частичное удаление подозрительного участка из открытого доступа. Эти процедуры обычно выполняют при опухолях слюнных желез, глубоко расположенных лимфатических узлах, патологических изменениях в костных структурах. Полученный материал окрашивают традиционными или специальными методами и подвергают цитологическому или морфологическому исследованию. Цитологическое исследование в целом характеризуется меньшей информативностью, чем гистологическое, так как доля ложноорицательных и ложноположительных заключений достигает 20–30 % в зависимости от варианта опухоли. Недостаточная информативность цитоскопии или отсутствие данных за злокачественное новообразование у пациента с явным клиническим симптомами подозрения на рак требует получения адекватного материала для морфологической диагностики. При необходимости выполняют иммуногистохимическое исследование, в частности, для иден-

тификации ключевых мутаций в образце опухолевой ткани, выявления маркеров ВПЧ (протеин p16), а также других специфических опухолевых маркеров.

### ***Этапы диагностики опухолей головы и шеи***

В диагностическом алгоритме злокачественных новообразований принято выделять первичную и уточняющую диагностику. Цель первичной диагностики — выявление опухолевого очага и морфологическая верификация диагноза. Первый этап состоит в обнаружении признаков, которые требуют дальнейшего обследования для исключения или подтверждения диагноза рака. Признаки злокачественного роста в органах головы и шеи могут быть выявлены в следующих ситуациях: обращение пациента с локальными жалобами на любое неблагополучие со стороны полости рта, шеи, глотки, гортани и т. д., выявление физикальных данных при профилактическом осмотре, случайная находка при инструментальном обследовании по другим показаниям. При опухолях слизистых оболочек полости рта и гортани методом обнаружения является, как правило, расспрос и физикальное обследование, а также непрямая ларингоскопия. Патологические образования в слюнных железах, лимфоузлах, щитовидной железе обычно выявляют пальпаторно или методом УЗИ. При наличии подозрительных на рак изменений пациент определяется в Ia клиническую группу; составляется план дальнейших диагностических процедур, на основании которых подтверждается (или отвергается) диагноз злокачественного новообразования. Мероприятия сводятся к топической диагностике патологического очага (прямая ларингоскопия, УЗИ, рентгенография, реже — КТ или другие методы) и получению материала для цитоморфологического исследования. Максимальный срок обследования на этом этапе не должен превышать 10–14 дней. При верификации проводится уточняющая диагностика для определения распространенности опухоли: 1) определение границ распространения первичной опухоли, как правило, методом КТ (рисунок 8); 2) обследование регионарного лимфоколлектора, как правило, УЗИ шеи с пункционной аспирационной биопсией подозрительных на метастазы лимфоузлов; 3) обследование органов, в которых могут локализоваться отдаленные метастазы, как правило, рентгенография грудной клетки, УЗИ печени, радиосцинтиграфия.



**Рисунок 8 — Компьютерная томография при раке гортани: признаки экстраларингеального распространения опухоли**

При планировании хирургического вмешательства необходимо определить, в какие соседние анатомические образования врастает опухоль. Вопрос об объеме резекции должен быть решен до операции и обсужден с пациентом. Это связано с риском утраты функционально важных образований головы и шеи, что может стать причиной отказа пациента от вмешательства или направления в другую клинику. В таком случае уточняющая диагностика может быть дополнена эндоскопическим исследованием соседних полых органов, ангиографией, МРТ, ПЭТ и другими методами в зависимости от конкретной клинической ситуации. Приведенное разделение в достаточной мере условно и отражает направление и содержание поиска, тогда как конкретные обследования могут располагаться в разной хронологической последовательности.

Еще одно из направлений долечебной диагностики связано со стремлением свести к минимуму повреждающее действие хирургического и лучевого метода на интактные ткани. С этой целью перед лучевой терапией выявляют очаги хронической инфекции в зубочелюстной системе: пациента консультирует стоматолог, выполняют ортопантомографию челюстей. Перед обширными резекциями с одномоментными реконструкциями комплексами тканей обследуют потенциальные донорские зоны и создают виртуальную модель дефекта.

# РАК ГОРТАНИ

## Этиология

### **Основные факторы риска рака гортани:**

- курение;
- алкоголь;
- папилломавирусная инфекция;
- мужской пол.

Этиология рака гортани находится в стадии изучения. Признанными факторами риска является курение и употребление алкоголя. Их влияние коррелирует с длительностью и интенсивностью воздействия. Канцерогенный эффект табачного дыма обусловлен, в первую очередь, полициклическими ароматическими углеводородами и нитрозаминами [15]. Определенную роль в развитии рака гортани может играть общая иммуносупрессия, недостаток нутриентов и витаминов, неудовлетворительная гигиена полости рта. Эти состояния нередко наблюдаются у лиц, злоупотребляющих алкоголем. В качестве иных этиологических факторов могут быть отмечены также папилломавирусная инфекция, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, воздействие ионизирующего излучения, асбеста, никеля, текстильных волокон и различных химических веществ, таких как формальдегид, винилхлорид и бензпирен у лиц, занятых в металлургии, кожевенной и деревообрабатывающей промышленности, вдыхание горячего воздуха, некоторые наследственные синдромы и пороки развития [15]. Риск заболевания более высок у лиц мужского пола и увеличивается с возрастом. Некоторые исследователи связывают развитие рака гортани с повышенным содержанием андрогенов в крови пациентов.

## Эпидемиология

### **Статистические данные:**

- подавляющее число заболевших — мужчины;
- средний возраст начала заболевания — 55–60 лет;
- заболеваемость стабильна в последние 10–15 лет.

Заболеваемость раком гортани в мировой популяции составляет 3,6 случая на 100 тыс. населения в год. Уровень заболеваемости отличается в разных географических регионах [16]. Более высокие показатели отмечены в странах Центральной Европы и некоторых странах Центральной и Южной Америки — до 9 случаев на 100 тыс. населения. Стандартизованный показатель заболеваемости раком гортани в Беларуси в 2016 г. составил 4 случая в год на 100 тыс. населения обоих полов, показатель смертности — 1,6 на 100 тыс. населения [5]. Динамика заболеваемости относительно стабильна в течение последних 10 лет. Частота рака гортани в мужской популяции выше, чем в женской, более, чем в 20 раз. Наиболее высока заболеваемость в возрастных группах 55–70 лет. Отношение смертность/заболеваемость при раке гортани составляет примерно 0,4. Заболевание выявляют в I–II стадии примерно у половины пациентов.

## **Морфология**

### ***Преобладающий морфологический вариант:***

— *плоскоклеточный рак*

Рак гортани развивается из покровного эпителия и в подавляющем большинстве случаев представлен плоскоклеточным раком различной степени дифференцировки. В редких случаях наблюдаются саркомы различного гистологического строения (хондросаркома, фибросаркома из хрящевых и соединительнотканых структур гортани), аденокарциномы из слизистых и малых слюнных желез, нейроэндокринные карциномы, недифференцированный рак.

## **Предопухолевые заболевания гортани**

### ***Заболевания с риском развития рака гортани:***

- *папилломы и папилломатоз;*
- *хронический гиперпластический ларингит;*
- *кератозы.*

Развитию рака гортани могут предшествовать хронические пролиферативные процессы, которые относят к предра-

ковым или фоновым заболеваниями [17]. Морфологическим субстратом предопухоловой трансформации эпителия является наличие дисплазии. Степень дисплазии всегда выражает потенциал малигнизации ткани и рассматривается как фактор, определяющий лечебно-диагностическую тактику в отношении пациента с предопухоловым заболеванием.

**Папилломы гортани** — доброкачественные эпителиальные опухоли экзофитной формы с мелкобугристой поверхностью, медленным ростом, мягкой консистенцией. Причинным фактором их развития может быть папиллома-вирусная инфекция. Изредка наблюдается быстрое разрастание папиллом или множественное поражение слизистой оболочки органа — папилломатоз. Упорно рецидивирующие и множественные папилломы значительно чаще трансформируются в рак. Лечение единичных папиллом заключается в удалении опухоли с гистологическим исследованием. При выявлении ВПЧ проводится противовирусная терапия и иммунотерапия. В исключительных случаях у пациентов с выраженным агрессивным папилломатозом и значительным нарушением функции гортани приходится прибегать к ларингэктомии.

**Кератозы** — группа заболеваний, сопровождающихся патологическим ороговением слизистой оболочки гортани. Возможные причины: травмы, вирусная инфекция, гиповитаминоз, хроническое воспаление. Некоторые авторы выделяют отдельные клинические формы: пахидермия, десквамативный ларингит, лейкоплакия, кератоз, гиперкератоз, лейкокератоз. Морфологические изменения в эпителии в целом идентичны. Общее клиническое проявление кератозов — утолщение, изменение цвета и поверхности слизистой оболочки. Все формы сопровождаются дисфонией различной степени, реже кашлем, першением в горле, дискомфортом при глотании, очень редко наступает стеноз гортани. Частота малигнизации при кератозах достигает 30–35 %. Лечение состоит в устранении причины (отказ от курения, коррекция диеты, санация полости рта, лечение ВПЧ-инфекции), топические репаранты, удаление локализованных очагов.

**Хронический гиперпластический ларингит** — воспаление гортани с диффузным или ограниченным утолщением слизистой оболочки с соответствующими вариациями ларингоскопической картины. Характеризуется длительным волнообразным или медленно прогрессирующим течением, полного

излечения практически не наступает. Данная форма отличается от других хронических ларингитов отсутствием полных ремиссий и разнообразной симптоматикой. Хронический ларингит относится к доброкачественным заболеваниям, однако имеются наблюдения, которые указывают на возможность развития злокачественного процесса на фоне хронического воспаления. Развитие рака на фоне хронического гиперпластического ларингита отмечается в 10–12 % случаев. Лечение: устранение вредных факторов; системная и топическая фармакотерапия; физиопроцедуры; эндоларингеальное удаление экзофитных разрастаний; мероприятия по улучшению функции голоса.

Диспансерное наблюдение пациентов с предопухолевыми заболеваниями гортани должно включать периодические осмотры гортани. Цель — оценка динамики патологических изменений слизистой оболочки и биопсия подозрительных на малигнизацию участков эпителия.

## **Клинические проявления**

### **Основные симптомы:**

- дисфония;
- нарушение глотания;
- боль в горле;
- одышка;
- иррадиация боли в среднее ухо.

Рак гортани развивается в среднем отделе примерно в 60 % наблюдений, в вестибулярном отделе — в 35 %, в подскладочном отделе — в 5 %. Клинические проявления и биологическое поведение рака гортани в значительной мере зависят от первичной локализации и распространенности опухоли. Ранние признаки для каждого из отделов гортани имеют свои особенности. По мере распространения опухоли различия сглаживаются. Примерно у половины пациентов к моменту установления диагноза поражены два и более отдела гортани.

**Рак вестибулярного отдела** проявляет себя наиболее агрессивно. Новообразования чаще локализуются в области надгортанника, вестибулярных складок, гортанных желудочков. Ранние симптомы рака вестибулярного отдела связаны с

актом глотания: неприятные ощущения и чувство инородного тела в горле, першение, покалывание, неловкость при глотании. Указанные проявления малоспецифичны и многие пациенты, особенно курильщики и злоупотребляющие алкоголем, не склонны обращать на них внимание. При дальнейшем прогрессировании заболевания усиливаются прежние и возникают новые симптомы. Типичное проявление: боль при глотании, ипсилатеральная оталгия (иррадиация в среднее ухо на стороне поражения), поперхивание при проглатывании пищи, затруднение глотания (дисфагия), примесь крови в мокроте, кашель, дисфония, увеличение лимфатических узлов шеи. Возможно снижение массы тела из-за боли при глотании. Стеноз гортани развивается, как правило, реже и позднее, чем при раке среднего отдела. Опухоль может врастать в окружающие ткани: хрящи гортани, преднадгортанниковое пространство, гортаноглотку, мышцы, сосуды, нервы шеи, шейный отдел пищевода. При ларингоскопии, как правило, визуализируется опухоль с бугристой поверхностью, деформация пораженной части гортани, перифокальный отек слизистой оболочки, ограничение подвижности голосовой складки. Наиболее сложно обнаружение небольших опухолей основания надгортанника и гортанного желудочка, так как эти анатомические части хуже визуализируются при непрямой ларингоскопии.

**Рак среднего отдела гортани.** Опухоль чаще развивается в средней или передней части голосовой складки. По мере роста патологический очаг распространяется на соседние анатомические части. Характерный ранний симптом — дисфония. Изменения голоса развиваются постепенно, от утомляемости голоса до выраженной осиплости и афонии. Карцинома голосовой складки является единственной локализацией рака, которая не доступна прямой визуализации, но имеет конкретные клинические проявления при размере опухоли даже менее 5 мм. Именно этим можно объяснить выявление заболевания в ранней стадии более, чем у половины пациентов. Другие возможные проявления: кашель, боль в горле, ипсилатеральная оталгия, примесь крови в мокроте, затруднение глотания. Ларингоскопически обычно обнаруживается опухоль с более или менее выраженным экзофитным компонентом, белесоватого цвета, с неровной поверхностью. При распространенном раке наблюдается деформация пораженного отдела гортани, неподвижность голосовой складки, сужение голосовой щели.

Стеноз гортани при раке среднего отдела развивается в целом чаще и раньше, чем при раке вестибулярного отдела. Выделяют четыре степени стеноза гортани (В. Т. Пальчун, А. И. Крюков, 2001):

I степень (компенсированный стеноз) — дыхание в покое практически нормальное, ощущение нехватки воздуха появляется при незначительной нагрузке (ходьба), характерно шумное дыхание — стридор, втяжение податливых мест грудной клетки, уменьшение пауз между вдохом и выдохом. Пульс учащен, артериальное давление в норме или повышено.

II степень (субкомпенсированный стеноз) — инспираторная одышка и стридор имеются в покое, вдох удлиннен, частота дыхательных движений уменьшена до 10–12, пациент беспокоен, возбужден, положение полусидячее, втяжение податливых мест грудной клетки, гиперемия лица, потливость, диффузный цианоз, тахикардия, повышение артериального давления.

III степень (декомпенсированный стеноз) — состояние тяжелое, пациент возбужден или заторможен, выраженная инспираторная одышка, резкое втяжение надключичных и яремной ямок, эпигастральной области, межреберных промежутков в покое, положение тела вынужденное — с запрокинутой головой, кожные покровы бледные, липкий холодный пот, выраженный цианоз, пульс частый, слабого наполнения, артериальная гипотензия, дыхание учащено, может быть поверхностным.

IV степень (асфиксия) — состояние крайне тяжелое, выражен цианоз с серым оттенком, сознание отсутствует, возможны судороги, дыхание частое, поверхностное, аритмичное, артериальная гипотензия, аритмия пульса, нитевидный пульс, непроизвольное мочеиспускание и дефекация.

**Рак подскладочного отдела гортани.** Заболевание протекает в течение определенного времени бессимптомно и диагностируется тогда, когда опухоль распространяется на хрящевые структуры, пищевод или голосовые складки. В этом случае развивается дисфония, боль в горле, ипсилатеральная оталгия, дисфагия, кашель, примесь крови в мокроте, стеноз гортани. В редких случаях карцинома подскладочного отдела обнаруживается на ранней стадии как случайная находка при ларингоскопии, бронхоскопии, компьютерной томографии (рисунок 9). Пациенты с нарушением подвижности голосовой складки при раке подскладочного отдела обычно сообщают о более коротком анамнезе дисфонии (1–2 месяца), чем при раке голосовой складки (более 6 месяцев).



**Рисунок 9 — КТ гортани, бессимптомный рак подскладочного отдела**

Рак гортани метастазирует лимфогенно и гематогенно. Поражение лимфатических узлов шеи обнаруживается у 50–70 % заболевших, в том числе occultные метастазы — у 15–20 %. Частота развития метастазов зависит от локализации и Т-стадии опухоли: при раке вестибулярного отдела гортани метастазы обнаруживают в 60–70 % наблюдений, при раке среднего и подскладочного отдела — в 10–30 %. Чаще всего поражаются лимфоузлы II–III уровня шеи, при раке подскладочного отдела гортани — лимфоузлы VI уровня. По мере роста метастаз может распространяться на мышцы, сосуды, кости, кожу, становиться несмещаемым и болезненным. Наличие лимфогенных метастазов, число пораженных лимфоузлов, метастазы с распространением за капсулу лимфатического узла являются факторами, которые значительно ухудшают прогноз заболевания.

Отдаленные гематогенные метастазы наблюдаются примерно у 10 % пациентов и локализуются обычно в легких и костях скелета, реже — в печени и лимфатических узлах за пределами регионарного коллектора.

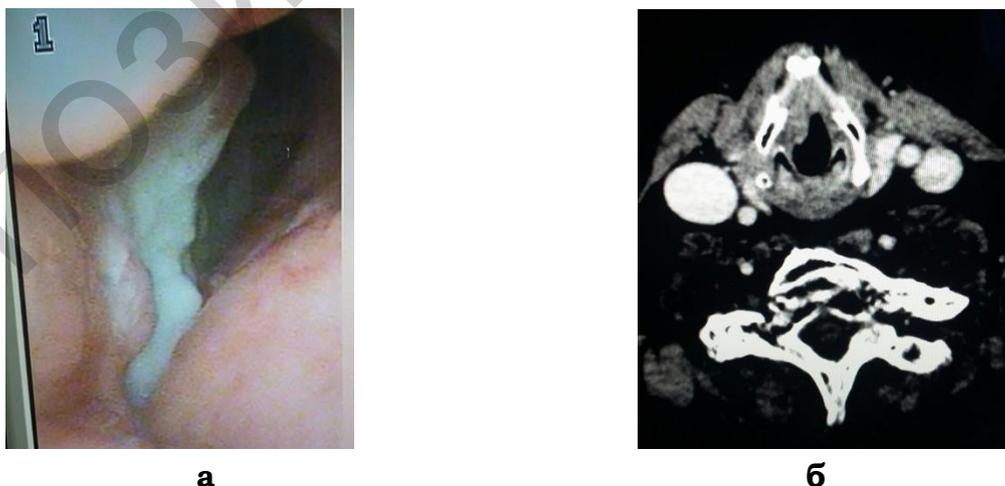
## **Диагностика**

### **Стандартные диагностические процедуры:**

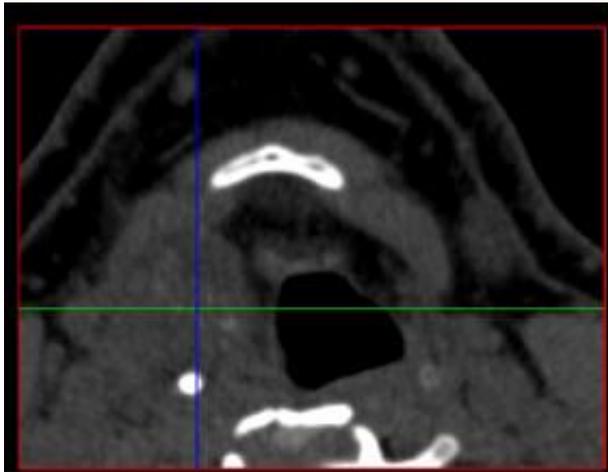
- *непрямая и прямая ларингоскопия;*
- *биопсия под контролем ларингоскопии;*
- *компьютерная томография;*
- *УЗИ шейных лимфоузлов.*

Первичная диагностика рака гортани основана на обследовании гортани с помощью методов инструментальной визуализации. Ларингоскопия должна быть проведена во всех случаях дисфонии, боли в горле, односторонней оталгии, нарушении глотания, примеси крови в мокроте, увеличении шейных лимфоузлов, отсутствии эффекта от стандартного лечения при воспалительных заболеваниях дыхательных путей. Объекты дифференциальной диагностики: доброкачественные опухоли, хронический гиперпластический ларингит, туберкулез гортани, неспецифические гранулемы. Обязательно выполнение пальпации лимфатических узлов шеи. Если при непрямой ларингоскопии не удастся полноценно осмотреть все структуры гортани, то следует выполнить фиброларингоскопию со стробоскопией или прямую ларингоскопию. Недоступная для прямой визуализации опухоль может быть обнаружена методом компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии. Выявление очагов, подозрительных на озлокачествление, у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями может быть выполнено более надежно с использованием ларингостробоскопии или узкоспектральной эндоскопии. Подтверждение диагноза осуществляется путем биопсии. Способы получения материала для исследования: удаление фрагмента патологической ткани с помощью щипцов при ларингоскопии, полное удаление патологического образования (тотальная или эксцизионная биопсия). Материал направляют на цитологическое и морфологическое исследование.

