

The background of the cover features a microscopic image of tissue, likely showing glandular structures. Overlaid on this are several decorative elements: a thick orange curved band, a thin blue curved line, and a purple curved band at the bottom. The text is centered and rendered in a bold, white, sans-serif font with a subtle drop shadow.

Л.Б. Пархоменко

**Злокачественные
опухоли полости рта
и глотки
и их лучевое лечение**

Л.Б. Пархоменко

Злокачественные
опухоли
полости рта и глотки
и их лучевое лечение

Выпуск издания осуществлен по заказу и при финансовой поддержке Министерства информации Республики Беларусь.

Рецензенты: заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» доктор медицинских наук, профессор А.С. *Артюшкевич*; профессор кафедры оториноларингологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» доктор медицинских наук, профессор И.М. *Король*; главный научный сотрудник нейрохирургического отдела государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» доктор медицинских наук, профессор Е.А. *Короткевич*; заведующий кафедрой онкологии с курсами лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации и переподготовки кадров учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» доктор медицинских наук, профессор Н.Г. *Луд*

Все права на данное издание защищены. Воспроизведение всей книги или любой ее части не может быть осуществлено без разрешения издательства.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БРВ (RFS) – безрецидивная выживаемость
БСВ (EFS) – бессобытийная выживаемость
БЭД (BED) – биологически эффективная доза
ВПЧ – вирус папилломы человека
ИМЛТ – интенсивно-модулированная лучевая терапия
ИХТ – индукционная химиотерапия
КРФ – классический режим фракционирования
КТ – компьютерная томография
ЛТ – лучевая терапия
МРТ – магнитно-резонансная томография
НРФ – нетрадиционный режим фракционирования
ОВ (OS) – общая выживаемость
ОГШ – органы головы и шеи
ПБ – прогрессирование болезни
ПО – полный ответ
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РОД – разовая очаговая доза
РСВ (CSS) – раково-специфическая выживаемость
СБ – стабилизация болезни
СОД – суммарная очаговая доза
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХЛТ – химиолучевая терапия
ХТ – химиотерапия
ЧО – частичный ответ

AAPM – American Association of Physicists in Medicine (Американская ассоциация медицинских физиков)
ASTRO – American Society for Radiation Oncology (Американское общество радиационной онкологии)
СНАРТ – continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (непрерывная гиперфракционная ускоренная лучевая терапия)
СТС – common toxicity criteria (общие критерии токсичности)
СТСАЕ – common terminology criteria for adverse events (общие терминологические критерии для нежелательных явлений)
СТВ – clinical target volume (клинический объем опухоли)
DANANCA – The Danish Head and Neck Cancer Group (Датская группа по раку головы и шеи)

EHNS – European Head and Neck Society (Европейское общество исследователей головы и шеи)

EMA – European Medicines Agency (Европейское агентство по лекарственным средствам)

EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer (Европейская организация по исследованию и лечению рака)

ESMO – European Society for Medical Oncology (Европейское общество медицинской онкологии)

ESTRO – The European Society for Radiotherapy and Oncology (Европейское общество лучевой терапии и онкологии)

FDA – Food and Drug Administration (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США)

GATS – Global Adult Tobacco Survey (Глобальное исследование употребления табака среди взрослых)

GORTEC – Groupe d’Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou (Группа онкологии лучевой терапии головы и шеи)

GTV – gross tumor volume (макроскопический объем опухоли)

HR – hazard ratio (отношение рисков)

IARC – International Agency for Research on Cancer (Международное агентство по изучению рака)

ICRU – International Commission on Radiation Units and Measurements (Международный комитет по радиационным единицам и измерениям)

IM – internal margin (внутренний край)

IV – irradiated volume (облучаемый объем)

IL – interleukin (интерлейкин)

LENT – Late Effects Normal Tissue система (система оценки поздних эффектов нормальных тканей)

MACH-NC – meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (метаанализ химиотерапии рака головы и шеи)

MARCH – the meta-analysis of radiotherapy in squamous cell carcinomas of head and neck (метаанализ лучевой терапии плоскоклеточного рака головы и шеи)

MASCC/ISOO – Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology (Многонациональная ассоциация по поддерживающей терапии при раке / Международное общество оральной онкологии)

NCIC – National Cancer Institute of Canada (Национальный институт рака Канады)

NCCN – National Comprehensive Cancer Network (Национальная комплексная сеть по борьбе с раком)

NF- κ B – ядерный фактор транскрипции

OAR – organ at risk (критический орган, или орган риска)

p – уровень статистической значимости, вероятность ошибки

PRV – planning organ at risk volume (планируемый объем критического органа)

PTV – planning target volume (планируемый объем опухоли)

RECIST – response evaluation criteria in solid tumors (критерии оценки ответа солидных опухолей)

ROS – активные формы кислорода

RPC – The Radiological Physics Center (Центр радиологической физики, США)

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group (Радиотерапевтическая онкологическая группа, США)

SD – standard deviation (стандартное отклонение)

SE – standard error (стандартная ошибка среднего)

SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results (контроль, эпидемиология и конечные результаты) – программа Национального института рака (National cancer institute) в США

SM – set-up margin (установочный край)

SOMA – symptoms, objective findings and management features (симптомы, объективные данные и особенности лечения)

SUV – standard unit value (стандартизированный уровень накопления радиофармпрепарата)

TV – treated volume (лечебный объем)

TNF- α – фактор некроза опухоли

α/β – коэффициент, используемый в линейно-квадратичной модели; доза, при которой наступает гибель клетки с линейным (α) и квадратичным (β) компонентом

ПРЕДИСЛОВИЕ

Злокачественные новообразования полости рта и глотки занимают особое место среди онкологических заболеваний и представляют собой одну из важных проблем здравоохранения в большинстве стран мира. Их объединяет близкое анатомическое расположение, общие факторы риска, схожая клиническая картина, трудности в установлении точного диагноза, принципы лечения и прогноз. Опухоли имеют чрезвычайно агрессивные биологические свойства и развиваются вблизи жизненно важных структур, что определяет характер клинического течения заболевания, особенности лимфогенного распространения и плохой прогноз у пациентов с местнораспространенным процессом. В последние годы отмечается рост заболеваемости плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны [1]. Для опухолей этой локализации характерно выявление III–IV стадий в 65–80% случаев, неудовлетворительные результаты лечения пациентов традиционными методами, низкие показатели выживаемости и высокие показатели смертности от этой патологии [2].

Данные обстоятельства требуют мультидисциплинарного подхода и разработок новых более эффективных методов лечения [3–10]. Этим объясняется особый интерес к изучению данной проблемы в последние десятилетия, в течение которых произошли серьезные изменения в лечении плоскоклеточного рака органов головы и шеи, были разработаны лучшие стратегии использования химиотерапии с облучением. Доказано, что одновременное применение лучевой терапии и химиотерапии улучшает локорегионарный контроль опухоли и выживаемость пациентов [11–20]. Уже установленным фактом повышения эффективности лечения является возможность облучения всех опухолевых очагов полной канцерцидной дозой и обработка зон регионарного метастазирования. В то же время близость критических органов с более низкой толерантной дозой является ограничительным моментом, требующим высокоточного подведения дозы к объемам мишеней с минимальной лучевой нагрузкой на окружающие ткани. Применение нетрадиционных режимов фракционирования дозы при лучевой терапии снижает негативное влияние облучения на нормальные ткани и

органы и увеличивает радиопоражаемость опухоли [21–25]. Разрабатываются и постоянно обновляются международные рекомендации по профилактике и лечению ранних лучевых реакций нормальных тканей [26–28].