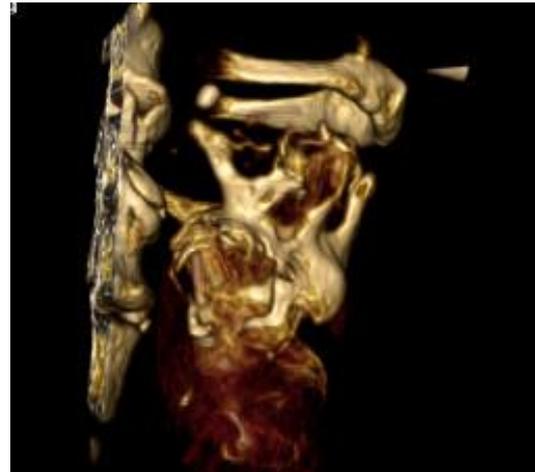
Если диагноз рака подтвержден гистологически, то выполняют мероприятия по уточняющей диагностике: ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи, рентгенография грудной клетки, компьютерная томография шеи (рисунки 10, 11).



**Рисунок 10 — Рак правой голосовой складки:  
а — ларингоскопическая картина; б — КТ шеи, экстраларингеальное распространение не определяется**



а



б

**Рисунок 11 — Рак правой половины гортани с разрушением хряща:  
а — двухмерное изображение; б — трехмерное изображение**

Эзофагогастроскопия и трахеобронхоскопия показаны при необходимости исключить распространение опухоли на пищевод и трахею, а также для выявления возможных вторых опухолей этих локализаций. При пальпаторном или эхоскопическом обнаружении лимфатических узлов с признаками метастатического поражения выполняют пункционную аспирационную биопсию для подтверждения опухолевого роста.

### **Классификация TNM**

Классификация применима только для рака. Необходимо морфологическое подтверждение диагноза. Критерии отнесения опухоли к категории Т отличаются для рака надскладочного, среднего и подскладочного отделов гортани. Группировка по стадиям для каждой из комбинаций TNM представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Группировка рака гортани по стадиям

0 стадия	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
I стадия	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
II стадия	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
III стадия	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	
IVA стадия	T <sub>4a</sub>	N <sub>0</sub> , N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> , T <sub>4a</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
IVB стадия	T <sub>4b</sub>	Любая N	M <sub>0</sub>
	Любая T	N <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>
IVC стадия	Любая T	Любая N	M <sub>1</sub>

T — первичная опухоль.

T<sub>x</sub> — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T<sub>0</sub> — первичная опухоль не определяется.

T<sub>is</sub> — преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).

### **Надскладочный отдел гортани**

T<sub>1</sub> — опухоль ограничена одной анатомической частью надскладочной области, подвижность голосовых складок сохранена.

T<sub>2</sub> — опухоль поражает слизистую оболочку нескольких анатомических частей надскладочной области или одну часть надскладочной области и одну или несколько частей голосовых складок, подвижность обеих голосовых складок сохранена.

T<sub>3</sub> — опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовых складок и (или) с распространением на позадиперстневидную область или преднадгортанные ткани, окологлазничное пространство и (или) внутренний слой щитовидного хряща.

T<sub>4a</sub> — опухоль распространяется на щитовидный хрящ и (или) другие прилежащие к гортани ткани: трахею, щитовидную железу, пищевод, мягкие ткани шеи, включая глубокие мышцы языка, подподъязычные мышцы.

T<sub>4b</sub> — опухоль распространяется на превертебральное пространство, медиастинальные структуры или охватывает сонную артерию.

### **Средний отдел гортани**

T<sub>1</sub> — опухоль ограничена голосовой (голосовыми) складкой (складками) без нарушения подвижности (могут быть вовлечены передняя или задняя комиссуры).

T<sub>1a</sub> — опухоль ограничена одной голосовой складкой.

T<sub>1b</sub> — опухоль распространяется на обе голосовые складки.

T<sub>2</sub> — опухоль распространяется на надсвязочную и (или) подсвязочную области и (или) нарушена подвижность голосовой складки.

T<sub>3</sub> — опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовой складки и (или) распространяется окологлазничное пространство и (или) внутренний слой щитовидного хряща.

T<sub>4a</sub> — опухоль распространяется на щитовидный хрящ и (или) на другие прилежащие к гортани ткани: трахею, щитовидную железу, пищевод, мягкие ткани шеи, включая глубокие мышцы языка, подподъязычные мышцы.

T<sub>4b</sub> — опухоль распространяется на превертебральное пространство, медиастинальные структуры или охватывает сонную артерию.

### **Подскладочный отдел гортани**

T<sub>1</sub> — опухоль ограничена подскладочной областью.

T<sub>2</sub> — опухоль распространяется на одну или обе голосовые складки со свободной или ограниченной подвижностью.

T<sub>3</sub> — опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовой складки.

T<sub>4a</sub> — опухоль распространяется на перстневидный или щитовидный хрящи и (или) на прилежащие к гортани ткани: трахею, щитовидную железу, пищевод, мягкие ткани шеи, включая глубокие мышцы языка, подподъязычные мышцы.

T<sub>4b</sub> — опухоль распространяется на превертебральное пространство, медиастинальные структуры или охватывает сонную артерию.

N — регионарные лимфатические узлы.

N<sub>0</sub> — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N<sub>1</sub> — метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см и менее в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

N<sub>2a</sub> — метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

N<sub>2b</sub> — метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

N<sub>2c</sub> — метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

N<sub>3a</sub> — одиночный метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

N<sub>3b</sub> — 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.

M — отдаленные метастазы.

M<sub>0</sub> — нет признаков отдаленных метастазов.

M<sub>1</sub> — имеются отдаленные метастазы.

pTNM патогистологическая классификация.

Категории pT и pM соответствуют клиническим категориям.

Категория pN

pN<sub>x</sub> — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

pN<sub>0</sub> — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов.

pN<sub>1</sub> — метастаз в одном из лимфатических узлов на стороне поражения, размером до 3 см или менее в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

N<sub>2a</sub> — метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

N<sub>2b</sub> — метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

N<sub>2c</sub> — метастазы в лимфатических узлах шеи с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

N<sub>3a</sub> — метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

N<sub>3b</sub> — метастаз в одном или в нескольких лимфатических узлах с клиническими признаками экстранодального распространения.

## **Лечение рака гортани**

### **Стандартные методы:**

— хирургический: резекция или ларингэктомия;

— дистанционная лучевая терапия;

— системная химиотерапия — дополнительный метод.

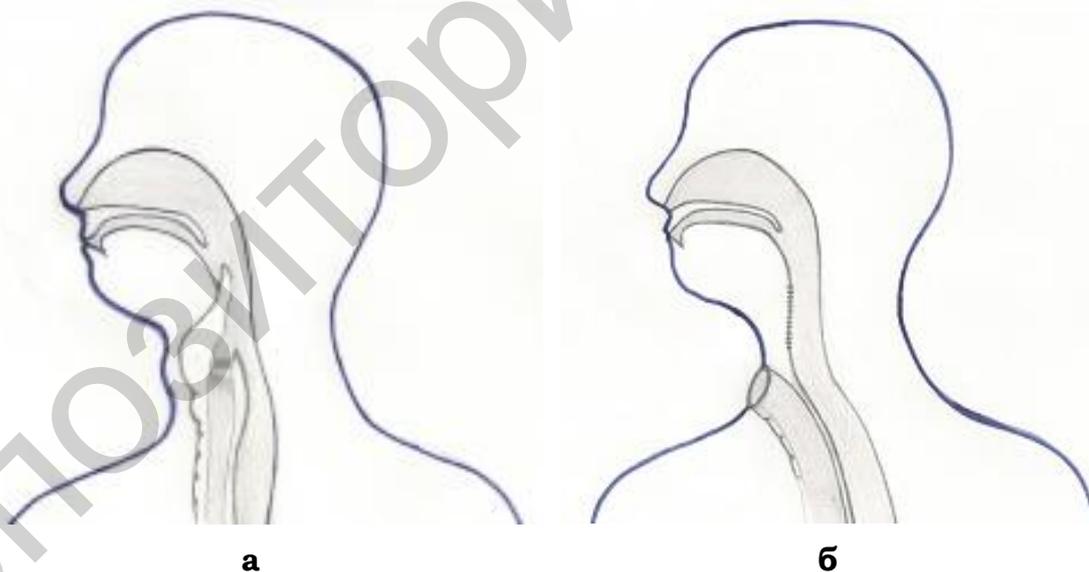
Гортань выполняет исключительно важную функцию коммуникации. Рак гортани характеризуется высокой частотой локорегионарного прогрессирования после проведенного лечения. Эти тезисы определяют проблему выбора лечебной тактики: стремление сохранить функцию голосообразования, с од-

ной стороны, и свести к минимуму риск рецидива, с другой стороны. Основные методы лечения рака гортани — лучевой и хирургический [18, 19]. В качестве дополнительного метода используется химиотерапия.

### **Хирургическое лечение**

Хирургические вмешательства при раке гортани включают различные варианты резекций, ларингэктомию, расширенную ларингэктомию, а также типовые операции на шейном лимфоколлекторе.

Типичная ларингэктомия состоит в удалении гортани с предгортанными мышцами, подъязычной костью и 1–4 верхними кольцами трахеи. При распространении опухоли на соседние структуры в объем иссекаемых тканей могут быть включены доли и перешеек щитовидной железы, корень языка, кожа шеи, шейный отдел пищевода. Операцию выполняют из шейного доступа, при необходимости одновременно удаляют шейную клетчатку с лимфоузлами. Образовавшийся дефект передней стенки пищевода ушивают, из культи трахеи формируют стойкую трахеостому (рисунок 12).



**Рисунок 12 — Положение полых органов шеи:  
а — до ларингэктомии; б — после ларингэктомии**

При невозможности ушить дефект в шейной части пищевода формируют стойкую фарингоэзофагостому или выполняют первичную реконструкцию сегментом тонкой кишки. Органосохраняющие операции при раке гортани: хордэктомия



## ***Лучевая терапия***

Лучевая терапия при раке гортани проводится с использованием дистанционного гамма-облучения. В объем облучаемых тканей включают всю гортань и зоны регионарного метастазирования. Только при раке голосовой складки T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> облучают только гортань. При стандартном режиме облучения разовая доза составляет 2 Гр, суммарная доза — 70 Гр. Продолжительность курса лучевой терапии составляет 7–8 недель. Лучевое воздействие на гортань может приводить к развитию острых лучевых реакций. Их клинические проявления сходны с острым ларингитом и имеют различную степень выраженности. При значительном нарушении глотания и болевом синдроме курс облучения прерывают на 7–10 дней и продолжают после стихания реакций.

## ***Химиотерапия***

Химиотерапия может быть проведена одновременно с лучевой терапией при местнораспространенном раке или в качестве самостоятельного метода с паллиативной целью. Системная химиотерапия показана при высоком риске локорегионарного прогрессирования или развития отдаленных метастазов: у пациентов с множественными метастазами в шейных лимфатических узлах, при прорастании метастаза за пределы лимфатического узла, периневральном или перивазальном распространении первичной опухоли или метастаза, в случае выявления опухолевого роста в крае отсечения после операции. Цитостатические препараты вводят внутривенно. Химиолучевое лечение состоит в проведении лучевой терапии в стандартном режиме и одновременном введении цисплатина в дозе 100 мг на 1 м<sup>2</sup> площади тела в 1, 22 и 43 день облучения. Другие схемы химиотерапии: цисплатин и фторурацил, карбоплатин и паклитаксел, монотерапия метотрексатом.

## ***Лечение рака гортани по стадиям***

Варианты лечения рака T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>:

а) органосохраняющая операция при раке голосовой складки T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> (резекция голосовой складки, сквозная резекция гортани);

б) лучевая терапия в СОД 66–70 Гр, РОД 2 Гр на первичную опухоль и 50–60 Гр на лимфоузлы шеи,

в) органосохраняющая операция и шейная лимфодиссекция II–IV уровня.

Предпочтение обычно отдают лучевой терапии, как функционально более щадящему методу. При распространении опухоли на переднюю комиссуру хирургический метод является более надежным с точки зрения противоопухолевого эффекта. Лучевое воздействие на шейные лимфатические узлы при отсутствии метастатического поражения проводят в пределах II–IV уровня.

Рак гортани  $T_{3-4}N_{0-3}M_0$ :

а) химиолучевое лечение и выполнение хирургического вмешательства при наличии резидуальной опухоли и (или) метастазов. При этом доза облучения на первичную опухоль составляет 70 Гр, на лимфоузлы — 50–60 Гр при  $N_{0-1}$  и 50–60 Гр при  $N_{2-3}$ ;

б) ларингэктомия и шейная лимфодиссекция и послеоперационная лучевая или химиолучевая терапия в тех же дозах.

Первый вариант предполагает возможность сохранения гортани и функции голосообразования. Но, если возникает необходимость в последующей операции, возрастает риск послеоперационных осложнений. Вариант с ларингэктомией на первом этапе более надежен с точки зрения противоопухолевого эффекта, но сопровождается неминуемой утратой функции.

При резектабельной опухоли подскладочного отдела, а также с распространением на корень языка, кожу, разрушением хрящей гортани хирургическое лечение на первом этапе является более эффективным с онкологической точки зрения. Лучевое или химиолучевое лечение таких опухолей характеризуется высоким риском выраженных местных реакций и редко приводит к полноценной функциональной реабилитации. Приоритетный метод лечения у таких пациентов — комбинированный с операцией на первом этапе и последующей лучевой или химиолучевой терапией.

При нерезектабельном раке гортани проводится лучевая или химиолучевая терапия по стандартной схеме. Если при этом опухоль переходит в резектабельное состояние, то возможно выполнение операции, как правило, стандартной или расширенной ларингэктомии с шейной лимфодиссекцией.

Рецидивы рака гортани лечат с учетом ранее использованного метода: операция (как правило, ларингэктомия) после лучевой или химиолучевой терапии, ларингэктомия после органосохраняющей операции, лучевая терапия после операции.

Если у пациента имеется стеноз гортани или высокий риск развития дыхательной недостаточности из-за распространенной опухоли, сопутствующих заболеваний, вероятности кровотечения из распадающейся опухоли, то до начала консервативного лечения должна быть выполнена трахеостомия.

Симптоматическое лечение направлено на ликвидацию дыхательной недостаточности (трахеостомия), помощь при кровотечении из гортани (трахеостомия и перевязка артериальных сосудов), адекватное обезболивание, санацию верхних дыхательных путей, уход за трахеостомическим отверстием.

## Профилактика

Превентивные мероприятия включают отказ от курения и алкоголя, использование индивидуальных средств защиты от химических канцерогенов и пылевых частиц, своевременное и правильное лечение фоновых и предопухоловых заболеваний, включение в рацион свежих фруктов и овощей: томатов, цитрусовых, растительных масел и рыбьего жира. У пациентов с предраковыми заболеваниями, которые не могут быть излечены полностью, должны проводиться регулярные диспансерные осмотры. Цель — выявление признаков малигнизации и выполнение биопсии из подозрительных участков.

## Прогноз

Показатели 5-летней выживаемости при раке гортани различной стадии и локализации представлено в таблице 2. У пациентов, излеченных от рака гортани, значителен риск развития карцином других локализаций, как правило, плоскоклеточных карцином органов головы и шеи, пищевода, легких. Это определяет одну из задач диспансерного наблюдения — своевременное выявление не только рецидива, но и возможной второй опухоли у излеченных пациентов.

Таблица 2 — Показатели выживаемости при раке гортани

Локализация опухоли	5-летняя выживаемость, %			
	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия
Средний отдел	90–95	70–75	55–60	40–45
Вестибулярный отдел	80–85	55–60	50–55	30–35
Подскладочный отдел	65–70	55–60	45–50	30–35

## РАК ГУБЫ

Термин «рак губы» объединяет злокачественные опухоли, которые развиваются из эпителиальных клеток красной каймы губ. Это специфический тип слизистой оболочки, который находится между кожей и слизистой оболочкой рта. Карциномы кожи и слизистой оболочки рта относятся к соответствующим классификационным рубрикам и не входят в понятие «рак губы». Анатомическое положение и физиология каймы губ, с одной стороны, и клиническое поведение рака губы, с другой стороны, подтверждают промежуточное положение между наружной кожей и внутренним эпителиальным покровом полости рта.

### Этиология

#### **Основные факторы риска:**

- курение;
- ультрафиолетовое излучение;
- травма коронками зубов.

Возникновению рака губы способствуют, главным образом, экзогенные факторы. Наибольшее значение имеют курение и жевание табака, ультрафиолетовое облучение, механическая травма, термическое воздействие, метеорологические факторы [20]. Их реализации способствуют различные условия, в частности, фоновые заболевания и инволютивные изменения красной каймы у пожилых пациентов.

Роль табачного дыма в развитии рака губы является общепризнанной. Среди наиболее канцерогенных субстратов табачного дыма: пирен, 3,4-бензпирен, антрацены, полициклические углеводороды, некоторые другие. Химическое воздействие дополняется термической травмой тлеющей сигареты. Имеет значение длительность курения, количество выкуриваемых в течение суток сигарет, качество табака.

Ультрафиолетовое излучение является одним из ведущих причинных факторов развития новообразований красной каймы. Наибольший канцерогенный эффект оказывает воздействие света длиной волны 260–330 нм. Воздействие солнечного облучения чаще реализуется у лиц с фоточувствительной кожей — фототип I по Т. В. Fitzpatrick.

Травмирующее воздействие наблюдается, как правило, при продолжительном повторяющемся контакте разрушенных коронок зубов на кайму губы, нарушении прикуса, массивном отложении зубного камня, неправильно подобранных протезах.

Другие возможные этиологические факторы: метеорологические воздействия у пациентов, длительно пребывающих вне помещений, вирусная инфекция (Herpes simplex, Human Papillomavirus), недостаток жирорастворимых витаминов и фтора.

## **Эпидемиология**

### **Статистические данные:**

- заболеваемость мужчин выше в 3 раза, чем женщин;
- средний возраст начала заболевания более 60 лет;
- заболеваемость снижается.

В настоящее время рак губы не относится к числу распространенных новообразований. Показатель заболеваемости раком губы в мировой популяции составляет 0,3 случая на 100 тыс. населения в год, 0,4 — для мужчин, 0,2 — для женщин [21]. Наиболее часто опухоль встречается в Австралии, Центральной и Южной Европе, Канаде. Показатель стандартизованной заболеваемости раком губы в Беларуси составил 2,9 случая в год на 100 тыс. мужского населения, 1,0 случай в год на 100 тыс. женского населения, 1,9 случая в год на 100 тыс. для обоих полов (2016 г.). Отмечается значительное снижение заболеваемости этой локализацией в течение последних 30 лет [5]. Частота рака губы в мужской популяции выше, чем в женской, примерно в 3–4 раза. Наиболее высока заболеваемость в возрастных группах 60–75 лет. Отношение показателей смертности к заболеваемости при раке губы составляет 0,15–0,2. Заболевание выявляют в I–II стадии примерно у 90 % пациентов.

## **Морфология**

### **Преобладающий морфологический вариант:**

- плоскоклеточный рак.

Рак губы может быть представлен следующими морфологическими вариантами: плоскоклеточный рак (более 95 % всех

случаев), нейроэндокринные карциномы, железистый рак, карцинома из клеток Меркеля, базальноклеточный рак, который может распространяться на кайму губы из соседних кожных покровов.