Для планирования лучевой терапии очень важно знать точное распространение первичной опухоли и наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах. В связи с этим возрастает роль диагностических исследований. В последние годы в мировой практике уже становится стандартом наряду с компьютерной томографией и (или) магнитно-резонансной томографией применение позитронно-эмиссионной томографии для определения стадии заболевания и планирования радиотерапии. Важными остаются эндоскопические методы с визуальной оценкой опухолевого распространения во время осмотра ЛОР-онкологом и пальпацией области первичной опухоли и шейных лимфатических узлов. Обязательным является морфологическое исследование, которое позволяет не только доказать наличие злокачественного новообразования, но и определить выбор лечебной тактики в каждом конкретном клиническом случае.

В монографии представлен обобщенный материал по данной проблеме с изложением результатов собственных исследований, включающих более 500 наблюдений плоскоклеточного рака органов головы и шеи в рамках двух тем рандомизированных клинических испытаний, проведенных в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова и в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере. Представлены общие данные по эпидемиологии и этиологии злокачественных новообразований органов головы и шеи. Освещены вопросы клинического течения рака полости рта, рото- и гортаноглотки, особенности лимфогенного распространения. Отражены общепринятые стандартные методы диагностики и последние достижения в этой области, влияющие как на более точное определение распространенности опухоли, так и на более детальное установление ее молекулярно-биологических свойств. Изложена TNM-классификация злокачественных опухолей (8-е издание, 2017), в которой особые изменения коснулись злокачественных опухолей ротоглотки. Подробно описаны этапы планирования лучевой терапии с учетом последних рекомендаций Международного комитета по радиационным единицам и измерениям.

Особое внимание в монографии уделено обоснованию режимов фракционирования дозы излучения при облучении новообразований органов головы и шеи с учетом радиобиологических отличий

плоскоклеточного рака и нормальных тканей этой области. Подробно описаны патогенез и клинические проявления лучевых реакций нормальных тканей с указанием толерантности критических органов. Представлен разработанный и внедренный в клиническую практику онкологических диспансеров Республики Беларусь метод лучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом, позволяющий существенно повысить выживаемость пациентов, снизить частоту локальных и регионарных рецидивов, уменьшить частоту и выраженность ранних и поздних лучевых реакций нормальных тканей.

Все замечания и предложения по монографии будут с благодарностью приняты автором.

Автор выражает глубокую признательность научному консультанту своей докторской диссертации лауреату Государственной премии Республики Беларусь доктору медицинских наук, профессору Нине Ивановне Крутилиной, сотрудникам Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова и Гомельского областного клинического онкологического диспансера за помощь в работе.

Автор искренне благодарит рецензентов данной монографии: доктора медицинских наук, профессора Николая Григорьевича Луда; доктора медицинских наук, профессора Евгения Александровича Короткевича; доктора медицинских наук, профессора Александра Сергеевича Артюшкевича; доктора медицинских наук, профессора Игоря Михайловича Короля.

Автор

Глава 1

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

о злокачественных опухолях полости рта и глотки

1.1. Распространенность рака

Рак органов головы и шеи ранжируется во всем мире как шестая наиболее распространенная локализация рака у мужчин и восьмая у женщин. У мужчин показатели заболеваемости и смертности составляют соответственно 14,3 и 7,9 на 100 000 населения. У женщин на 100 000 населения приходится 4,4 случая рака и 2,3 случая смертей. По оценкам программы SEER, в 2017 г. во всем мире диагностировалось 599 637 новых случаев рака этой локализации и произошло 224 834 смертей от него [1].

Самые высокие показатели заболеваемости раком ОГШ наблюдаются в Меланезии, Южной Азии, некоторых областях Франции и большей части Восточной Европы, в том числе некоторых бывших советских республиках. Несмотря на то что в настоящее время существует тенденция к снижению темпов заболеваемости раком ОГШ, традиционно связанной с алкоголем и табаком, в большинстве развитых стран эти цифры остаются высокими, что представляет собой значительную проблему как в личном, так и общественном плане. В некоторых областях мира прослеживаются тенденции к увеличению заболеваемости раком орофарингеальной зоны, особенно раком ротоглотки у молодых мужчин в экономически развитых странах, что связано с наличием у них ВПЧ.

Существуют географические различия в частоте встречаемости рака орофарингеальной зоны в разных странах. По данным издания 2014 г. «Рак на пяти континентах», ежегодная заболеваемость за период 2003–2007 гг. составила 300 373 случая рака полости рта (по МКБ-10: С01 – С08) и 142 378 случаев рака глотки, исключая носоглотку (по МКБ-10: С09 – С10, С12 – С14). Две трети этих случаев приходится на развивающиеся страны [29].

Наибольшая распространенность рака полости рта, по данным онкологической базы данных GLOBOCAN 2012, отмечена в Меланезии –

22,9 на 100 000 у мужчин и 16,0 на 100 000 у женщин [30]. Высокая заболеваемость фиксируется в Индии, на Мальдивских островах, в Шри-Ланка, Бангладеш, Пакистане и других регионах Южной, Восточной и Центральной Азии. Кроме Азиатского региона высокие показатели заболеваемости раком орофарингеальной зоны встречаются в Восточной Европе, особенно во Франции, Венгрии, Германии, Испании, Швейцарии, Словакии и Словении.

Кроме того, между разными областями одной страны, так же как и между странами в одном и том же географическом регионе, имеются значительные различия в показателях заболеваемости. Это объясняется особенностями образа жизни и использования канцерогенсодержащих веществ. Такую высокую заболеваемость в странах Юго-Восточной и Центральной Азии связывают с употреблением табака в виде курения или жевания, а также жевательных смесей, содержащих листья бетеля и орех ареки.

Например, высокая заболеваемость в Папуа – Новой Гвинее или Меланезии связана с жеванием орехов ареки и курением. Самая высокая заболеваемость и смертность, связанная с курением, наблюдается в Китае. Далее следуют такие страны, как Йемен, Индонезия, Монголия и Армения с уровнем распространенности курения 77, 69, 68 и 67% соответственно. Только в Индии исследование GATS, проведенное в 2009–2010 гг., показало, что 35% взрослых людей употребляли табак в той или иной форме (48% мужчин и 20% женщин). Таким образом, в Индии насчитывается около 275 млн пользователей табака (курение или использование бездымного табака).

Высокие показатели заболеваемости раком орофарингеальной зоны в Восточной Европе связывают как с чрезмерным употреблением алкоголя, так и с курением табака. Важными факторами риска развития рака ОГШ являются механические повреждения слизистой оболочки орофарингеальной зоны, профессиональные вредности и химические раздражители, несбалансированная диета и плохое питание, наличие в полости рта дрожжеподобных грибов рода *Candida* и других микроорганизмов, а также неудовлетворительная гигиена рта [31–37]. Причиной развития плоскоклеточного рака ОГШ могут служить предопухолевые заболевания этой области [38, 39]. Развитие рака в орофарингеальной зоне в малоразвитых странах связывают в первую очередь с недостаточным питанием, а в высокоразвитых странах – с ВПЧ.

По данным SEER, существуют вариации в заболеваемости по этническому признаку, что в значительной степени обусловлено социальными и культурными различиями, влиянием диетических, возможно и генетических, факторов, а также доступностью медицинской помощи. Переселение иммигрантов с культурными традициями, представляющими собой факторы риска, из регионов с высоким уровнем заболеваемости в другие регионы мира вызывает сравнительно высокую заболеваемость раком в их общинах по сравнению с коренными жителями той страны, куда они переселились. Например, самые высокие показатели заболеваемости раком полости рта в США обнаружены среди неиспаноязычных (нелатиноамериканских) мужчин и женщин. Азиатские и латиноамериканские популяции, а также американские индейцы и жители Аляски имеют более низкие показатели заболеваемости по сравнению с белыми этническими группами. Заболеваемость раком полости рта и глотки у чернокожих мужчин в США настолько высока, что стоит на 6-м месте по распространенности в этой группе. Однако согласно государственным регистрам чернокожие пациенты имеют более низкую заболеваемость и общую выживаемость, чем белые (в основном из-за их сравнительно низкого доступа к медицинскому обслуживанию) [1].