## **Предопухоловые заболевания каймы губ**

### **Заболевания с риском озлокачествления:**

- лейкоплакия;
- актинический кератоз;
- кератакантома;
- хронический хейлит, трещина губы.

Рак губы более чем в половине случаев развивается на фоне уже существующих изменений эпителия. На постсоветском пространстве наиболее распространена классификация предопухоловых заболеваний губ, предложенная А. Л. Машкилейссоном в 1970 г. (дополнена в 1976 г.) [2]. Нозологические единицы определены по клиническим проявлениям и разделены на группы по принципу вероятности малигнизации:

1. Облигатные предраковые заболевания: Болезнь Боуэна и эритроплазия Кейра, бородавчатый или узелковый предрак, хейлит Манганотти, ограниченный предраковый гиперкератоз красной каймы.

2. Факультативные предраковые заболевания с большей потенциальной злокачественностью: лейкоплакия эрозивная и веррукозная, папиллома и папилломатоз неба, кожный рог, кератоакантома.

3. Факультативные предраковые заболевания с меньшей потенциальной злокачественностью: лейкоплакия плоская, хронические язвы слизистой оболочки полости рта, эрозивные и гиперкератотические формы красного плоского лишая красной каймы губ, хронические трещины красной каймы губ, пострентгеновский хейлит и стоматит, метеорологический хейлит и стоматит.

В настоящее время эта классификация редко используется в клинической практике. К клиническим формам предопухоловых заболеваний красной каймы губы относят следующие: лейкоплакия, эритроплакия (эритроплазия), актинический хейлит, кератоакантома, хроническая трещина, очаговый и диффузный гиперкератоз [22].

**Лейкоплакия.** Патологический очаг чаще всего имеет вид пятна или бляшки сероватого цвета, более или менее отграниченной от окружающих тканей, консистенция мало отличается или несколько более плотная по сравнению с нормальной каймой губы, поверхность бывает покрыта кератотическими наслоениями или эрозирована. Очертания четкие, форма чаще неправильная. В большинстве случаев образование плоское, реже — возвышается над окружающим покровом. У 1–2 % пациентов поражение носит диффузный характер. Вероятность малигнизации оценивается в 10–20 %.

**Эритроплакия (эритроплазия).** Патологический очаг имеет вид красноватого пятна или бляшки с бархатистой поверхностью, консистенция мягкая, очертания обычно четкие. Субъективные ощущения обычно отсутствуют, лишь изредка пациент испытывает жжение в области очага. Эритроплакия встречается гораздо реже, чем лейкоплакия. При этом риск озлокачествления этой патологии значительно выше — примерно в 90 % очагов обнаруживается инвазивная или преинвазивная карцинома.

**Актинический хейлит (актинический кератоз).** Дистрофический дегенеративный процесс в области красной каймы губ. Главная причина — солнечное излучение, вкуче с курением и неудовлетворительной оральной гигиеной. Проявляется диффузным истончением и потускнением каймы губ, появлением эрозий, исчезновением границы между кожей и красной каймой. В 90 % случаев поражается нижняя губа. Риск малигнизации оценивается по-разному.

**Кератоакантома.** Способствующие факторы: вирус папилломы человека 25 типа, курение, локальное термическое, химическое, физическое воздействие. Патологический очаг имеет вид экзофитного полушаровидного образования телесного цвета, плотноэластической консистенции, с кратерообразным вдавлением в центре, которое заполнено кератотическими массами («роговая пробка»). Опухоль сначала растет быстро, затем размер стабилизируется. Возможно обратное развитие. Частота злокачественной трансформации составляет около 20 %.

**Хроническая трещина.** Выглядит как дефект покровных тканей щелевидной формы. Часто локализуется на нижней губе в средней части. Ее возникновению способствуют метеорологические факторы, явления хейлита, нарушения прикуса, неполноценность репаративных процессов (гиповитами-

ноз), ксеростомия. По краям дефекта эпителий утолщен. Возможна контактная кровоточивость.

**Гиперкератоз.** Собирательное понятие для патологических процессов, характеризующихся пролиферативными изменениями красной каймы. Причинные факторы соответствуют таковым при других предопухолевых и фоновых заболеваниях. Патологические изменения могут захватывать всю кайму или только ее часть. Покровный эпителий утолщается, появляются наслоения кератотических масс, возможна слабая перифокальная воспалительная реакция. Частота злокачественной трансформации при ограниченной форме гиперкератоза составляет до 30 %.

## Клинические проявления

### **Основные симптомы:**

- патологическое образование на кайме губы;
- поражение нижней губы — более 95 % случаев;
- медленный рост, изъязвление, отсутствие боли;
- метастазы в лимфоузлах I–II уровня у 10–15 % пациентов.

Рак губы характеризуется преимущественно локорегионарным распространением. Основные проявления сводятся к наличию новообразования на губе и метастатическому поражению регионарных лимфатических узлов. Развитие отдаленных метастазов наблюдается очень редко.

Опухоль локализуется на нижней губе в 90 % наблюдений, в области спаек губ — в 5–10 %, на верхней губе — менее, чем в 5 %. У женщин отмечается несколько более частое поражение верхней губы, чем у мужчин. Патологический очаг чаще располагается снаружи от линии соприкосновения губ и хорошо доступен для прямой визуализации. Первичная опухоль характеризуется относительно медленным ростом. Внешний вид новообразования определяется как клиническая форма или анатомический тип роста опухоли. В тематической литературе постсоветского пространства описываются следующие формы опухоли губ: папиллярные, язвенные, инфильтративно-язвенные (Г. А. Цыбырнэ, 1978), папиллярные, бородавчатые (фунгозные), язвенные, инфильтративно-язвенные (А. Г. Шаргородский, 1999). Вид патологического очага меняется по мере роста. Ранние формы почти всегда выглядят как безболезнен-

ный уплощенный элемент белесоватого цвета с уплотненной консистенцией. Очертания небольших карцином относительно четкие, по мере роста граница с нормальными тканями становится менее определенной. Поверхность новообразования нередко бывает покрыта кератотическими наслоениями. Позже может присоединиться инфильтрация подлежащих тканей и изъязвление. По мере увеличения в размере опухоль может распространяться на слизистую оболочку и кожу, подлежащие ткани: мимические мышцы, челюстные кости, нервные стволы. Выраженный деструктивный процесс может приводить к образованию дефекта ткани губы и нарушению смыкания ротовой щели. В этом случае пациент не может удерживать во рту слюну и пищу. Болевые ощущения обычно отсутствуют даже при относительно больших размерах карциномы.

Метастатическое поражение лимфатических узлов при раке губы наблюдается у 10–20 % пациентов. Метастазы локализуются чаще всего в лимфатических узлах надподъязычной области (I–II уровень). Возможно также поражение прецервикальных (щечных или околоушных) лимфатических узлов. Частота метастазирования зависит от стадии первичной опухоли: менее 5 % — при T<sub>1</sub>, 10–20 % — при T<sub>2</sub>, 20–50 % — при T<sub>3</sub>, до 70 % — при T<sub>4</sub> [21]. Размер пораженного лимфоузла увеличивается, форма меняется с овоидной на шаровидную или неправильную, консистенция становится более плотной. Капсула узла может длительное время оставаться интактной, гладкой на ощупь, но постепенно очертания становятся нечеткими, смещаемость ограничивается. При поражении нескольких близко расположенных лимфоузлов они могут спаиваться в бесформенные конгломераты. Небольшие метастазы обычно безболезненны при пальпации. Присоединение боли может быть связано с некрозом и инфицированием лимфоузла или с инвазией чувствительных нервных волокон.

## **Диагностика**

### **Стандартные диагностические процедуры:**

- осмотр и пальпация;
- биопсия;
- УЗИ шейных лимфоузлов.

Первичная диагностика рака губы основана на визуальном обнаружении патологического очага. При выявлении опухоли выполняется пальпаторное исследование шейных лимфоузлов и околоушных тканей и уточнение анамнестических сведений. В пользу злокачественного характера новообразования свидетельствуют: постепенное увеличение в размере и изменение вида, отсутствие эффекта от противовоспалительной терапии, инфильтрация основания, изъязвленная поверхность, более плотная по сравнению с окружающими тканями консистенция. Объекты дифференциальной диагностики: доброкачественные опухоли, кисты, предопухолевые заболевания, первичный сифилис, актиномикоз, туберкулез, неспецифические гранулемы. Установление диагноза осуществляется путем биопсии. Способы получения материала для исследования: соскоб с поверхности опухоли, удаление фрагмента патологической ткани с помощью щипцов или скальпеля, полное удаление патологического образования (тотальная или эксцизионная биопсия). Материал направляют на цитологическое или морфологическое исследование. Перед выполнением соскоба или мазка следует удалить нежизнеспособные ткани с поверхности изъязвленной опухоли: детрит, гнойные и геморрагические корки. Отсутствие данных за злокачественный рост при цитологическом или гистологическом исследовании у пациентов с типичными клиническими проявлениями рака губы является основанием для выполнения повторных биопсий с получением образцов большего размера, при необходимости — тотальной биопсии.

Если диагноз рака подтвержден морфологически, то выполняются мероприятия по уточняющей диагностике: осмотр слизистой оболочки рта и глотки, ларингоскопия, ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи, рентгенография грудной клетки, при необходимости исключить врастание опухоли в соседние ткани: рентгенография и КТ челюстных костей. При пальпаторном или эхоскопическом обнаружении лимфатических узлов с признаками метастатического поражения необходимо выполнить пункционную аспирационную биопсию для подтверждения или исключения опухолевого роста. Следует отметить, что у многих пациентов с раком губы при пальпации или методом УЗИ определяются измененные лимфатические узлы в подчелюстном треугольнике. Это может быть связано с перенесенными ранее воспалительными забо-

леваниями челюстно-лицевой области или лимфаденитом, обусловленным изъязвленной и инфицированной опухолью на губе. Дифференциальная диагностика в таких случаях основывается на оценке эхоскопических критериев (форма, структура, эхогенность, кровоток) и пункционной аспирационной биопсии под контролем ультразвукового датчика. При сомнительном заключении цитоскопии показана эксцизионная биопсия лимфатического узла.

### Классификация TNM

Классификация применима только для рака. Необходимо морфологическое подтверждение диагноза. Группировка по стадиям для каждой из комбинаций TNM представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Группировка рака губы по стадиям

Стадия 0	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия II	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия III	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IVA	T <sub>4a</sub>	N <sub>0</sub> , N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> , T <sub>4a</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IVB	Любая T	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4b</sub>	Любая N	M <sub>0</sub>
Стадия IV C	Любая N	Любая N	M <sub>1</sub>

T — первичная опухоль:

T<sub>x</sub> — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T<sub>0</sub> — первичная опухоль не определяется.

T<sub>is</sub> — преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).

T<sub>1</sub> — опухоль до 2 см в наибольшем измерении и глубиной инвазии опухоли до 5 мм.

T<sub>2</sub> — опухоль до 2 см в наибольшем измерении и глубиной инвазии опухоли от 5 до 10 мм или опухоль от 2 до 4 см и глубиной инвазии опухоли не более 10 мм.

T<sub>3</sub> — опухоль более 4 см в наибольшем измерении или глубиной инвазии опухоли более 10 мм.

T<sub>4a</sub> — опухоль прорастает кортикальную пластинку нижней челюсти, нижнелуночковый нерв, ткани дна полости рта, кожу лица (в т. ч. подбородка или носа).

$T_{4b}$  — опухоль прорастает жевательные мышцы, крыло-видные пластинки основной кости или основание черепа, или вовлекает внутреннюю сонную артерию.

*N* — регионарные лимфатические узлы:

$N_x$  — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

$N_0$  — отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

$N_1$  — метастаз в одном лимфоузле на стороне поражения до 3 см и менее в наибольшем измерении без признаков экстранодального распространения.

$N_{2a}$  — метастаз в одном лимфоузле на стороне поражения более чем 3 см, но менее 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения.

$N_{2b}$  — метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении без признаков экстранодального распространения.

$N_{2c}$  — метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения.

$N_{3a}$  — метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения.

$N_{3b}$  — метастаз в одном или нескольких лимфатических узлах с клиническим экстранодальным распространением.

*Примечания.* Наличие поражения кожи или инвазия в мягкие ткани с глубокой фиксацией к подлежащей мышце или другим структурам, или наличие клинических признаков поражения нерва, классифицируется как клиническое экстранодальное распространение.

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

*M* — отдаленные метастазы:

$M_0$  — нет признаков отдаленных метастазов.

$M_1$  — имеются отдаленные метастазы.

*pTNM патогистологическая классификация*

Требования к определению категорий  $pT$ ,  $pM$  соответствуют требованиям к определению категорий  $T$ ,  $M$ .

*pN* — регионарные лимфоузлы.

Гистологическое исследование при селективной шейной диссекции обычно включает 10 или более лимфатических уз-

лов. Гистологическое исследование при радикальной или модифицированной радикальной шейной лимфодиссекции обычно включает 15 или более лимфатических узлов.

$pN_x$  — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфоузлов.

$pN_0$  — отсутствие метастазов в регионарных лимфоузлах.

$pN_1$  — метастаз в одном лимфоузле на одной стороне поражения, размером 3 см или менее в наибольшем измерении без экстранодального распространения.

$pN_{2a}$  — метастаз в одном лимфоузле на одной стороне поражения, менее 3 см в наибольшем измерении с экстранодальным распространением или более 3 см, но не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения.

$pN_{2b}$  — метастазы в ипсилатеральных лимфатических узлах размером не более 6 см в наибольшем измерении без признаков экстранодального распространения.

$pN_{2c}$  — метастазы в билатеральных и контралатеральных лимфоузлах не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения.

$pN_{3a}$  — единичный метастаз более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения.

$pN_{3b}$  — единичный метастаз в лимфатическом узле размером более 3 см в наибольшем измерении с экстранодальным распространением, или множественные ипсилатеральные метастазы, или любые контралатеральные или билатеральные метастатические лимфатические узлы с экстранодальным распространением.

## **Лечение рака губы**

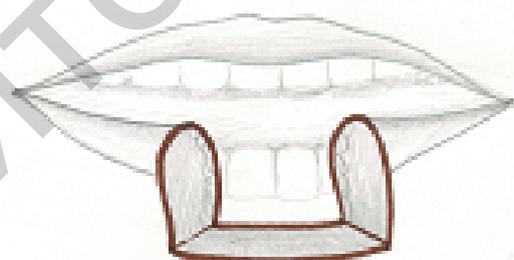
### **Стандартные методы:**

- хирургический — сквозная четырехугольная резекция губы;
- лучевая терапия: контактная, дистанционная;
- системная химиотерапия — дополнительный метод.

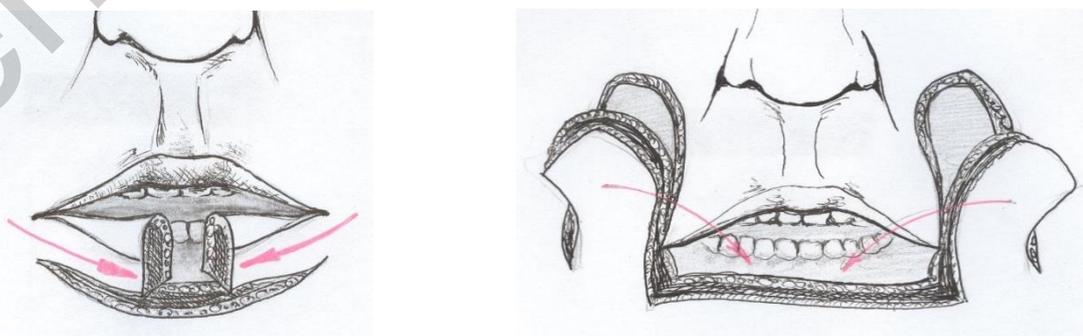
Большинство карцином губы обнаруживают в I–II стадии, риск развития метастазов относительно низок. Поэтому в лечении используют, как правило, только методы локального воздействия на патологический очаг и лимфоколлектор: лучевой и хирургический [21]. В качестве дополнительного метода используется химиотерапия.

## **Хирургическое лечение**

Стандартная операция по поводу рака губы состоит в резекции полнослойного фрагмента губы с опухолью и захватом 1,0–2,0 см интактных тканей (рисунок 16). Объем иссекаемых тканей может быть уменьшен, если интраоперационное гистологическое исследование подтверждает отсутствие опухолевого роста в краях отсечения. Образовавшийся дефект может быть устранен тканями из остатков губы или щек при утрате до 2/3 губы (рисунок 17) [23]. Восстановление при более крупных изъянах выполняют лоскутами из шеи, фрагментами тканей из отдаленных анатомических зон. В стандартных случаях реконструкция проводится непосредственно после резекции. В случае врастания опухоли в соседние ткани (кожа и мышцы лица, челюстные кости), выполняют их резекцию в пределах здоровых тканей. При выявлении метастазов в регионарных лимфоузлах проводится радикальная шейная лимфодиссекция на стороне поражения. Удаляют клетчатку I–V уровня, в объем резецируемых тканей могут быть включены грудино-ключично-сосцевидная мышца, внутренняя яремная вена, добавочный нерв. Вмешательство на лимфоаппарате может быть предпринято при отсутствии метастатического поражения, но высоком риске оккультного (скрытого) поражения. В этом случае удаляют клетчатку I–III уровня на стороне поражения без экстралимфатических структур.



**Рисунок 16 — Сквозная прямоугольная резекция нижней губы**



**Рисунок 17 — Варианты реконструкции нижней губы после резекции**

## ***Лучевая терапия***

Лучевое лечение первичной опухоли проводится методом контактного облучения, короткофокусной рентгенотерапии, внутритканевой терапии (брахитерапии), телегамматерапии. При контактном или короткофокусном облучении источник ионизирующей радиации находится в тубусе, который во время сеанса вплотную приближают к губе. Для проведения брахитерапии в ткани губы с опухолью внедряют катетеры с выносными портами. Во время сеанса облучения в катетер вводят источник ионизирующей радиации. Сочетанная лучевая терапия включает два этапа. Вначале осуществляется дистанционное облучение, затем, после перерыва 7–10 дней, — контактная терапия. Локальная лучевая терапия сопровождается развитием острых реакций, схожих по проявлению с эрозивным хейлитом. Их выраженность нарастает со 2–3 недели лечения, достигает максимума к его концу и претерпевает обратное развитие в течение 2–3 недель после завершения. Качество жизни пациента в этом периоде снижается из-за косметического дефекта и необходимости ухода за эрозированной поверхностью [24]. Отдаленные последствия облучения могут проявляться в виде атрофии губы, хронического хейлита и лучевой язвы, их частота не превышает 5–10 %. Предоперационная или послеоперационная терапия, а также лучевое воздействие на регионарные лимфатические узлы проводится методом дистанционной гамматерапии.

### ***Лечение рака губы по стадиям***

Варианты лечения опухоли  $T_1-T_2N_0$ : хирургическое удаление, лучевая терапия (контактная, короткофокусная, внутритканевая, сочетанная) в СОД 66–70 Гр, РОД 2 Гр. При раке губы  $T_3-T_4N_0$ : хирургическое удаление и послеоперационная лучевая терапия на область удаленной опухоли в СОД 60 Гр, самостоятельная лучевая терапия (телегамматерапия, сочетанная) в СОД 66–70 Гр, РОД 2 Гр. У пациентов с  $T_2N_0$  обязательно проведение лимфодиссекции или облучения клетчатки шеи I–III уровня в СОД 50–60 Гр, РОД 2 Гр.

При раке  $T_{3-4}N_{0-3}$  применяется комбинированное лечение. Оно может быть начато с хирургического вмешательства на губе и лимфоколлекторе с послеоперационным облучением ложа удаленной опухоли и лимфоузлов (при  $N_{1-3}$ ). Второй вариант —

лучевая терапия первичной опухоли и лимфоузлов шеи. При сохранении опухоли и (или) метастазов после завершения облучения выполняется хирургическое вмешательство. Химиотерапия проводится одновременно с лучевой терапией при наличии факторов риска: обнаружение опухоли в крае отсечения, наличие перинеуральной, сосудистой, лимфатической инвазии, множественных метастазах или их распространении за пределы капсулы лимфатического узла. Стандартный препарат для лекарственной терапии — цисплатин (внутривенно с интервалом в 3 недели, 100 мг/м<sup>2</sup>), карбоплатин, паклитаксел.

Прогрессирование рака губы чаще всего выражается в локальном рецидиве опухоли. В этом случае проводится лечение с учетом ранее использованного метода: операция после лучевой терапии, повторная операция или лучевая терапия после операции. Рост метастазов после излечения первичной опухоли манифестирует примерно у 5 % пациентов. В большинстве наблюдений это происходит в течение 2 лет. Такое клиническое поведение опухоли характеризуется неблагоприятным прогнозом примерно в половине случаев. Развитие отдаленных метастазов наблюдается очень редко, обычно у пациентов с распространенными карциномами и поражением регионарных лимфоузлов. Мероприятия по диспансерному наблюдению должны включать обследование лимфоколлектора шеи для своевременного выявления подозрительных лимфатических узлов, выполнения пункционной биопсии и решения вопроса о радикальном лечении.

Симптоматическое и паллиативное лечение при раке губы обычно сводится к обработке распадающейся опухоли антисептиками или санитарному иссечению, организации питания и оральной гигиены, мероприятиях по остановке кровотечения из опухолевой язвы. В последнем случае может быть выполнена перевязка наружной сонной или лицевой артерии.

## **Профилактика**

Превентивные мероприятия включают отказ от курения, употребления наркотических смесей для перорального применения, исключение механических травм губ (коррекция прикуса, санация зубов, удаление зубного камня, протезирование, устранение неровностей на краях передних зубов), обработка каймы губ гигиенической помадой, лечение предопухолевых и фоновых заболеваний.

## Прогноз

Правильное современное лечение рака губы позволяет добиться 5-летней выживаемости при I стадии заболевания примерно у 95 % пациентов, при II стадии — у 70–80 % пациентов, при III стадии — у 50–60 % пациентов, при IV стадии — у 10–20 % пациентов. Высокие показатели выживаемости, косметическая и функциональная значимость нижней зоны лица делают актуальной проблему качества жизни после инвазивных методов лечения, а также повышают риск рецидива и второй опухоли. Примерно у 10 % излеченных от рака губы в последующем развиваются плоскоклеточные карциномы других локализаций, как правило, карциномы кожи, легких, слизистой оболочки рта, ЛОР-органов, а также рак желудка.

## **РАК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА И ЯЗЫКА**

Рак слизистой оболочки рта и языка (коды C02–C06 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) развивается из эпителия слизистой оболочки и малых слюнных желез, расположенных в подслизистом слое соответствующих анатомических частей. В зарубежной литературе в это понятие включают также рак красной каймы губ (C00), на постсоветском пространстве эти локализации принято рассматривать по отдельности. Меланомы, саркомы, злокачественные лимфомы, остеогенные и одонтогенные опухоли челюстных костей, которые также могут поражать слизистую оболочку полости рта, относят к самостоятельным нозологическим единицам.

### **Этиология**

#### **Основные факторы риска**

- *курение;*
- *употребление алкоголя;*
- *употребление наркотических смесей;*
- *травма коронками зубов;*
- *папилломавирусная инфекция.*

Возникновение рака слизистой оболочки полости рта может быть обусловлено как экзогенными воздействиями, так и генетической предрасположенностью. Этиологические факторы для рака слизистой оболочки рта: курение и жевание табака, эйфорических растительных смесей (насвай, бетель, гутка и т. п.), папилломавирусная инфекция, травмирующее действие разрушенных коронок зубов, протезов, зубного камня, употребление алкоголя [20, 25]. Некоторые фоновые заболевания слизистой оболочки рта повышают риск развития карциномы.

Курение является наиболее важной причиной рака слизистой оболочки рта в современной человеческой популяции. Полициклические углеводороды и нитрозамины табачного дыма обладают доказанным канцерогенным эффектом, выраженность которого коррелирует со стажем курения, числом ежедневно выкуриваемых сигарет, а также сортом табака.

Употребление алкоголя как самостоятельный фактор повышает риск развития карциномы в незначительной степени. Более значимым является потенцирующее действие этанола на канцерогенный эффект табачного дыма. Это явление объясняют повышением проницаемости клеточных мембран для других канцерогенов, хотя механизм взаимодействия этих факторов остается в целом недостаточно ясным. Исследователи отмечают, что риск развития рака слизистой оболочки рта при одновременном курении и употреблении алкоголя повышается примерно в 40 раз. После отказа от табака и алкоголя отмечается постепенное снижение вероятности заболевания, но полного нивелирования не происходит. Среди пациентов с раком слизистой оболочки рта доля курильщиков составляет около 90 %.

Вирус папилломы человека (16 тип) является независимым причинным фактором рака слизистой оболочки рта. Вероятность инфицирования может быть связана с сексуальным поведением.

Некоторые особенности питания также оказывают влияние на риск развития рака слизистой оболочки рта. К ним относятся недостаточное употребление овощей и фруктов, низкое содержание каротиноидов, токоферола, аскорбиновой кислоты в пище.

Неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта приводит к формированию микробных бляшек и зубного камня, кариозному разрушению коронок зубов. Постоянное механическое раздражение и воздействие продуктов жизнедеятельности микробов на слизистую оболочку рта рассматривается как самостоятельный фактор злокачественной трансформации слизистой оболочки рта. Его эффект реализуется через воспалительные и метаболические процессы, приводящие к возникновению мутаций в клетках эпителия. Гальванические токи, обусловленные наличием в полости рта ортопедических конструкций из разных металлов, припоя и пломб, также способны вызвать фоновые изменения клеток эпителия.

Исследования указывают, что рак слизистой оболочки рта чаще диагностируют у лиц с более низким индексом массы тела. Возможное объяснение — недостаток нутриентов может создавать более благоприятные условия для реализации канцерогенного эффекта. С другой стороны, в течение относительно короткого времени перед выявлением заболевания опухоль приводит к нарушению обработки пищевой порции из-за затрудненного жевания и боли, что может приводить к снижению массы тела.

Другие возможные этиологические факторы: профессиональный контакт с асбестом, мышьяком и его соединениями, каменноугольными смолами, коксованием угля, промышленной обработкой алюминия, общая и местная иммуносупрессия.

## **Эпидемиология**

### **Статистические данные:**

- заболеваемость мужчин выше в 5 раз, чем женщин;
- средний возраст начала заболевания — более 50–60 лет;
- заболеваемость медленно возрастает.

Заболеваемость раком слизистой оболочки полости рта в мировой популяции составляет 2,7 случая на 100 тыс. населения в год (3,7 — для мужского населения, 1,8 — для женского населения) [26]. Распространенность значительно отличается в различных регионах. Наиболее часто опухоль встречается в Центральной и Южной Азии, Центральной Европе, некоторых странах субэкваториальной Африки. Отмечается более высокая частота заболевания среди населения стран с низким уровнем экономического развития. Показатель заболеваемости раком слизистой оболочки рта в Беларуси составил 7,5 случаев в год на 100 тыс. населения обоих полов, показатель смертности — 3,8 на 100 тыс. населения. Отмечается умеренное увеличение заболеваемости этой локализацией рака в течение последних 30 лет. Частота рака слизистой оболочки рта в мужской популяции выше, чем в женской, примерно в 5 раз. Наиболее высокая заболеваемость в возрастных группах 50–60 лет. Более половины заболевших находится в трудоспособном возрасте. Отношение смертность/заболеваемость при раке слизистой оболочки рта составляет 0,5–0,6. Рак слизистой оболочки рта выявляют в I–II стадии примерно у 35–40 % пациентов. Трудоспособный возраст и наличие распространенной опухоли у большинства пациентов с раком слизистой оболочки рта и языка являются актуальной проблемой во всех географических регионах.

## **Морфология**

### **Преобладающий морфологический вариант:**

- плоскоклеточный рак.

Рак слизистой оболочки рта может быть представлен следующими морфологическими вариантами: плоскоклеточный рак, аденокарциномы малых слюнных желез, нейроэндокринные карциномы, недифференцированный рак. Плоскоклеточный рак составляет более 90 % от всех карцином слизистой оболочки полости рта и языка.

## **Предопухоловые заболевания слизистой оболочки рта и языка**

### **Заболевания с риском озлокачествления:**

- лейкоплакия;
- подслизистый фиброз полости рта;
- эритроплакия (эритроплазия).

На постсоветском пространстве с 1976 г. использовалась классификация И. И. Ермолаева для предопухоловых процессов слизистой оболочки полости рта. В ее основу была положена вероятность и частота трансформации в рак и патоморфологические изменения [2]. К предопухоловым заболеваниям были отнесены болезнь Боуэна (облигатный предрак) и факультативные предраки: веррукозная лейкоплакия, папилломатоз, эрозивно-язвенная и гиперкератотическая форма красной волчанки и красного плоского лишая, постлучевой стоматит.

Всемирная организация здравоохранения в 2005 г. рекомендовала использовать термин «потенциально злокачественные изменения» (potentially malignant disorders) применительно к заболеваниям слизистой оболочки полости рта с предрасположенностью к злокачественной трансформации. Наиболее частыми из них являются лейкоплакия, подслизистый фиброз полости рта, эритроплакия (эритроплазия), а также красный плоский лишай слизистой оболочки рта, красная волчанка, туберкулезная волчанка, травматическая язва [22, 27]. Причины этих заболеваний полностью не изучены. Несомненные этиологические факторы: курение табака, жевание растительных смесей с эйфорическим эффектом, употребление алкоголя, папилломавирусная инфекция, употребление определенных продуктов питания.

**Лейкоплакия.** Заболевание встречается у 2–11 % индивидуумов в популяции. Более часто патологические изменения обнаруживаются у лиц моложе 40 лет, при этом у курильщи-

ков — в 6 раз чаще, чем у некурящих. Лейкоплакия может локализоваться в любой части полости рта. Клинические проявления могут различаться. Чаще изменения имеют вид тонкой бляшки с равномерно плоской поверхностью, равномерный беловатый цвет со слабовыраженной кератинизацией, консистенция мягкая. Реже наблюдаются очаги с неровной поверхностью, неравномерной толщиной, иногда их цвет включает белые и красные участки (эритролейкоплакия). Один из вариантов — веррукозная лейкоплакия с бородавчатой поверхностью и уплотненной консистенцией. Пролиферативная лейкоплакия с мультифокальным ростом характеризуется наиболее высоким риском озлокачествления и резистентностью к терапии. Вероятность трансформации в рак повышают следующие факторы: женский пол, лейкоплакия у некурящих, размер более 200 мм<sup>2</sup>, длительный анамнез, локализация в области языка и дна рта, неоднородный подтип, неоднородная структура, наличие эпителиальной дисплазии. Варианты лечения: хирургическое удаление, криотерапия и лазерная вапоризация относительно небольших патологических очагов, фотодинамическая терапия распространенных поражений. Местное лекарственное лечение характеризуется меньшей эффективностью и включает топические каротиноиды ( $\beta$ -каротин, ликопин), витамины С, Е, А, цитостатики. До начала лечения выполняется санация очагов инфекции в полости рта, устранение травмирующих объектов, коррекция протезов.

**Эритроплакия (эритроплазия).** Встречается не более, чем у 1 % населения. Чаще наблюдается у лиц мужского пола, в средних или старших возрастных группах. Патологический очаг имеет вид красноватого пятна или бляшки с бархатистой поверхностью, которая не возвышается или даже западает по сравнению с окружающей слизистой оболочкой, консистенция мягкая, очертания обычно четкие. Размер редко превышает 1,5 см. Субъективные ощущения обычно отсутствуют, лишь изредка пациент испытывает жжение в области очага. В большинстве эритроплакий гистологически обнаруживается умеренная или слабая дисплазия. Риск озлокачествления составляет 15–50 %. Основным методом лечения — хирургический. Выполняют ножевое удаление патологических очагов в пределах здоровых тканей и обязательно направляют на гистологическое исследование. При необходимости замещают образовавшийся дефект. С учетом высокого риска малигнизации проведение консервативного лечения не рекомендуется.

**Красный плоский лишай.** Представляет собой хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание с поражением кожи и слизистых оболочек. Этиологические факторы многочисленны и разнообразны: вегетативные и метаболические расстройства, инфекционные заболевания, воздействие токсинов и химических агентов, некоторые другие. Возможно изолированное поражение слизистой оболочки рта. Чаще заболевают женщины в возрасте третьего-шестого десятилетия жизни. Чаще поражается спинка языка, щеки, десны. Патологические изменения обычно имеют вид белесых полос, расположенных симметрично и билатерально, не вызывая субъективных ощущений. Более редкие формы могут иметь пролиферативные и деструктивные проявления с ощущением жжения и боли. Риск малигнизации оценивается в 1–10 %. Лечение консервативное: санация зубов, седативные препараты, витамины, стероиды, иммуномодуляторы. Обязателен динамический контроль и биопсия подозрительных на озлокачествление участков.

**Подслизистый фиброз полости рта** является хроническим заболеванием ротовой полости, характеризующимся воспалением и прогрессирующим фиброзом подслизистых тканей — lamina propria и глубже расположенной соединительной ткани. Факторы риска включают жевание бетеля, прием в пищу красного стручкового перца, генетические и иммунные нарушения, неполноценное питание и другие. Чаще всего встречается у жителей Южной Азии. Изменения вначале обычно локализуются на щеках. Клинические проявления характеризуются постепенным прогрессированием и включают три стадии. Вначале слизистая оболочка приобретает более светлый, белесый цвет, развиваются признаки стоматита. На второй стадии появляются везикулы и язвы, которые заживают с образованием рубцов в виде тяжей, ограничивается объем движений языка и губ, развивается атрофия тканей. В финальной стадии появляется лейкоплакия, снижение функции речи и слуха. Частота злокачественной трансформации составляет 7–30 %. Лечение включает консервативные мероприятия, физические и хирургические методы, направленные на предотвращение тягостных проявлений и улучшение качества жизни.

## Клинические проявления

### **Основные симптомы:**

- патологическое образование на слизистой оболочке;
- поражение нижней, боковой поверхности языка, дна рта;
- изъязвление, локальная боль, оталгия;
- врастание в мышцы, челюстные кости;
- метастазы в лимфоузлах — у половины пациентов.

Рак слизистой оболочки полости рта в начальном периоде обычно не имеет клинических проявлений. При осмотре и пальпации может быть выявлен патологический очаг в виде пятна или узелка белесоватого или красноватого цвета, эрозии, трещины, язвы. Неприятные ощущения в виде чувства инородного тела или болезненности присоединяются по мере увеличения опухоли в размерах. Рост первичной опухоли приводит к ее распространению в горизонтальном направлении на соседние анатомические части и к инвазии подлежащих тканей. При инфильтрации мышц языка, дна рта и глотки ограничивается их подвижность. В результате развивается дизартрия (нарушение произношения звуков), гиперсаливация, затруднение пережевывания пищи, глотания, открывания рта. Изъязвление поверхности опухоли приводит к кровотечениям и неприятному запаху изо рта. Деструкция челюстных костей сопровождается расшатыванием и выпадением зубов. Если опухоль сдавливает или разрушает ветви тройничного нерва, это приводит к гипестезии кожи нижней губы и подбородка (III ветвь), верхней губы и медиальной щеки (II ветвь). Многих пациентов беспокоят боли различной интенсивности, боль имеет локальный характер, характерна иррадируют в ухо на стороне поражения (ипсилатеральная оталгия). Карцинома локализуется на языке в 40–50 % наблюдений (чаще на нижней и боковой поверхности), в области дна рта — в 30–40 %, на слизистой оболочке нижнего альвеолярного отростка — в 10–15 %. Остальные анатомические части поражаются значительно реже. Более половины пациентов обращается за помощью с опухолью, распространяющейся на несколько субъединиц в пределах полости рта.

Рак слизистой оболочки рта метастазирует лимфогенно и гематогенно. Риск развития метастазов зависит от локализации, размера, толщины, гистологической дифференцировки

опухоли. При раке языка и дна рта метастатическое поражение наблюдается чаще, чем при других локализациях. В целом, частота поражения шейных лимфоузлов составляет при стадии T<sub>1</sub> — до 10 %, T<sub>2</sub> — 10–30 %, T<sub>3</sub> — 40–60 %, T<sub>4</sub> — более 50 % [26]. Метастазы чаще всего развиваются в лимфоузлах I–III уровня. Пораженные лимфоузлы увеличиваются в размере, уплотняются и меняют форму. По мере роста метастаз может врастать в соседние ткани (мышцы, сосуды, кости, органы шеи), становиться несмещаемым и болезненным.

Отдаленные гематогенные метастазы наблюдаются значительно реже и локализуются обычно в легких, печени, костях скелета.

## **Диагностика**

### ***Стандартные диагностические процедуры:***

- *осмотр и пальпация;*
- *биопсия;*
- *УЗИ шейных лимфоузлов;*
- *ортопантомография;*
- *КТ лицевого черепа.*

Первичная диагностика рака слизистой оболочки рта основана на визуальном обнаружении патологического очага. Необходимо проведение тщательного осмотра всех анатомических частей с использованием шпателя и источника направленного света. При наличии жалоб или выявлении изменений на эпителии выполняется пальпаторное исследование губ, языка и околоушных тканей, уточнение анамнестических сведений. В пользу злокачественного характера новообразования свидетельствуют: постепенное увеличение в размере и изменение поверхности патологического очага, отсутствие эффекта от противовоспалительной терапии, инфильтрация основания, эрозии или изъязвление, более плотная консистенция по сравнению с окружающими тканями. Объекты дифференциальной диагностики: доброкачественные опухоли, кисты, предопухолевые заболевания, первичный сифилис, актиномикоз, туберкулез, неспецифические гранулемы, хронические воспалительные заболевания. Обязательно выполнение пальпации лимфатических узлов шеи. Подтверждение диагноза осуществляется путем биопсии. Способы получения материала

для исследования: соскоб с поверхности опухоли, удаление фрагмента ткани с помощью щипцов или скальпеля, полное удаление патологического образования. Материал направляют на цитологическое и морфологическое исследование. Отсутствие данных за злокачественный рост при цитологическом или гистологическом исследовании у пациентов с типичными клиническими проявлениями рака слизистой оболочки рта является основанием для выполнения повторных биопсий с получением образцов большего горизонтального и вертикального размера, при необходимости — из нескольких участков.

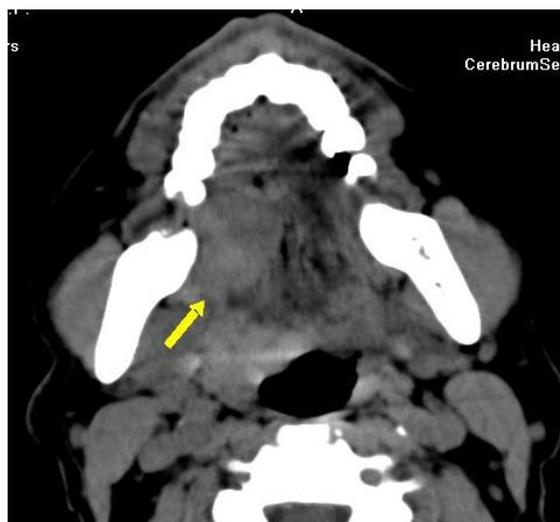
Если диагноз рака подтвержден морфологически, то выполняются мероприятия по уточняющей диагностике: осмотр слизистой оболочки рта и глотки, ларингоскопия, ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи, рентгенография грудной клетки, рентгенография челюстных костей и КТ лицевого черепа (рисунки 18–21).