Рак полости рта и глотки поражает мужчин в 2–4 раза чаще, чем женщин. Однако частота этой патологии у женщин растет в некоторых частях мира, и в последние десятилетия соотношение мужчины/женщины уменьшилось. Например, аргентинское исследование [40] показало, что соотношение мужчин и женщин составило 1,24 к 1 за период 1992–2000 гг. по сравнению с 7,1 к 1 в 1950–1970 гг. В Великобритании с 1990 по 1999 г. уровень заболеваемости раком полости рта повысился у мужчин на 18%, а у женщин на 30% и продолжает расти в настоящее время [41]. Было высказано мнение, что дефицит эстрогена помимо традиционных факторов риска может влиять на развитие рака полости рта у женщин. Отмечено, что менопауза в более молодом возрасте и гистерэктомия могут обуславливать более высокие показатели рака полости рта у молодых женщин.

Вероятность развития рака полости рта и глотки увеличивается с возрастом, особенно после 35 лет. На возраст моложе 40 лет приходилось 4–6% случаев данного рака [42]. В последнее время во

многих странах мира растет заболеваемость раком полости рта среди молодых людей [43–45]. По данным SEER, чаще болеют лица в возрасте 55–64 лет, средний возраст при установлении диагноза составляет 63 года [1]. В азиатских и восточноевропейских популяциях средний возраст при установлении диагноза находится на 5-м – начале 6-го десятилетия, а у североамериканского населения – на 7–8-м десятилетии. В Республике Беларусь, по данным канцер-регистра, в 2017 г. рак органов орофарингеальной зоны чаще встречался у лиц в возрасте 55–70 лет [2].

В Республике Беларусь злокачественные новообразования головы и шеи у взрослого населения составляют 4,7%. Наиболее частой локализацией плоскоклеточного рака ОГШ являются полость рта, язык, ротоглотка, гортаноглотка и гортань. В последние годы в Республике Беларусь отмечается рост заболеваемости раком полости рта, языка и глотки, который в 2017 г. занял 5-е место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения. По приросту онкозаболеваемости населения Беларуси за 10 лет (2008–2017) рак полости рта, языка и глотки вышел на 2-е место после рака предстательной железы, увеличившись на 56,6%. Заболеваемость раком гортани за этот период выросла не так значительно [2]. В отличие от ситуации в нашей стране в США за последние 10 лет количество новых случаев рака полости рта и глотки ежегодно снижается в среднем на 0,6% в год. С 1975 по 2001 г. встречаемость рака гортаноглотки снизилась на 35%, что объясняется в первую очередь уменьшением доли курящих лиц среди населения [1].

Несмотря на то что эта локализация рака является визуальной, при установлении диагноза в преобладающем большинстве случаев выявляют местнораспространенные формы (III и IV стадии) – около 75% рака полости рта, языка и глотки и около 50% рака гортани. Выживаемость пациентов с такими стадиями очень низкая. Так, в 2017 г. 5-летняя кумулятивная скорректированная выживаемость пациентов мужского пола с раком полости рта, языка и глотки III и IV стадий составила соответственно 22,9 и 14,1%, а пациентов с раком гортани – соответственно 35,4 и 17,1%. Если в структуре смертности от злокачественных новообразований всего населения Республики Беларусь в 2017 г. рак полости рта, языка и глотки занимал 5-е место, то в структуре смертности трудоспособного населения он вышел на 2-е место (9,7%) после рака легкого, обогнав рак желудка, толстой кишки и молочной железы [2].