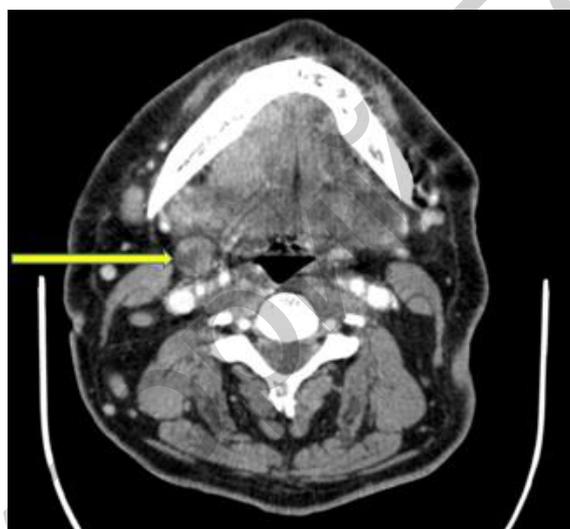
**Рисунок 18 — Рентгенограмма нижней челюсти: опухоль дна рта разрушает кость (по А. П. Аржанцеву, 2016 г.)**



**Рисунок 19 — КТ: опухоль прилегает к нижней челюсти, но не разрушает кость**



**Рисунок 20 — Рак слизистой оболочки языка с вращанием в диафрагму рта**



**Рисунок 21 — КТ: метастаз рака языка в лимфоузле II уровня**

При пальпаторном или эндоскопическом обнаружении лимфатических узлов с признаками метастатического поражения необходимо выполнить пункционную аспирационную биопсию для подтверждения или исключения опухолевого роста. Пункцию выполняют под контролем эхо-датчика.

### **Классификация TNM**

Классификация используется только для рака, диагноз должен быть подтвержден морфологически, группировка рака слизистой оболочки рта и языка по стадиям представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Группировка рака слизистой оболочки рта и языка по стадиям

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

$T$  — первичная опухоль:

$T_x$  — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

$T_0$  — первичная опухоль не определяется.

$T_{is}$  — преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).

$T_1$  — опухоль до 2 см в наибольшем измерении и глубиной инвазии опухоли до 5 мм\*.

$T_2$  — опухоль до 2 см в наибольшем измерении и глубиной инвазии опухоли от 5 до 10 мм или опухоль от 2 до 4 см и глубиной инвазии опухоли не более 10 мм.

$T_3$  — опухоль более 4 см в наибольшем измерении или глубиной инвазии опухоли более 10 мм.

$T_{4a}$  — опухоль прорастает кортикальную пластинку нижней челюсти, нижнелуночковый нерв, ткани дна полости рта, кожу лица (в т.ч. подбородка или носа).

$T_{4b}$  — опухоль прорастает жевательные мышцы, крыло-видные пластинки основной кости или основание черепа, или вовлекает внутреннюю сонную артерию.

*Примечание.* \*Поверхностной эрозии костной/зубной альвеолы первичной опухолью десны недостаточно для обозначения процесса как  $T_4$ .

$N$  — регионарные лимфатические узлы:

$N_x$  — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

$N_0$  — отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

$N_1$  — метастаз в одном лимфатическом узле на стороне поражения размером до 3 см и менее в наибольшем измерении без признаков экстранодального распространения.

$N_{2a}$  — метастаз в одном лимфатическом узле на стороне поражения более чем 3 см, но менее 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения.

$N_{2b}$  — метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения.

$N_{2c}$  — метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения.

$N_{3a}$  — метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения.

$N_{3b}$  — метастаз в одном или нескольких лимфатических узлах с клиническим экстранодальным распространением.

*Примечания.* Наличие поражения кожи или инвазия в мягкие ткани с глубокой фиксацией к подлежащей мышце или другим структурам (кости, сосуды, полые органы или железы), или наличие клинических признаков поражения нерва, классифицируется как клиническое экстранодальное распространение и обозначается символом  $N_{3b}$ .

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

*M* — отдаленные метастазы:

$M_0$  — нет признаков отдаленных метастазов.

$M_1$  — имеются отдаленные метастазы

*pTNM патогистологическая классификация*

Требования к определению категорий  $pT$ ,  $pM$  соответствуют требованиям к определению категорий  $T$ ,  $M$ .

*pN* — регионарные лимфоузлы

Гистологическое исследование тканей, удаленных при селективной шейной диссекции обычно включает 10 или более лимфатических узлов. Гистологическое исследование при радикальной или модифицированной радикальной шейной лимфодиссекции обычно включает 15 или более лимфатических узлов.

$pN_x$  — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

$pN_0$  — отсутствие метастазов в регионарных лимфоузлах.

$pN_1$  — метастаз в одном лимфоузле, расположенном на одной стороне поражения, 3 см или менее в наибольшем измерении без экстранодального распространения;

$pN_{2a}$  — метастаз в одном лимфоузле, расположенном на одной стороне поражения, менее 3 см в наибольшем измере-

нии с экстранодальным распространением или более 3 см, но не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения;

pN<sub>2b</sub> — метастазы в ипсилатеральных лимфатических узлах величиной не более 6 см в наибольшем измерении без признаков экстранодального распространения;

pN<sub>2c</sub> — метастазы в билатеральных и контралатеральных лимфоузлах величиной не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения;

pN<sub>3a</sub> — единичный метастаз более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального распространения;

pN<sub>3b</sub> — единичный метастаз величиной более 3 см в наибольшем измерении с экстранодальным распространением или множественные ипсилатеральные, или любые контралатеральные или билатеральные узлы с экстранодальным распространением.

## **Лечение рака слизистой оболочки рта и языка**

### **Стандартные методы:**

— хирургический — гемиглоссэктомия, резекция дна рта и челюсти;

— дистанционная лучевая терапия;

— комбинированное лечение;

— химиолучевая терапия;

— системная химиотерапия — дополнительный метод.

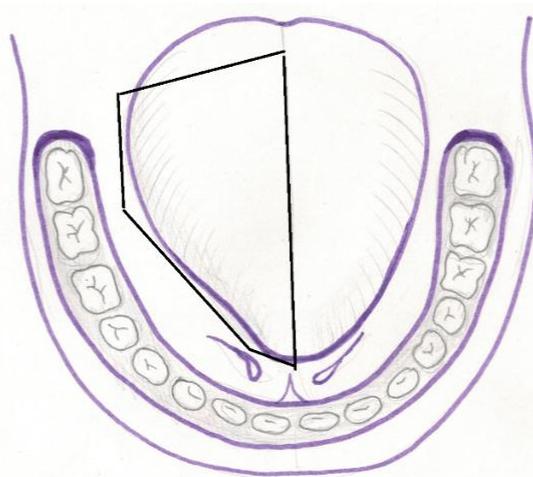
### **Методы лечения**

Основные методы лечения рака слизистой оболочки рта — лучевой и хирургический. В качестве дополнительного метода используется химиотерапия. С учетом высокой метастатической активности опухоли воздействие на лимфоколлектор является обязательным при любой стадии опухоли.

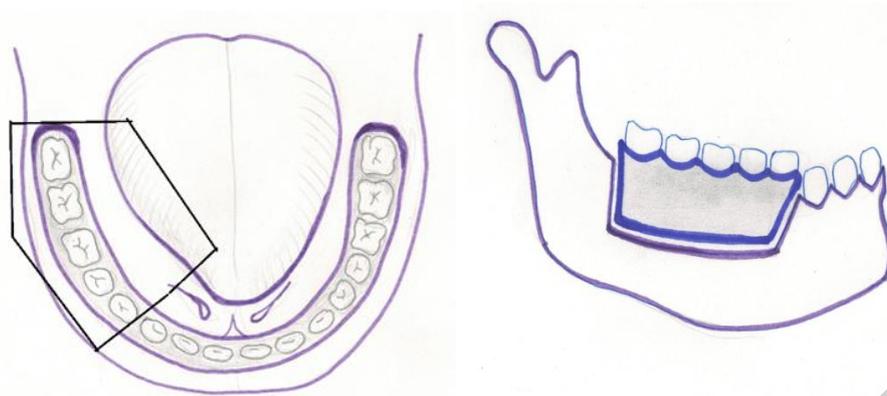
**Хирургическое лечение** состоит в резекции участка тканей с опухолью и захватом не менее 2 см визуально неизменных тканей. Радикальность операции контролируют путем интраоперационного гистологического исследования краев отсечения. Вмешательство небольшого объема может быть выполнено через рот. Доступ к пораженным структурам для объ-

емных резекций требует рассечения челюсти и мягких тканей. Типовые операции: гемиглоссэктомия, резекция дна рта, резекция нижней челюсти с прилежащими тканями. При этом резекция нижней челюсти может быть краевой или сегментарной. Краевая резекция состоит в удалении части челюстной кости без нарушения ее непрерывности, сегментарная резекция предполагает удаление фрагмента кости с образованием сквозного дефекта. Схемы стандартных оперативных вмешательств представлены на рисунках 22, 23, 24 [28].

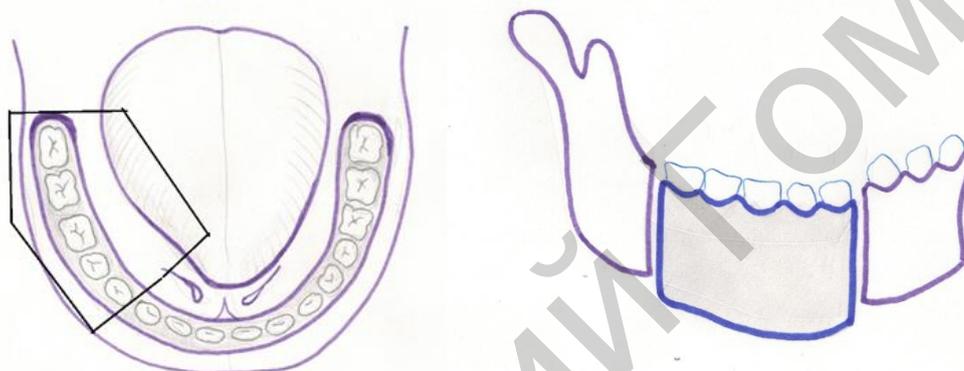
Большинство операций по удалению опухолей слизистой оболочки рта являются травматичными и существенно нарушают качество жизни пациента из-за ухудшения функции речи, глотания и жевания, а также более или менее выраженных изменений внешности. Пострезекционные дефекты устраняют лоскутами из лица, шеи, туловища, искусственными материалами. Наличие обширных изъянов с утратой мягкотканых и костных структур требует выполнения многоэтапных реконструктивных вмешательств [28]. При выявлении метастазов в регионарных лимфоузлах проводится радикальная шейная лимфодиссекция на стороне поражения. Удаляют клетчатку I–V уровня, в объем резецируемых тканей могут быть включены грудино-ключично-сосцевидная мышца, внутренняя яремная вена, добавочный нерв. Вмешательство на лимфоаппарате может быть предпринято при отсутствии метастатического поражения, но высоком риске оккультного (скрытого) поражения. В этом случае удаляют клетчатку I–III уровня на стороне поражения без экстралимфатических структур.



**Рисунок 22 — Стандартная гемиглоссэктомия**



**Рисунок 23 — Удаление опухоли дна рта с краевой резекцией нижней челюсти**



**Рисунок 24 — Удаление опухоли дна рта со сквозной резекцией нижней челюсти**

**Лучевое лечение** первичной опухоли проводится методом телегамматерапии или сочетанным методом — телегамматерапия на первом этапе и внутритканевая — на втором. При стандартном режиме облучения разовая доза составляет 2 Гр, суммарная доза — 70 Гр. Продолжительность курса лучевой терапии составляет 7–8 недель [28]. Лучевое воздействие на слизистую оболочку рта может приводить к развитию острых лучевых реакций. Их клинические проявления сходны с острым стоматитом и имеют различную степень выраженности. Риск более тяжелых лучевых реакций выше у пациентов с наличием кариозных зубов и очагов инфекции в полости рта. Это определяет необходимость тщательной дентальной подготовки перед началом лучевой терапии. При значительном нарушении глотания и болевом синдроме курс облучения прерывают на 7–10 дней и продолжают после стихания реакций. Пред- или послеоперационная терапия, а также лучевое воздействие на регионарные лимфоузлы проводится методом телегамматерапии. Поздние эффекты облучения слизистой обо-

лочки рта проявляются снижением выработки слюны, риском развития кариеса и остеорадионекроза челюстных костей.

**Химиотерапия** может быть проведена одновременно с лучевой терапией или после операции при распространенных опухолях — адъювантное лечение. Цель химиотерапии — снижение частоты локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов. Основной препарат — цисплатин, вводится внутривенно из расчета 100 мг на 1 м<sup>2</sup> площади тела. Инъекции выполняют на 1, 22 и 43 день лучевой терапии. Возможно проведение полихимиотерапии, стандартные схемы: цисплатин и фторурацил, карбоплатин и паклитаксел.

**Симптоматическое лечение** у пациентов с раком слизистой оболочки рта и языка включает организацию оральной гигиены и питания, адекватное обезболивание, обеспечение внешнего дыхания, остановку кровотечения из распадающейся опухоли. При необходимости выполняют постановку назогастрального или назоэзофагеального зонда, трахеостомию, гастростомию, перевязку магистральных артерий шеи.

### **Лечение рака слизистой оболочки рта по стадиям**

Варианты лечения опухоли T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>:

а) хирургическое удаление первичной опухоли и шейная лимфодиссекция I-III уровня;

б) лучевая терапия в СОД 66-70 Гр, РОД 2 Гр на первичную опухоль и 50-60 Гр на лимфоузлы шеи I-III уровня;

в) удаление первичной опухоли и лучевая терапия в СОД 50-60 Гр на лимфоузлы шеи I-III уровня.

При раке T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>: хирургическое удаление первичной опухоли, шейная лимфодиссекция I-III уровня и послеоперационная лучевая терапия в СОД 60-70 Гр, РОД 2 Гр на ложе первичной опухоли.

Резектабельный рак слизистой оболочки полости рта с регионарными метастазами, стадии T<sub>1-4</sub>N<sub>1-3</sub>M<sub>0</sub>: хирургическое удаление первичной опухоли, шейная лимфодиссекция I-V уровня и послеоперационная лучевая терапия в СОД 60-70 Гр, РОД 2 Гр на ложе первичной опухоли. При множественных метастазах или экстранодальном распространении, а также при T<sub>4</sub> проводится послеоперационная химиолучевая терапия с облучением ложа первичной опухоли 60-70 Гр и область регионарных лимфоузлов в дозе 50-60 Гр. Еще один вариант лечебного плана — химиолучевое лечение на первом

этапе и выполнение хирургического вмешательства при наличии резидуальной опухоли и (или) метастазов. Объем операции зависит от локализации очагов: удаление остаточной первичной опухоли, шейная лимфодиссекция I–V уровня при остаточных метастазах. При полной регрессии метастатических очагов проводится динамическое наблюдение. Аналогичный лечебный план может быть предложен при нерезектабельных опухолях, вмешательство после химиолучевого лечения выполняется при наличии остаточной опухоли и возможности ее радикального удаления.

Прогрессирование опухоли чаще проявляется как локальный рецидив или рост регионарных метастазов. В части таких случаев может быть выполнено хирургическое лечение. Поэтому послелечебное наблюдение должно проводиться через относительно короткие интервалы времени с целью выявления локального рецидива и метастатического роста в шейных лимфоузлах в возможно ранние сроки.

### **Профилактика**

Превентивные мероприятия включают отказ от курения и жевания табака, употребления наркотических смесей для перорального применения, исключение механических травм слизистой оболочки рта и языка (коррекция прикуса, санация зубов, удаление зубного камня, правильный подбор зубных протезов), своевременное выявление изменений слизистой оболочки и лечение предопухолевых и фоновых заболеваний.

### **Прогноз**

Правильное современное лечение рака слизистой оболочки рта позволяет добиться 5-летней выживаемости при I стадии заболевания примерно у 90 % пациентов, при II стадии — у 70–80 % пациентов, при III стадии — у 40–60 % пациентов, при IV стадии — у 10–20 % пациентов.

Наличие грубых послеоперационных деформаций и выраженных поздних лучевых эффектов со стороны челюстно-лицевой области создает проблему качества жизни излеченных пациентов. Основные направления реабилитации: реконструктивная хирургия, гигиена полости рта и дентальные процедуры, лечение отдаленных последствий лучевой терапии.

## РАК СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Термин «рак слюнных желез» объединяет злокачественные новообразования больших слюнных желез: околоушной, поднижнечелюстной и подъязычной (коды C07–C08 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра). Опухоли могут развиваться также и в малых слюнных железах, расположенных в слизистой оболочке полости рта, носа, околоносовых пазух, глотки. В этом случае локализацию рака определяют по анатомической части, в которой развилась опухоль. Злокачественные лимфомы, развивающиеся в больших слюнных железах, относят к соответствующим нозологическим единицам.

### Этиология

#### **Основные факторы риска:**

- *ионизирующее излучение;*
- *профессиональные вредности.*

Факторы, которые могут вызывать рак слюнных желез, в настоящее время остаются неясными. Курение и употребление алкоголя, в отличие от плоскоклеточного рака органов головы и шеи, не играют роли в возникновении этих новообразований. Некоторые исследования показали, что диета, богатая витамином С, и с низким содержанием холестерина может быть эффективной в профилактике рака слюнных желез [29]. Другие возможные факторы риска включают терапевтическое облучение при других опухолях головы и шеи, профессиональные в производстве резины и деревообработке, а также работу в парикмахерских или салонах красоты, ВИЧ-инфекцию. Наличие в анамнезе злокачественных новообразований, обусловленных вирусом Эпштейн-Барр, иммуносупрессией и радиацией, также ассоциировано с повышенным риском рака слюнных желез.

### Эпидемиология

Заболеваемость раком больших слюнных желез в мировой популяции составляет 0,5 случая на 100 тыс. населения в год (0,6 — для мужского населения, 0,4 — для женского населения)

[29]. Наиболее часто опухоль встречается в Океании и Северной Америке. Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком слюнных желез в Беларуси составил 1,3 случаев на 100 тыс. населения обоих полов в 2016 г. [5]. Большинство заболевших находится в возрастных группах 50–70 лет. Отношение смертность/заболеваемость при раке слизистой оболочки рта составляет около 0,5. Заболевание выявляют в I–II стадии примерно у 50–60 % пациентов.

## Морфология

### **Преобладающий морфологический вариант:**

— железистый рак;

— выделяют опухоли разной степени злокачественности.

Морфологическая структура карцином слюнных желез характеризуется значительным разнообразием. В них могут развиваться следующие морфологические варианты рака:

- ациноклеточный рак (низкая степень злокачественности);
- аденокистозный рак;
- неспецифическая аденокарцинома;
- базальноклеточная аденокарцинома (низкая степень злокачественности);
- карцинома в плеоморфной аденоме;
- мукоэпидермоидный рак;
- полиморфная аденокарцинома (низкая степень злокачественности);
- сосочковая цистаденокарцинома;
- рак протоков слюнных желез (высокая степень злокачественности);
- онкоцитарная карцинома;
- муцинозная карцинома;
- неспецифическая светлоклеточная карцинома;
- миоэпителиальная карцинома;
- плоскоклеточный рак;
- крупноклеточный рак (высокая степень злокачественности);
- мелкоклеточный рак (высокая степень злокачественности);
- карциносаркома;
- лимфоэпителиальный рак;
- недифференцированный рак.

Гистологическая классификация рака слюнных желез приведена согласно международной классификации онкологических заболеваний 2013 г. Наиболее часто встречаются мукоэпидермоидные карциномы (околоушная слюнная железа), аденокистозный рак (поднижнечелюстная слюнная железа).

Гистопатологическая дифференцировка степени злокачественности (G) карцином:

G<sub>x</sub> — степень дифференцировки не может быть установлена.

G<sub>1</sub> — высокая степень дифференцировки.

G<sub>2</sub> — умеренная степень дифференцировки.

G<sub>3</sub> — низкая степень дифференцировки.

G<sub>4</sub> — недифференцированная карцинома.

Степень злокачественности рака слюнных желез имеет большее практическое значение, чем при плоскоклеточных карциномах головы и шеи. Для некоторых морфологических вариантов, к которым не применима приведенная система определения степени злокачественности, используют самостоятельные системы.

## **Клинические проявления**

### **Основные симптомы:**

- *узловое образование в железе;*
- *плотная консистенция, безболезненность, увеличение;*
- *врастание в соседние органы;*
- *метастазы в лимфоузлах шеи.*

Рак слюнных желез в начале заболевания проявляется наличием узлового образования в толще паренхимы. Патологический очаг обычно имеет плотную консистенцию, безболезненный, округлой или овоидной формы, при пальпации может создаваться впечатление о несмещаемости образования в околоушной железе между сосцевидным отростком и ветвью нижней челюсти [29, 30]. По мере увеличения опухоли возможно врастание в соседние анатомические структуры с соответствующей симптоматикой. В частности, поражение ветвей лицевого нерва приводит к нарушению мимики, прорастание в парафарингеальное пространство — к затруднению глотания и гнусавости, в среднее ухо — к нарушению слуха и односторонним отитам, инвазия жевательных и крыловидных мышц, височно-нижнечелюстного сустава — к нарушению от-

кривания рта (тризм). Вращение в кожу приводит к утрате ее эластичности, уплотнению, образованию язвы. Карцинома локализуется в околоушной слюнной железе в 80–85 % наблюдений, в поднижнечелюстной слюнной железе — в 15–20 %, в подъязычной железе — в 1 %.

Рак больших слюнных желез метастазирует лимфогенно и гематогенно. Риск развития метастазов зависит от T-стадии и гистологической дифференцировки опухоли. В целом, частота поражения шейных лимфоузлов составляет при стадии T<sub>1</sub> — 10–30 %, T<sub>2</sub> — 30–50 %, T<sub>3-4</sub> — 50–60 % [30]. При опухолях низкой степени злокачественности метастазы обнаруживают в 3–4 раза реже, чем при высокозлокачественных. Лимфогенные метастазы чаще всего развиваются в лимфоузлах I–III уровня. Пораженные лимфоузлы увеличиваются в размере, уплотняются и меняют форму. По мере роста метастаз может врастать в соседние ткани (мышцы, сосуды, кости, органы шеи), становится несмещаемым и болезненным.

Отдаленные гематогенные метастазы наблюдаются значительно реже и локализуются обычно в легких, печени, костях скелета. Пациенты с отдаленными метастазами опухолей с низкой степенью злокачественности могут жить более 10 лет [30].

## **Диагностика**

### **Стандартные диагностические процедуры:**

- осмотр и пальпация;
- биопсия;
- УЗИ шейных лимфоузлов;
- КТ лицевого черепа.

Первичная диагностика рака слюнных желез основана на визуальном обнаружении припухлости в проекции железы и пальпаторном выявлении узлового образования. В этом случае необходимо осмотреть слизистую оболочку рта и глотки, пропальпировать околоушные ткани, боковую стенку глотки и шейные лимфатические узлы. В пользу злокачественного характера новообразования свидетельствуют: постепенное увеличение в размере, нечеткие очертания, спаянность с кожей, изъязвление кожи, увеличение шейных лимфоузлов, тризм, локальная боль, нарушение мимики (рисунок 25). Объекты дифференциальной диагностики: доброкачественные опухоли,

кисты, гипертрофия поперечного отростка шейного позвонка, гипертрофия шиловидного отростка височной кости, актиномикоз, неспецифические гранулемы, хронические воспалительные заболевания, увеличение лимфоузлов. Ультразвуковое исследование позволяет дифференцировать патологические очаги в слюнной железе и вне ее, выявлять признаки возможного злокачественного роста [29, 30]. Подтверждение диагноза осуществляется путем пункционной аспирационной биопсии под контролем эхо-датчика, трепан-биопсии или открытой биопсии. Если диагноз рака подтвержден гистологически, то выполняют мероприятия по уточняющей диагностике: отофарингоскопия, оценка подвижности нижней челюсти и мимических мышц, отоскопия, ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография лицевого черепа и шеи, рентгенография грудной клетки, по показаниям: ультразвуковое исследование печени, компьютерная томография грудной клетки, радиосцинтиграфия скелета. Основным методом оценки распространенности первичной опухоли — компьютерная томография. Исследование позволяет определить или исключить врастание в окружающие органы и ткани, в том числе — лимитирующие резектабельность. При пальпаторном или эхоскопическом обнаружении лимфатических узлов с признаками метастатического поражения выполняют пункционную аспирационную биопсию для подтверждения опухолевого роста.



**Рисунок 25 — Рак правой околоушной железы с врастанием в краевую нижнечелюстную ветвь лицевого нерва: припухлость в околоушной области и асимметричная улыбка**

## Классификация TNM

Классификация используется только для рака, опухоль должна быть подтверждена морфологически. Группировка по стадиям представлена в таблице 5.

Таблица 5 — Группировка рака слюнных желез по стадиям

Стадия 0	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия II	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия III	T <sub>3</sub> T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub> N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IVA	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> , T <sub>4a</sub>	N <sub>2</sub> N <sub>0</sub> , N <sub>1</sub> , N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IVB	T <sub>4b</sub> Любая T	Любая N N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
Стадия IVC	Любая T	Любая N	M <sub>1</sub>

*T* — первичная опухоль:

T<sub>x</sub> — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T<sub>0</sub> — первичная опухоль не определяется.

T<sub>1</sub> — опухоль 2 см или менее в наибольшем измерении без экстрапаренхиматозного распространения\*.

T<sub>2</sub> — опухоль более 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении, без экстрапаренхиматозного распространения\*.

T<sub>3</sub> — опухоль более 4 см и (или) опухоль с экстрапаренхиматозным распространением\*.

T<sub>4a</sub> — опухоль распространяется на кожу, нижнюю челюсть, наружный слуховой проход и (или) лицевой нерв.

T<sub>4b</sub> — опухоль распространяется на основание черепа, и (или) крыловидные пластинки основной кости, и (или) охватывает сонную артерию.

*Примечание.* \* — Экстрапаренхиматозное распространение имеет место в том случае, когда есть клинические или макроскопические данные о вовлеченности мягких тканей или нерва, за исключением перечисленных для T<sub>4a</sub> и T<sub>4b</sub>. Только одних микроскопических данных недостаточно для того, чтобы констатировать наличие экстрапаренхиматозного распространения.

*N* — регионарные лимфоузлы:

N<sub>x</sub> — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N<sub>0</sub> — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов.

N<sub>1</sub> — метастаз в одном лимфоузле на стороне поражения, до 3 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

N<sub>2a</sub> — метастаз в одном лимфоузле на стороне поражения, более 3 см, но не более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

N<sub>2b</sub> — метастазы в нескольких лимфоузлах на стороне поражения, не более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

N<sub>2c</sub> — метастазы в лимфоузлах с обеих сторон или с противоположной стороны, размером не более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

N<sub>3a</sub> — метастаз в одном лимфоузле более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

N<sub>3b</sub> — метастазы 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 наличие клинических признаков поражения нерва, классифицируется как клиническое экстранодальное распространение.

*M* — отдаленные метастазы:

M<sub>0</sub> — отдаленные метастазы отсутствуют.

M<sub>1</sub> — отдаленный метастаз.

*pTNM патогистологическая классификация*

pT- и pM-категории соответствуют клиническим T-категориям.

*pN* — Регионарные лимфоузлы

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

pN<sub>x</sub> — недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов.

pN<sub>0</sub> — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов.

pN<sub>1</sub> — метастаз в одном лимфоузле на стороне поражения, 3 см или менее в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

pN<sub>2a</sub> — метастаз в одном лимфоузле на стороне поражения, до 3 см в наибольшем измерении с экстранодальным распространением или метастаз более 3 см, но не более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

pN<sub>2b</sub> — метастазы в нескольких лимфоузлах на стороне поражения, не более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

pN<sub>2c</sub> — метастазы в лимфоузлах с обеих сторон или с противоположной стороны, не более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

pN<sub>3a</sub> — метастаз в лимфоузле более 6 см в наибольшем измерении, без экстранодального распространения.

pN<sub>3b</sub> — метастаз в одном лимфоузле более 3 см в наибольшем измерении, с экстранодальным распространением или в нескольких лимфоузлах на стороне поражения или в лимфоузлах с противоположной стороны или с обеих сторон, с экстранодальным распространением.

## Лечение

### **Стандартные методы:**

- хирургический — удаление слюнной железы;
- дистанционная лучевая терапия;
- системная химиотерапия – дополнительный метод.

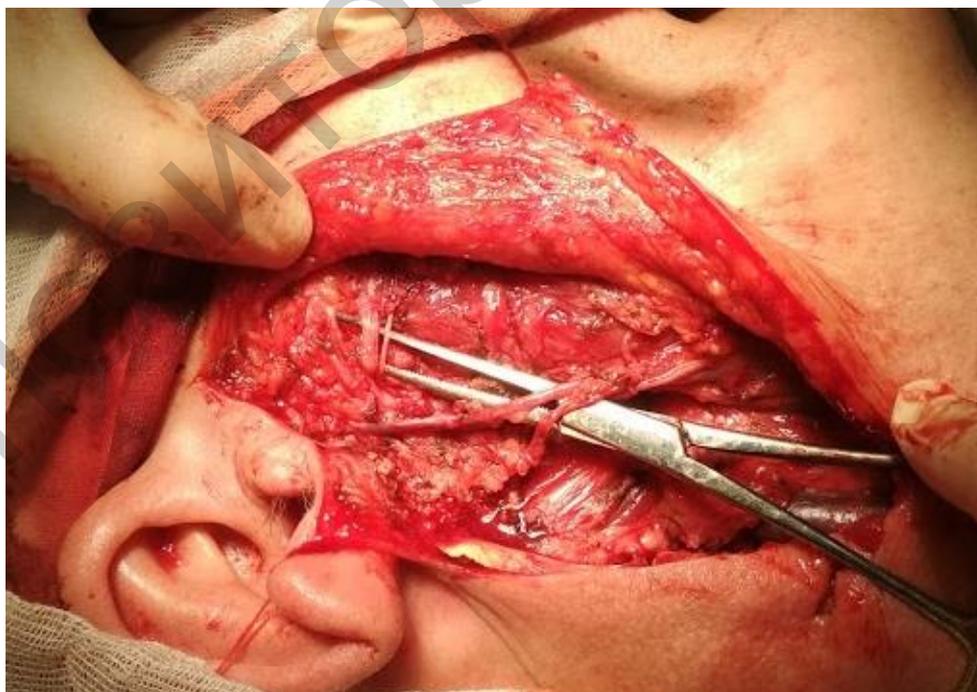
### **Методы лечения**

**Хирургический метод** является основным при лечении рака слюнных желез. В качестве дополнительных методов, а также при нерезектабельных опухолях используется лучевая терапия и химиотерапия. План лечения определяется локализацией и стадией опухоли, степенью злокачественности, общим состоянием пациента [30].

Операции при раке околоушной слюнной железы: субтотальная резекция околоушной слюнной железы, паротидэктомия с сохранением или без сохранения ветвей лицевого нерва [30]. Операция при раке поднижнечелюстной или подъязычной слюнной железы состоит в удалении клетчатки поднижне-

челюстного треугольника единым блоком. При распространении опухоли на соседние анатомические структуры (мышцы, кожа, кости черепа) выполняют их резекцию. Если отсутствуют клинически определяемые метастазы в лимфоузлах шеи, то одновременно с операцией на органе удаляют лимфоколлектор первого уровня [31]. При выявлении метастазов в лимфоузлах шеи показана шейная лимфодиссекция I–V уровня. Лучевое воздействие на первичную опухоль и регионарные лимфоузлы проводится методом телегамматерапии.

Лицевой нерв расположен в толще околоушной слюнной железы. Его повреждение приводит к параличу мимических мышц и выраженным косметическим и функциональным нарушениям. Однако, сохранение ветвей лицевого нерва при вмешательстве по поводу рака может повышать риск рецидива опухоли [30]. При прямом вращении опухоли или в случае, когда опухоль циркулярно окружает ствол или ветвь лицевого нерва, безусловно показана его резекция. Сохранение структур нерва может быть выполнено при отсутствии данных за периневральную инвазию (рисунок 26). Отсутствие опухолевого роста в оболочках нерва должно быть подтверждено при интраоперационном гистологическом исследовании. В этом случае более эффективно выделение нерва с использованием хирургической бинокулярной лупы или операционного микроскопа.



**Рисунок 26 — Паротидэктомия с сохранением лицевого нерва под контролем хирургической оптики**

**Лучевое лечение** первичной опухоли проводится методом телегамматерапии или сочетанным методом — телегамматерапия на первом этапе и внутритканевая — на втором. Пред- или послеоперационная терапия, а также лучевое воздействие на регионарные лимфоузлы проводится методом телегамматерапии. Разовая доза составляет 2 Гр, суммарная доза — 70 Гр при облучении первичной опухоли или ее ложа и метастатических лимфоузлов, 50 Гр — при профилактическом облучении неизмененных лимфоузлов или после шейной лимфодиссекции. Пред- или послеоперационная терапия, а также лучевое воздействие на регионарные лимфоузлы проводится методом телегамматерапии. Лучевое воздействие на слюнные железы, особенно — околоушную, приводит к необратимому нарушению их функции. Поздние эффекты облучения проявляются снижением выработки слюны, риском развития кариеса, нарушения подвижности нижней челюсти из-за фиброза мышц и анкилоза височно-нижнечелюстного сустава. Риск более тяжелых лучевых реакций выше у пациентов с наличием кариозных зубов и очагов инфекции в полости рта. Это определяет необходимость тщательной дентальной подготовки перед началом лучевой терапии.

**Химиотерапия** может быть проведена одновременно с лучевой терапией после операции при распространенных опухолях — адъювантное лечение. Основным препаратом — цисплатин в дозе 100 мг на 1 м<sup>2</sup> площади тела, флюороурацил — 750–1000 мг/м<sup>2</sup>, доксорубицин — 60 мг/м<sup>2</sup>, паклитаксел — 175 мг/м<sup>2</sup>, карбоплатин.

**Паллиативное и симптоматическое лечение** пациентов с раком слюнных желез включает адекватное обезболивание, организацию питания при тризме, лечение воспалительных процессов в среднем ухе из-за врастания опухоли.

### **Лечение рака слюнных желез по стадиям**

Низкоквалифицированные опухоли I–II стадии: хирургическое лечение (возможна субтотальная резекция околоушной слюнной железы) [29].

Средне- или высококвалифицированные опухоли I–II стадии: хирургическое лечение и послеоперационное облучение ложа опухоли и регионарных лимфоузлов [30].

Опухоли III–IV стадии:

а) операция на железе и лимфоколлекторе при резектабельной опухоли, послеоперационное облучение ложа опухоли и область регионарных лимфоузлов или химиолучевая терапия;

б) лучевая терапия или химиолучевая терапия нерезектабельной опухоли. При наличии остаточной опухоли и (или) шейных метастазов и возможности радикального удаления выполняется хирургическое лечение.

### **Прогноз**

Пятилетняя выживаемость при раке слюнных желез I–II стадии составляет 85–95 %, при III стадии — 50–70 %, при IV стадии — не более 30–40 %. Прогноз существенно ухудшается при опухолях высокой степени злокачественности, наличии экстраорганных распространения, множественных метастазах в лимфоузлы.

## РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак щитовидной железы — самое частое злокачественное новообразование эндокринной системы. Это понятие включает злокачественные новообразования из клеток, вырабатывающих гормоны щитовидной железы, и клеток многослойного плоского эпителия из остатков щитовидного протока. Существует несколько морфологических вариантов рака щитовидной железы. Кроме этого, в щитовидной железе могут развиваться лимфомы и опухоли из дериватов мезенхимы, которые относятся к соответствующим нозологическим единицам.

### Этиология

#### **Основные факторы риска:**

- *ионизирующее излучение;*
- *повышенный уровень тиреотропного гормона;*
- *синдромы множественной эндокринной неоплазии;*
- *семейный анамнез.*

Возникновение рака щитовидной железы может быть вызвано как экзогенными, так и эндогенными факторами. К первой группе относится воздействие ионизирующего излучения при авариях, диагностических и лечебных процедурах [32]. Риск развития рака щитовидной железы возрастает также при контакте с некоторыми химическими агентами: нитраты, бисфенол А, полихлорированные дифенилы, полибромированные дифениловые эфиры. Один из наиболее значимых эндогенных факторов — повышенный уровень тиреотропного гормона, который стимулирует пролиферацию тиреоидного эпителия [32]. Продукция ТТГ возрастает по принципу обратной связи при недостаточной выработке тиреоидных гормонов из-за дефицита йода или развития аутоиммунного тиреоидита. В последнем случае патологическая стимуляция роста дополняется оксидативным стрессом. Риск рака щитовидной железы более высок у лиц с избыточной массой тела и инсулиновой резистентностью, однако этот фактор не является специфическим.

Еще одна группа эндогенных факторов включает наследственно обусловленные случаи заболевания. До 25–30 % паци-

ентов с медулярным раком и до 5 % пациентов с папиллярным раком щитовидной железы имеют семейную историю заболевания [33]. Рак щитовидной железы у лиц, которые имеют заболевших родственников, встречается в 3–9 раз чаще, чем в популяции в целом. Семейный рак может наблюдаться как опухоль только щитовидной железы у нескольких родственников, так в составе наследуемых синдромов множественной эндокринной неоплазии, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу. Описаны следующие синдромы:

Множественная эндокринная неоплазия I типа (синдром Вермера) — опухоли щитовидной железы развиваются у 20 % пациентов, в том числе, — редкие случаи карциномы, кроме медулярного варианта.

Множественная эндокринная неоплазия II типа (синдром Сиппла, МЭН IIa) — как правило, развивается медулярный рак щитовидной железы.

Множественная эндокринная неоплазия III типа (синдром Горлина, МЭН IIb) — медулярный рак щитовидной железы развивается во всех случаях и характеризуется агрессивным клиническим поведением.

Синдромы Пейтца — Егерса, Гарднера, Коудена — папиллярный или фолликулярный рак щитовидной железы.

## **Молекулярная генетика**

Генетические факторы формируют предрасположенность к раку щитовидной железы при различных морфологических вариантах наряду с экзогенным воздействием. Развитие опухоли в щитовидной железе, вероятно, связано со сложным взаимодействием между генетической предрасположенностью и факторами риска окружающей среды.

Молекулярный патогенез большинства случаев рака щитовидной железы включает нарушение регуляции сигнальных путей митоген-активированной протеинкиназы (MAPK) и фосфатидилинозитол-3 киназы (PI3K). Путь MAPK часто активируется при раке щитовидной железы посредством точечных мутаций генов BRAF и RAS и перегруппировок RET / PTC и TRK (Kimura et al. 2003; Soares et al. 2003; Frattini et al. 2004; Adeniran et al. 2006). Точечная мутация в BRAF обнаруживается приблизительно в 45 % случаев папиллярного рака щитовидной железы (Cohen et al. 2003; Kimura et al. 2003). Почти

во всех случаях активирующие мутации BRAF включают кодон 600 (мутация V600E). Ген RET представляет собой рецепторную тирозинкиназу. Активирующие мутации представляют собой перегруппировки при слиянии RET с другими управляющими генами. Перестройки RET/PTC1 и RET/PTC3 обнаруживаются в 10–20 % папиллярных карцином щитовидной железы (Никифоров 2006; Жу и др. 2006), чаще у пациентов младших возрастных групп и подвергшихся воздействию ионизирующего излучения (Никифоров и др., 1997; Фентон и др., 2000; Рабес и др., 2000). Мутации RET обычно обнаруживают в медулярных карциномах, как семейных, так и спорадических (de Groot et al. 2006; Kloos et al. 2009). Перестройка иного типа (PAX8/PPAR) обнаруживается в 30–40 % фолликулярных карцином (Dwight et al. 2003; French et al. 2003; Nikiforova и др. 2003), реже — в фолликулярном варианте папиллярного рака и фолликулярных аденомах (Marques et al. 2002; Nikiforova et al. 2002; Dwight et al. 2003; French et al. 2003; Никифорова и др. 2003). Путь PI3K/AKT может реализовываться при мутациях онкогенов PIK3CA и AKT1, а также путем инактивации супрессора PTEN. Активирующие мутации выявлены при фолликулярном раке, низкодифференцированном раке и анапластическом раке щитовидной железы, мутации PTEN — при фолликулярных опухолях и анапластическом раке.