Установленным и общепризнанным остается и тот факт, что во всем мире показатели выживаемости пациентов с раком полости рта и глотки улучшились незначительно. По данным SEER 18 за 2007–2013 гг., в США 5-летняя выживаемость пациентов с раком полости рта и глотки всех стадий составила 64,5%. В зависимости от распространенности опухолевого процесса показатели выживаемости существенно отличаются. Так, при локализованных формах рака полости рта и глотки 5-летняя выживаемость составила 83,7%, при наличии регионарных метастазов – 64,2%, при наличии отдаленных метастазов – 38,5% (SEER 18, 2010–2014 гг., независимо от расы и пола). Однако показатели смертности остаются стабильными в течение 2005–2014 гг. По оценкам SEER, в 2017 г. в США около 9700 человек умерло от этой патологии (2,5 на 100 000 населения), что составило 1,6% смертей всех локализаций злокачественных новообразований [1]. Низкими остаются показатели выживаемости пациентов и в нашей стране. Даже при I–II стадиях 5-летняя скорректированная выживаемость (оба пола) в 2017 г. составила 54,1%, а при III–IV стадиях – соответственно 32,4 и 15,4% [2].

Немного лучшие показатели заболеваемости и выживаемости наблюдаются у пациентов, страдающих раком гортани. Так, заболеваемость раком гортани в 2017 г. зафиксирована в пределах 6,6 на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель). На протяжении долгого времени III и IV стадии устанавливаются примерно в 50% случаев. Серьезных изменений в динамике заболеваемости раком гортани в последнее десятилетие не наблюдается. Однако смертность (грубый интенсивный показатель) снизилась в 2008–2017 гг. с 3,5 до 2,8 на 100 000 населения [2].

1.2. Этиология и факторы риска развития рака

Рак полости рта и глотки тесно связан с канцерогенными факторами окружающей среды, образом жизни, а также факторами внутренней среды человека. Его можно рассматривать как системный дисбаланс организма, имеющего не только «опухолевое поле» в определенном месте со своими молекулярно-генетическими изменениями, но и местное повреждение иммунной системы, а также снижение иммунной защиты организма и функции важных органов, особенно печени.

Курение и жевание табака, наса (смесь табака, золы, извести, растительных масел). Табак является ведущей причиной преждевременной смерти во всем мире. По оценкам ВОЗ, в 2000 г. от болезней, связанных с табаком, умерло 4,9 млн человек, и к 2020 г. ожидается, что этот показатель возрастет до 10 млн смертей в год [46].

Табак, независимо от вида его употребления (курение или жевание), является основным фактором риска развития рака полости рта и глотки и других злокачественных новообразований верхнего аэродигестивного тракта.

Табачный дым содержит более 70 канцерогенных продуктов горения, в частности полициклические ароматические углеводороды, ароматические амины, нитрозосоединения, никотин, смолы и даже некоторые радиоактивные вещества (свинец, радий, мышьяк, полоний). Риск заболеть раком верхнего аэродигестивного тракта в 10 раз выше у курильщиков, чем у некурящих людей. А с увеличением интенсивности и стажа курения, началом курения в более молодом возрасте этот риск возрастает еще больше.

Несмотря на то что наиболее распространенными табачными изделиями для курения являются обычные сигареты, приобретают популярность другие виды табачных изделий (биди, кретеки и кальян), зачастую благодаря ошибочному представлению, что они менее опасны для здоровья. Однако биди – маленькие сделанные вручную сигаретки, которые обычно курят в Индии и других странах Юго-Восточной Азии, – содержат в 3 раза больше окиси углерода и никотина и в 5 раз больше смолы, чем обычные сигареты. Поэтому курение табака в любой форме служит причиной до 90% всех случаев рака легких, полости рта и глотки, а также является существенным фактором риска в отношении инсультов, сердечных приступов и других сердечно-сосудистых нарушений со смертельным исходом [47].

При жевании табака или закладывании за губу и щеку наса происходит постоянный непосредственный контакт его канцерогенных веществ (по меньшей мере установленных 28 канцерогенов) со слизистой оболочкой, приводящий со временем к развитию новообразований.

Международный консорциум по эпидемиологии рака ОГШ пришел к выводу, что прекращение курения в течение 1–4 лет снижает риск развития рака ОГШ (относительный риск ОР = 0,7) по срав-

нению с продолжающими курить лицами, но только через 20 лет после этого. Крайне важно прекратить курение после лечения рака головы и шеи, поскольку продолжение курения увеличивает риск возникновения второго рака, связанного с табаком, в 4 раза.