Таким образом, мутации BRAF и RAS и перегруппировки RET/PTC и PAX8/PPAR являются наиболее распространенными генетическими изменениями, обнаруженными при раке щитовидной железы [33, 34]. Их выявление используется для подтверждения диагноза при неопределенной цитологической или морфологической картине после биопсии. Это позволяет предпочесть активную хирургическую тактику или, наоборот, избежать неоправданных вмешательств. Наличие множественных мутаций генов-драйверов в одной опухоли коррелирует с агрессивным клиническим поведением рака щитовидной железы [33].

## **Эпидемиология**

### **Статистические данные:**

- заболеваемость мужчин в 5 раз меньше, чем женщин;
- средний возраст начала заболевания более 50–60 лет;
- заболеваемость медленно возрастает.

Заболеваемость раком щитовидной железы в мировой популяции составляет 6,1 случая на 100 тыс. населения в год для женщин и 1,9 случая на 100 тыс. в год — для мужчин [32]. Уровень заболеваемости в разных географических регионах варьирует. Более высокие показатели регистрируют в Японии, отдельных странах Европы, Северной Америки, на островах Тихого Океана. Различие в статистических данных может быть обусловлено проблемами учета и уровнем диагностических возможностей. Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком щитовидной железы в Беларуси в 2016 г. составил 13,6 случаев в год на 100 тыс. жителей обоих полов, показатель смертности — 0,5 на 100 тыс. населения [5]. Это позволяет отнести Беларусь к регионам с высокой частотой данной локализации рака. Заболеваемость раком щитовидной железы увеличилась примерно в 6 раз в период с 1986 г. по 2005 г. Динамика роста связана, в первую очередь, с радиационным заражением в результате Чернобыльской катастрофы. Прирост обусловлен, главным образом, увеличением числа высокодифференцированных карцином. Наиболее высока заболеваемость в группах населения, подвергшихся радиационному воздействию в детском и подростковом возрасте. В последние 5 лет отмечается некоторое снижение заболеваемости, однако показатели остаются более высокими, чем в «дочернобыльский» период во всех возрастных группах. Частота рака щитовидной железы в женской популяции выше, чем в мужской, примерно в 3 раза. Отношение смертность/заболеваемость при раке щитовидной железы не превышает 0,05. Этот показатель является одним из самых низких среди всех злокачественных новообразований. Следствием низкой смертности является накопление числа излеченных от рака щитовидной железы: в настоящее время в Беларуси состоит на учете более 22 тыс. таких пациентов.

## **Морфология**

### ***Морфологические варианты:***

- папиллярный рак;
- фолликулярный рак;
- медуллярный рак;
- недифференцированный (анapластический) рак.

Источником развития рака могут быть А-, В- и С-клетки щитовидной железы. А- и В-клетки выстилают внутреннюю поверхность фолликулов и продуцируют гормоны трийодтиронин и тироксин. А-клетки имеют нормальное строение, а В-клетки (клетки Ашкенази, клетки Гюртля, онкоциты) имеют дегенеративные изменения в результате хронического аутоиммунного воспаления. С-клетки расположены в парафолликулярном пространстве и продуцируют кальцитонин.

Выделяют следующие морфологические варианты рака щитовидной железы.

**Папиллярный рак** развивается из клеток фолликулярного эпителия щитовидной железы. Типичный морфологический признак опухоли — формирование сосочковых структур. Карцинома является высокодифференцированной и сохраняет высокую степень органной специфичности. Папиллярный рак составляет до 80 % от всех злокачественных опухолей щитовидной железы. Папиллярный рак классифицируют дополнительно с учетом следующих клинико-морфологических признаков: размер и число опухолевых узлов, архитектура опухоли, клиническое поведение.

**Фолликулярный рак** развивается также из клеток фолликулярного эпителия и составляет до 15 % в структуре всех карцином щитовидной железы. Карцинома является высокодифференцированной, клетки опухоли практически не отличаются от нормальных при обычном цитоскопическом исследовании. Тканевой атипизм в фолликулярной карциноме также может не определяться. В таких случаях морфологическая верификация требует молекулярно-генетических исследований образца ткани.

**Медулярный рак** развивается из парафолликулярных С-клеток. Этот морфологический вариант наблюдается не более чем у 5 % пациентов. В большинстве случаев обнаруживается амилоидоз стромы опухоли и гиперпродукция кальцитонина.

**Анапластический (недифференцированный) рак** развивается из А-клеток и характеризуется полной утратой тканевой структуры. Встречается не более чем в 1 % случаев.

Другие возможные морфологические варианты рака щитовидной железы: низкодифференцированная карцинома, плоскоклеточный рак из остатков щитовидного жаберного протока.

## Клинические проявления

### **Основные симптомы:**

- узловое образование в железе;
- плотная консистенция, безболезненность, рост узла;
- врастание в соседние органы;
- метастазы в лимфоузлах шеи;
- гиперкальцитонинемия при медуллярном раке;
- проявления зависят от морфологического варианта.

Основное клиническое проявление рака щитовидной железы — наличие узлового образования в органе. Этот симптом не является специфичным и может быть признаком узлового зоба, доброкачественной опухоли или воспалительного заболевания [35]. При раке узел, как правило, безболезненный и имеет плотную консистенцию. Патологический очаг удается обнаружить пальпаторно при размере 1–2 см в зависимости от его локализации, телосложения пациента и навыка специалиста. Узел постепенно увеличивается и распространяется за пределы железы. При этом может появиться видимая деформация шеи и признаки сдавления прилежащих органов. Прорастание или компрессия возвратного гортанного нерва или гортани приводит к дисфонии, распространение на пищевод — к дисфагии, сужение просвета трахеи — к одышке. Кроме того, опухоль может врастать в мышцы шеи, крупные кровеносные сосуды, кожу и другие структуры. Рак щитовидной железы метастазирует лимфогенно и гематогенно. К регионарным относят лимфатические узлы шеи (I–VI уровень) и верхнего средостения. Наиболее частая локализация гематогенных метастазов — легкие и кости, реже — головной мозг и печень. Еще одна группа симптомов связана с возможной гормональной активностью опухоли: гипотиреоз при замещении паренхимы щитовидной железы новообразованной тканью (крайне редко), гипертиреоз при наличии высокодифференцированной опухоли (крайне редко), гиперкальцитонинемия. Общие симптомы (слабость, кахексия, анемия и т. п.) нехарактерны, отмечаются обычно при агрессивных формах рака. Клинические проявления при различных гистологических вариантах имеют свои особенности.

**Папиллярный рак** характеризуется медленным ростом первичной опухоли. При этом опухоль способна к экстрасти-

реоидному распространению при длительном существовании. Гормональные нарушения не характерны. Поражение лимфатических узлов шеи при папиллярном раке может обнаруживаться примерно в 50 % случаев. Чаще всего поражаются лимфоузлы VI–V–IV–III уровня шеи, а также переднего верхнего средостения. Клинические проявления лимфогенных метастазов типичны: увеличение, изменение формы и уплотнение лимфоузла. Шейные метастазы папиллярного рака часто обнаруживаются только при гистологическом исследовании удаленных лимфоузлов и не проявляются клинически. Отдаленные гематогенные метастазы диагностируют менее чем у 5 % пациентов.

При **фолликулярном раке** щитовидной железы опухоль прогрессирует быстрее, чем при папиллярном раке. Опухоль сохраняет способность активно продуцировать тироксин и трийодтиронин, что может приводить к развитию гипертиреоза с соответствующими клиническими и лабораторными проявлениями. Экстратиреоидное распространение и лимфогенное метастазирование при этом варианте карциномы выявляется редко. Отдаленные гематогенные метастазы диагностируют у 10–20 % заболевших. Типичная локализация — кости и легкие. Нередко обнаружение изменений в легких или в костной ткани при рентгенографии является первым признаком фолликулярного рака.

**Медулярный рак** щитовидной железы является значительно более агрессивной опухолью, чем высокодифференцированные варианты. Типично довольно быстрое появление пальпаторных симптомов и экстратиреоидное распространение. Частота лимфогенных метастазов составляет 40–50 %. Гематогенные метастазы поражают легкие, кости, печень, редко — головной мозг, наблюдаются у 20–30 % заболевших. Опухоль продуцирует кальцитонин, который является лабораторным маркером медулярного рака.

**Анапластический (недифференцированный) рак** характеризуется весьма агрессивным клиническим течением. Опухоль быстро увеличивается и врастает в окружающие ткани. У пациентов часто развивается дисфония, дисфагия, одышка, боль в шее. Частота регионарных и отдаленных метастазов к моменту установления диагноза превышает 50–70 %.

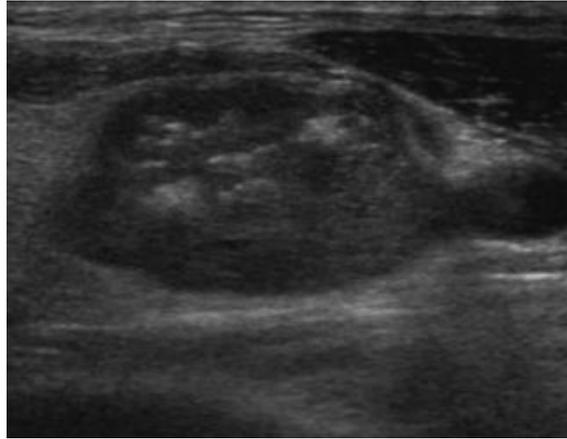
## Диагностика

### **Стандартные диагностические процедуры:**

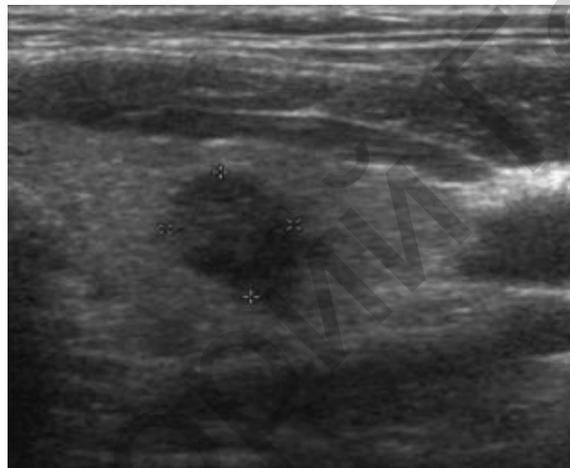
- осмотр и пальпация;
- УЗИ щитовидной железы — система TI-RADS;
- тонкоигольная биопсия — система Bethesda;
- определение ТТГ, ТЗ, Т4, тиреоглобулина, кальцитонина;
- радиосцинтиграфия тела с  $^{131}\text{I}$ .

Для первичной диагностики рака щитовидной железы используют физикальные методы и УЗИ. Осмотр и пальпация шеи должны быть выполнены в рамках ежегодного профилактического онкологического осмотра всем пациентам независимо от жалоб. УЗИ должно быть выполнено при наличии пальпаторно определяемых изменений в щитовидной железе, увеличении шейных лимфоузлов без признаков воспаления, клинических признаках гипертиреоза или гипотиреоза, изменении уровня кальция крови, ощущении инородного тела, сдавления, кома в горле, дисфагии, дисфонии. Еще одна группа показаний к инструментальному обследованию щитовидной железы: выявление изменений, подозрительных на метастазы, в легких, лимфоузлах средостения, костях, головном мозге и печени. Определенная категория лиц подлежит обязательному периодическому обследованию щитовидной железы независимо от жалоб и физикальных данных. К ним относятся, в частности, перенесшие облучение шеи по поводу опухолей других локализаций (рак молочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи, лимфомы, рак легкого), подвергшиеся воздействию ионизирующего облучения при авариях и некоторые другие. В редких случаях изменения в щитовидной железе обнаруживают случайно при КТ или МРТ шеи при других заболеваниях.

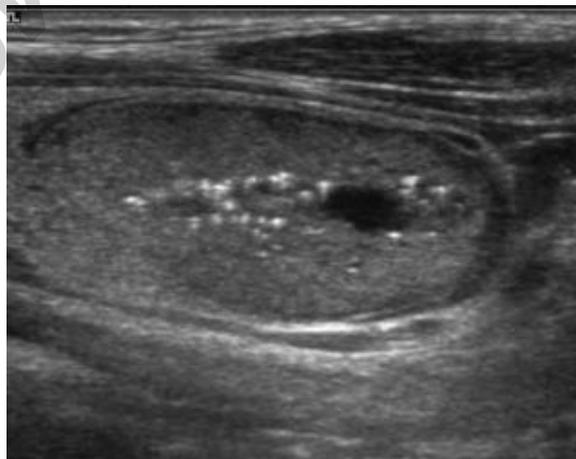
Следующий этап диагностики при выявлении узла – определение показаний для пункционной биопсии. С этой целью оценивают эхографические характеристики патологических очагов по международной шкале TI-RADS (thyroid image reporting and data system, 2009) [35]. Наиболее значимые признаки: форма, эхогенность, структура, контур, капсула, наличие кальцинатов, кистозных полостей, увеличение шейных лимфоузлов, ориентация узла и особенности кровотока (рисунки 27, 28, 29). На основании всей совокупности данных результат УЗИ относят к одной из 5 категорий. Решение о пункционной биопсии принимается с учетом эхографической характеристики узлового образования и его размера.



**Рисунок 27 — Эхографическое изображение узла (по А. Д. Зубов и соавт., 2011), неправильная форма, неоднородная структура, гиперэхогенные включения**



**Рисунок 28 — Эхографическое изображение узла (по А.Д. Зубов и соавт., 2011), гипозоногенный узел, нечеткие очертания, однородная структура**



**Рисунок 29 — Эхографическое изображение узла (по А.Д. Зубов и соавт., 2011), изоэхогенный узел, четкие очертания, гиперэхогенные включения**

**Типы узловых образований щитовидной железы по TI-RADS:**

— TI-RADS 1 — патологии не выявлено, риск обнаружения карциномы — 0 %, пункционная биопсия не показана.

— TI-RADS 2 — доброкачественное образование, риск обнаружения карциномы — 0 %, пункционная биопсия не показана.

— TI-RADS 3 — вероятно доброкачественное образование, риск обнаружения карциномы — менее 5 %, пункционная биопсия показана при узлах размером 20 мм и более.

— TI-RADS 4a — неопределенный потенциал злокачественности, риск обнаружения карциномы — 5–10 %, пункционная биопсия показана при узлах 10 мм и более.

TI-RADS 4b — подозрительное к злокачественному образованию, риск обнаружения карциномы — 10–80 %, пункционная биопсия показана при узлах любого размера.

TI-RADS 5 — соответствует злокачественному образованию, риск обнаружения карциномы — более 80 %, пункционная биопсия показана при узлах любого размера.

Использование системы TI-RADS позволяет упорядочить отбор пациентов для инвазивной диагностики, избежать неоправданных пункционных биопсий и повысить надежность раннего обнаружения рака щитовидной железы. Тонкоигольная аспирационная биопсия настоящее время выполняется под контролем ультразвукового датчика. Материал направляют на цитологическое исследование. С учетом обнаруженных при цитоскопии изменений в клетках формулируют заключение по системе Bethesda (город в США, где в 2007 г. была принята указанная система) [37, 38]. Система включает 6 категорий по степени вероятности наличия карциномы в узле, из которого получен образец.

**Категории Bethesda для цитоскопических заключений для узловых образований щитовидной железы**

— Bethesda 1 — материала недостаточно для диагностики, риск рака 1–4 %. Рекомендовано повторное исследование через 3 месяца.

Bethesda 2 — доброкачественная опухоль или опухолеподобное заболевание, риск рака 0–3 %. Тактика: наблюдение с периодическим УЗИ, повторная пункция с учетом TI-RADS, хирургическое лечение при узлах большого размера, клиниче-

ских симптомах сдавления соседних органов, злокачественной опухоли в контралатеральной доле.

Bethesda 3 — клеточная атипия неопределенного потенциала злокачественности, риск рака 5–15 %. Тактика: повторная пункция узлового образования с учетом TI-RADS, хирургическое лечение при узлах большого размера, клинических симптомах сдавления соседних органов, у пациентов с повышенной вероятностью злокачественного роста, злокачественной опухоли в контралатеральной доле.

Bethesda 4 — подозрение на фолликулярную опухоль либо фолликулярная опухоль, риск рака 15–30 %. Тактика: гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия с интраоперационным гистологическим исследованием. У большинства пациентов выявляют аденому щитовидной железы или узловой зоб с пролиферацией.

Bethesda 5 — подозрение на рак, риск рака 60–75 %. Тактика: гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия с интраоперационным гистологическим исследованием.

Bethesda 6 — рак. Тактика: лечение рака.

Таким образом, в ряде случаев диагноз рака щитовидной железы подтверждается только при гистологическом исследовании доли с узловым образованием. Этот же метод позволяет надежно определить морфологический вариант карциномы. В ряде случаев для дифференциальной диагностики высокодифференцированного рака и аденомы исследуют характеристики молекулярных маркеров: BRAF, TERT, RET/PTC, PAX8/PPAR [34].

При установлении диагноза рака на основании цитологического или гистологического исследования, а также при обоснованном подозрении на злокачественную опухоль щитовидной железы, выполняют мероприятия по уточняющей диагностике: ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи, рентгенография грудной клетки, ларингоскопия; по показаниям: компьютерная томография и магнитнорезонансная томография грудной клетки (рисунок 30), радиосцинтиграфия тела, эзофагогастроскопия, бронхоскопия.

При пальпаторном или эхоскопическом обнаружении лимфатических узлов с признаками метастатического поражения выполняют пункционную аспирационную биопсию для подтверждения опухолевого роста. Дополнительно исследуют уровень гормонов щитовидной железы, тиреотропного гормона, при медулярном раке — кальцитонина и ракового эмбри-

онального антигена. Уровень тиреоглобулина в сыворотке крови исследуют для выявления рецидивов высокодифференцированного рака после проведенного лечения.

Исследование для выявления мутаций в гене RET целесообразно при обнаружении медулярного рака щитовидной железы с целью диагностики синдромов МЭН. При выявлении МЭН молекулярно-генетическое тестирование показано родственникам заболевших.



**Рисунок 30 — Компьютерная томография, метастаз медулярного рака щитовидной железы в медиастинальном лимфоузле**

### **Классификация TNM**

Классификация рака щитовидной железы имеет ряд существенных отличий от других локализаций злокачественных опухолей. В частности, каждый из морфологических вариантов характеризуется разной группировкой по стадиям, при определении стадии высокодифференцированных карцином учитывается возраст пациента и не используется градация III и IV стадии у лиц до 55 лет, при недифференцированном раке все случаи заболевания относятся к IV стадии. Классификация по TNM применима только для рака с морфологическим подтверждением. Группировка рака щитовидной железы по стадиям с учетом TNM, возраста и морфологического варианта представлена в таблице 6.

Таблица 6 — Группировка рака щитовидной железы по стадиям с учетом возраста и категорий

<b>Папиллярный или фолликулярный рак (возраст пациентов до 55 лет)</b>			
Стадия I	Любая T	Любая N	M <sub>0</sub>
Стадия II	Любая T	Любая N	M <sub>1</sub>
<b>Папиллярный или фолликулярный рак (возраст пациентов 55 лет и более)</b>			
Стадия I	T <sub>1a</sub> , T <sub>1b</sub> , T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия II	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия III	T <sub>4a</sub>	N <sub>0</sub> / N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IVa	T <sub>4b</sub>	N <sub>0</sub> / N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IVb	Любая T	N <sub>0</sub> / N <sub>1</sub>	M <sub>1</sub>
<b>Медулярный рак</b>			
Стадия I	T <sub>1a</sub> , T <sub>1b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия II	T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия III	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub>	N <sub>1a</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IVa	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub>	N <sub>1b</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4a</sub>	N <sub>0</sub> / N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IVb	T <sub>4b</sub>	N <sub>0</sub> / N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IVc	Любая T	N <sub>0</sub> / N <sub>1</sub>	M <sub>1</sub>
<b>Анапластический (недифференцированный) рак</b>			
Стадия IVa	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3a</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IVb	T <sub>3b</sub> , T <sub>4a</sub> , T <sub>4b</sub>	N <sub>0</sub> / N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IVc	Любая T	N <sub>0</sub> / N <sub>1</sub>	M <sub>1</sub>

T — первичная опухоль:

T<sub>x</sub> — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T<sub>0</sub> — первичная опухоль не определяется.

T<sub>1</sub> — опухоль ≤20 мм в наибольшем измерении, ограниченная тканью железы.

T<sub>1a</sub> — опухоль ≤10 мм в наибольшем измерении.

T<sub>1b</sub> — опухоль >10 мм, но <21 мм в наибольшем измерении.

T<sub>2</sub> — опухоль от 21 до 40 мм в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы.

T<sub>3</sub> — опухоль размером >4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью железы, либо опухоль любого размера с минимальным экстрагиреоидным распространением на претиреоидные мышцы.

T<sub>3a</sub> — опухоль размером >4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы.

T<sub>3b</sub> — опухоль любого размера с минимальным экстра-тиреоидным распространением на претиреоидные мышцы.

T<sub>4a</sub> — опухоль распространяется з. пределы капсулы щитовидной железы с инвазией возвратного нерва, трахеи, глотки, пищевода, подкожно-жировой клетчатки.

T<sub>4b</sub> — опухоль инфильтрирует предпозвоночную фасцию, сосуды средостения или окружает сонную артерию.

*Примечание.* Категория рака in situ при раке щитовидной железы не выделяется. Все категории T могут подразделяться на (s) — солитарный рак (один опухолевый узел) и (m) — многофокусный (больше одного опухолевого узла одной нозологической формы). При сочетании двух и более карцином разных форм употребляется термин «первично-множественный рак». Анапластическая (недифференцированная) карцинома всегда соответствует категории T<sub>4</sub>.

*N* — регионарные лимфатические узлы:

N<sub>x</sub> — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N<sub>0</sub> — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов.

N<sub>1</sub> — имеется поражение регионарных лимфатических узлов.

N<sub>1a</sub> — вовлечение лимфатических узлов уровня VI.

N<sub>1b</sub> — метастатическое поражение подчелюстных (I уровень), латеральных (II–V уровни), ретрофарингеальных лимфатических узлов.

*M* — отдаленные метастазы:

M<sub>0</sub> — метастазы в отдаленных органах не определяются.

M<sub>1</sub> — отдаленные метастазы установлены.

## Лечение

### Стандартные методы:

- хирургический — (гемитиреоидэктомия, лимодиссекция;
- радиоiodтерапия;
- дистанционная лучевая терапия;
- супрессивная гормонотерапия.

### Методы лечения

При лечении рака щитовидной железы используют хирургический метод, лучевую терапию и гормонотерапию [37]. Хи-

миотерапия применяется по индивидуальным показаниям при медулярном и анапластическом раке. Операции при раке щитовидной железы:

- экстрафасциальная гемитиреоидэктомия;
- экстрафасциальная тиреоидэктомия;
- расширенная экстрафасциальная тиреоидэктомия с резекцией вовлеченных в опухолевый рост соседних анатомических структур;
- шейная лимфодиссекция;
- медиастинальная лимфодиссекция.

Специфические осложнения при операциях на щитовидной железе — гипокальциемия из-за нарушения функции околощитовидных желез (до 10 %), дисфония из-за повреждения возвратного гортанного нерва (до 5 %). Удаление клетчатки VI уровня повышает риск осложнений.

Лучевая терапия папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы проводится путем радиоiodтерапии. Это метод селективного облучения ткани щитовидной железы. В основе лежит избирательная способность А- и В-клеток метаболлизировать йод. Большинство папиллярных и фолликулярных карцином сохраняют это свойство. Препарат  $^{131}\text{I}$  в дозе 1–5 ГБк принимают однократно перорально. Йод захватывается нормальными и опухолевыми клетками щитовидной железы и оказывает аблативный эффект.

Дистанционная лучевая терапия в разовой дозе 2 Гр и суммарной дозе до 70 Гр применяется при медулярном раке, анапластическом раке, а также при высокодифференцированных карциномах для воздействия на нерезектабельные и не накапливающие  $^{131}\text{I}$  очаги.

Супрессивная гормонотерапия используется при высокодифференцированных вариантах рака щитовидной железы. Цель — подавление секреции ТТГ, который стимулирует пролиферацию тироцитов. С этой целью пациенту назначают дозы левотироксина, превышающие физиологические. Дозирование препарата осуществляется из расчета от 1,5 мкг/кг, прием пероральный, ежедневный.

Заместительная терапия левотироксином проводится в дозах 0,5–2,0 мкг/кг при медулярном раке или противопоказаниях к супрессивной терапии.

Химиотерапия является дополнительным методом лечения, стандартные препараты: доксорубин 20 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин 35 мг/м<sup>2</sup>, паклитаксел 30–60 мг/м<sup>2</sup>.

## **Алгоритм лечения**

Типовой лечебный план при раке щитовидной железы: радикальное хирургическое вмешательство, лучевая терапия и пожизненная гормонотерапия [37].

Обычно выполняют экстрафасциальную тиреоидэктомию. Операция должна быть выполнена в том числе при высокодифференцированном раке с отдаленными метастазами. Гемитиреоидэктомия допустима при солитарной папиллярной карциноме менее 5 мм без метастазов. Объем шейной лимфодиссекции: удаление клетчатки III–IV–VI уровня при N<sub>0</sub>, удаление клетчатки I–VI уровня при N<sub>1</sub>. У пациентов с метастазами в лимфоузлах переднего верхнего средостения выполняют медиастинальную лимфодиссекцию.

У пациентов с высокодифференцированным раком через 4 недели после тиреоидэктомии проводится радиоiodтест — введение <sup>131</sup>I в дозе 5–10 ГБк и радиосцинтиграфия тела. Метод позволяет обнаружить очаги нормальной и метастатической тиреоидной ткани и степень накопления йода. Дальнейшая тактика зависит от данных радиоiodтеста и наличия факторов риска. Выделяют следующие группы риска.

Низкий риск — папиллярный рак: размер первичного очага T<sub>1-3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, неагрессивный гистологический вариант; инкапсулированный фолликулярный рак T<sub>1-3</sub> с инвазией капсулы опухоли либо единичных кровеносных сосудов; отсутствие накопления радиофармпрепарата за пределами ложа щитовидной железы.

Промежуточный риск — папиллярный рак: опухоли любого размера с минимальным экстрафасциальным распространением либо интрафасциальный рак размерами 1–4 см, агрессивный гистологический вариант; cN<sub>1</sub> либо pN<sub>1</sub>, либо макрометастазы без образования конгломератов; накопление радиофармпрепарата за пределами ложа щитовидной железы.

Высокий риск — папиллярный и фолликулярный рак: макроскопическое прорастание за пределы капсулы щитовидной железы; N<sub>1</sub> с образованием конгломератов; M<sub>1</sub>; фолликулярный рак с инвазией кровеносных сосудов.

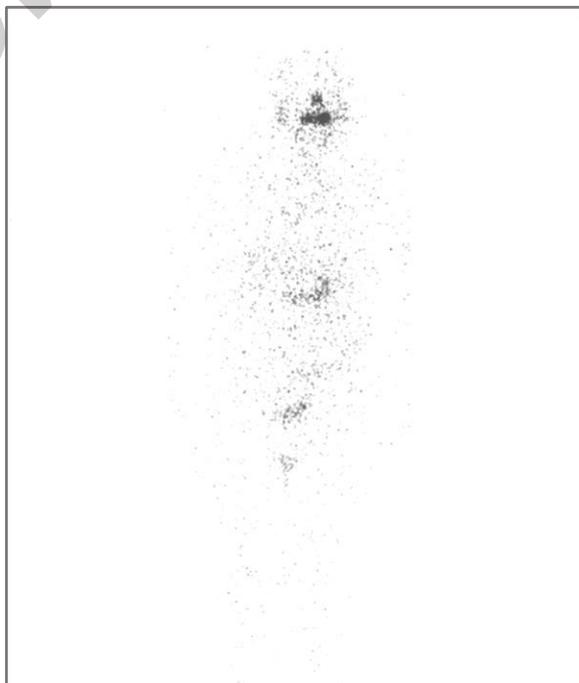
Радиоiodтерапия показана при наличии резидуальной тиреоидной ткани, резидуальной опухоли, рецидивов опухоли, метастатических очагов, а также с профилактической целью у

пациентов с промежуточным и высоким риском. Условия для радиоiodтерапии: способность очагов накапливать йод; выполненная ранее тиреоидэктомия, чтобы исключить захват йода тканью железы; состояние гипотиреоза с уровнем тиреотропного гормона не менее 25 мМЕ/л, что достигается отменной левотироксина в течение 4 недель после тиреоидэктомии. Курсы могут проводиться повторно с перерывами 8–12 месяцев до достижения суммарной активности  $^{131}\text{I}$  в 37 ГБк. Если достигнуто полное излечение опухолевых очагов (рисунки 31, 32), то пациентам выполняют контрольные радиоiodтесты, исследование ТТГ и тиреоглобулина. На протяжении всего времени после хирургического лечения проводится супрессивная или заместительная гормонотерапия, которую прерывают для подготовки к радиоiodтесту или радиоiodтерапии.

При медулярном и анапластическом раке щитовидной железы после тиреоидэктомии проводится лучевое (дистанционная гамматерапия) или химиолучевое лечение, а при нерезектабельных опухолях — паллиативное лучевое, химиолучевое лечение, химиотерапия.



**Рисунок 31 — Рак щитовидной железы, радиосцинтиграфия. Обнаруживаются очаги фиксации препарата в шее, легких, костях**



**Рисунок 32 — Рак щитовидной железы, при радиосцинтиграфии очаги патологической фиксации не выявлены**

## Прогноз

Папиллярный рак щитовидной железы характеризуется хорошими результатами лечения даже у пациентов с отдаленными метастазами, показатель 10-летней выживаемости превышает 95 %.

При фолликулярном раке 10-летняя выживаемость составляет около 90 %.

Прогноз при медулярном раке щитовидной железы значительно хуже: 5-летняя выживаемость при I–II стадии — 80–90 %, при III–IV стадии — не превышает 40–50 %.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Chow, L. Q. M. Head and Neck Cancer / L. Q. M. Chow // N Engl J Med. — 2020. — Vol. 382(1). — P. 60–72.*

2. *Пачес, А. И. Опухоли головы и шеи : клиническое руководство / А. И. Пачес. — 5-е изд. — М. : Практическая медицина, 2013. — 478 с.*

3. *Ridge, J. A. Why «head and neck cancer»? / J. A. Ridge // Surg Oncol Clin N Am. — 2015. — Vol. 24(3).*

4. *Marur, S. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment / S. Marur, A. A. Forastiere // Mayo Clin Proc. — 2016. — Vol. 91(3). — P. 386–396.*

5. *Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2007–2016) / А. Е. Океанов [и др.]. — Минск : РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2017. — 286 с.*

6. *The Global Incidence of Lip, Oral Cavity, and Pharyngeal Cancers by Subsite in 2012 / K. D. Shield [et al.] // CA Cancer J Clin. — 2017. — Vol. 67. — P. 51–64.*

7. *Рак гортани, рак ротоглотки, рак гортаноглотки в Гомельской области: состояние проблемы в 2000–2014 гг. / С. А. Иванов [и др.] // Оториноларингология. Восточная Европа. — 2016. — № 3. — С. 280–288.*

8. *Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection / K. T. Robbins [et al.] // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. — 2008. — Vol. 134(5). — P. 536–538.*

9. *Unraveling the molecular genetics of head and neck cancer through genome-wide approaches / N. Riaz [et al.] // Genes Dis. — 2014. — Vol. 1(1). — P. 75–86.*

10. *Molecular biology of head and neck cancers / D. Philip [et al.] // J Head Neck Physicians Surg. — 2016. — Vol. 4. — P. 16–22.*

11. *HPV-Associated Head and Neck Cancer / E. E. Vokes [et al.] // J Natl Cancer Inst. — 2015. — Vol. 107(12). — P. 344.*

12. *Лучевая диагностика и терапия заболеваний головы и шеи: рук-во / под ред. Т. Н. Трофимовой. — 2013. — 888 с. (Серия «Национальные руководства по лучевой диагностике и терапии»). — Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN978970425695.html>. — Дата доступа: 22.03.2020.*

13. *Treatment challenges in and outside a network setting: Head and neck cancers / E. Orlandi [et al.] // Eur J Surg Oncol. — 2019. — Vol. 45(1). — P. 40–45.*

14. *Shah, J. P.* Oral cancer / J. P. Shah, N. W. Johnson, J. G. Batsakis. — London/New York : Martin Dunitz/Thieme, 2003. — Second edition in press, 2015.

15. *Татчихин, В. В.* Рак гортани, гортаноглотки, корня языка : монография / В. В. Татчихин, И. Д. Шляга, Е. П. Медведева. — Гомель : ГомГМУ, 2008. — 224 с.

16. Updates on larynx cancer epidemiology / R. Nocini [et al.] // Chin J Cancer Res. — 2020. — Vol. 32(1). — P. 18–25.

17. *Mannelli, G.* Laryngeal preneoplastic lesions and cancer: hallenging diagnosis. Qualitative literature review and meta-analysis / G. Mannelli, L. Cecconi, O. Gallo // Crit Rev Oncol Hematol. — 2016. — Vol. 106. — P. 64–90.

18. *Obid, R.* The Treatment of Laryngeal Cancer / R. Obid, M. Redlich, C. Tomeh // Oral Maxillofac Surg Clin North Am. — 2019. — Vol. 31(1). — P. 1–11.

19. *Кожанов, А. А.* Современные аспекты лечения и реабилитации больных при раке гортани / А. А. Кожанов // Опухоли головы и шеи. — 2016. — Т. 6. — С. 17–25.

20. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review / M. Kumar [et al.] // J Cancer Res Ther. — 2016. — Vol. 12(2). — P. 458–463.

21. Lip Cancer: Epidemiologic, Clinical, Evolutive, and Therapeutical Aspects / A. Rafik [et al.] // Journal of Cancer Science and Clinical Oncology. — 2015. — Vol. 2(2). — P. 1–6.

22. Precancerous lesions of oral mucosa / G. Yardimci [et al.] // World J Clin Cases. — 2014. — Vol. 2(12). — P. 866–872.

23. *Baumann, D.* Lip reconstruction / D. Baumann, G. Robb // Seminars in Plast Surg. — 2008. — Vol. 22. — P. 269–280.

24. *Иванов, С. А.* Результаты лучевого лечения первичного нематастатического рака губы / С. А. Иванов, Д. В. Окунцев, О. В. Иванова // Проблемы экологии и здоровья. — 2011. — № 1. — С. 130–136.

25. *Petti, S.* Lifestyle risk factors for oral cancer / S. Petti // Oral Oncol. — 2009. — Vol. 45(4–5). — P. 340–350.

26. *Montero, P. H.* Cancer of the oral cavity / P. H. Montero, S. G. Patel // Surg Oncol Clin N Am. — 2015. — Vol. 24(3). — P. 491–508.

27. Potentially malignant disorders of the oral cavity: current practice and future directions in the clinic and laboratory / K. R. Dionne [et al.] // Int J Cancer. — 2015. — Vol. 136(3). — P. 503–515.

28. *Fanaras, N.* Oral Cancer Diagnosis in Primary Care / N. Fanaras, S. Warnakulasuriya // *Prim Dent J.* — 2016. — Vol. 5(1). — P. 64–68.

29. *Carlson, E. R.* Salivary Gland Malignancies / E. R. Carlson, T. Schlieve // *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* — 2019. — Vol. 31(1). — P. 125–144.

30. Management of salivary gland carcinomas — a review / X. Wang [et al.] // *Oncotarget.* — 2017. — Vol. 8(3). — P. 3946–3956.

31. Current philosophy in the surgical management of neck metastases for head and neck squamous cell carcinoma / H. H. Coskun [et al.] // *Head Neck.* — 2015. — Vol. 37(6). — P. 915–926.

32. Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors / G. Pellegriti [et al.] // *Journal of Cancer Epidemiology.* — 2013. — Vol. 2013. — ID 965212. — 10 p.

33. *Hsiao, S. J.* Molecular Approaches to Thyroid Cancer Diagnosis / S. J. Hsiao, Y. E. Nikiforov // *Endocr Relat Cancer.* — 2014. — Vol. 21(5). — P. 301–313.

34. Рак щитовидной железы и методы его иммуногистохимической диагностики / В. Я. Гервальд [и др.] // *Фундаментальные исследования.* — 2014. — № 10-10. — С. 1911–1917.

35. *Martins, J. R. M.* The Janus faces of thyroid carcinoma / J. R. M. Martins // *Arch Endocrinol Metab.* — 2018. — Vol. 62(1). — P. 1–3.

36. Тимофеева, Л. А. Применение системы TI-RADS в дифференциальной диагностике рака щитовидной железы / Л. А. Тимофеева, Т. Н. Алешина // *Казанский медицинский журнал.* — 2017. — № 98 (4). — С. 632–636.

37. Haugen, B. R. 2015 American Thyroid Association Management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / B. R. Haugen [et al.] // *Thyroid.* — 2015. — Vol. 26 (1). — P. 1–133.

38. *Pemayun, T. G.* Current Diagnosis and Management of Thyroid Nodules / T. G. Pemayun // *Acta Med Indones.* — 2016. — Vol. 48(3). — P. 247–257.

39. *Elteley, A. M.* Neck Dissection in the Surgical Treatment of Thyroid Cancer / A. M. Elteley, D. J. Terris // *Endocrinol Metab Clin North Am.* — 2019. — Vol. 48(1). — P. 143–151.

## Список рекомендуемой литературы

1. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : клинический протокол / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. — Минск : Профессиональные издания, 2019. — 616 с.

2. Давыдов, М. И. Онкология : учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 920 с.

3. Клиническая онкология : учеб. пособие / П. Г. Брюсов [и др.] ; под ред. П. Г. Брюсова, П. Н. Зубарева. — СПб. : СпецЛит, 2012. — 455 с.

4. Онкология [Электронный ресурс] : Национальное руководство. Краткое издание / под ред. В. И. Чиссова, М. И. Давыдова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. — Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439821.html>. — Дата доступа: 22.03.2020.

5. Руководство по онкологии : клиническое руководство / О. Г. Суконко [и др.] ; под ред. О. Г. Суконко. — Минске : Изд. РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, 2015. — 640 с.

6. Черенков, В. Г. Онкология : учебник / В. Г. Черенков. — 4-е изд., испр. и доп. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 512 с.

Учебное издание

**Иванов** Сергей Анатольевич  
**Михайлов** Игорь Викторович  
**Татчихин** Владимир Валентинович

**ОПУХОЛИ  
ГОЛОВЫ И ШЕИ**

**Учебно-методическое пособие**

Редактор **Т. Ф. Рулинская**  
Компьютерная верстка **Ж. И. Цырыкова**

Подписано в печать 19.07.2021.  
Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная 80 г/м<sup>2</sup>. Гарнитура «Bookman Old Style».  
Усл. печ. л. 6,05. Уч.-изд. л. 6,61. Тираж 150 экз. Заказ № 290.

Издатель и полиграфическое исполнение:  
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя,  
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.  
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.