Алкоголь. Чрезмерное употребление алкоголя является доказанным фактором риска развития рака головы и шеи. Этот риск ниже риска, связанного с употреблением табака, но повышается с увеличением количества выпиваемого спиртного.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), обеспокоенная воздействием алкоголя на здоровье населения стран Европы, недавно опубликовала доклад о злоупотреблении алкоголем в этих странах и мерах по минимизации риска [48]. По данным ВОЗ, алкоголь является причиной около 4% смертей от рака – преимущественно рака молочной железы у женщин и рака верхнего аэродигестивного тракта у мужчин. Увеличение частоты развития рака полости рта у молодых людей в Великобритании было связано, по крайней мере частично, с увеличением количества употребляемого алкоголя.

В организме этанол окисляется алкогольдегидрогеназой до канцерогена ацетальдегида. Также этанол содержит ароматические канцерогенные соединения. N-нитрозодиметиламин присутствует в некоторых видах пива и виски. Полициклические ароматические углеводороды встречаются во многих брендах виски.

Этиловый спирт может способствовать онкогенезу, повреждая фосфолипиды клеточных мембран и повышая их проницаемость, способствуя тем самым проникновению канцерогенов табака через слизистую оболочку полости рта. Также он подавляет механизмы восстановления нарушений ДНК. Этиловый спирт является гепатотоксичным, что приводит к снижению эффективности ферментных систем и недостаточной детоксикации канцерогенов, попадающих в организм.

При употреблении табака и алкоголя риск развития рака полости рта и глотки больше, чем простое сложение эффектов от этих двух факторов. Доказано, что у людей, которые много курят и пьют, риск заболеть раком этой локализации в 35 раз выше.

Прекращение употребления алкоголя приводит к снижению риска возникновения рака ОГШ только через 20 лет.

Жевание бетеля и орехов ареки. Бетельная жевательная смесь обычно содержит листья бетеля, орех ареки и известь. В состав этих

смесей могут входить табак и другие вещества или специи в соответствии с местными предпочтениями.

Листья бетеля имеют высокую концентрацию фенольных соединений, являющихся слабыми канцерогенами. Наиболее опасным является орех ареки, содержащий по меньшей мере 6 родственных алкалоидов, из которых 4 (arecoline, arecaidine, guvacine и guacoline) при жевании (особенно в кислой среде и при плохой гигиене полости рта) переходят в производные нитрозаминов, обладающие сильным канцерогенным действием. Установленными канцерогенами являются также афлатоксины, содержащиеся в 40% орехов ареки.

По данным IARC, жевание бетельных смесей с орехом ареки, обладающих сильной канцерогенной активностью, способствует развитию не только рака полости рта и ротоглотки, но и рака пищевода, печени и желчных путей, легких и тела матки [49, 50]. Кроме того, использование этих смесей вызывает выраженные системные побочные эффекты. К ним относятся психологические и поведенческие нарушения, нейротоксичность, сердечные аритмии и повышенный риск инфаркта миокарда, гиперлипидемии, метаболический синдром, гипотиреоз и бесплодие.

Традиционно орех ареки употребляет коренное население Индии, Шри-Ланка, Бангладеш, Мьянмы, Тайвань и жители многочисленных островов в южной части Тихого океана. Он также популярен в некоторых частях Таиланда, Индонезии, Малайзии, Камбоджи, Вьетнама, Филиппин, Лаоса и Китая. Орех ареки используется в качестве жевательного вещества примерно 600 млн человек во всем мире, что, по международным оценкам, составляет 10–20% населения земного шара [49].

Вирусная инфекция. В настоящее время имеются веские доказательства того, что папилломавирусная инфекция вызывает рак ротоглотки у молодых людей. За счет этого уменьшается доля случаев его развития, связанная с употреблением табака. В период между 1988 и 2004 гг. заболеваемость ВПЧ-отрицательным плоскоклеточным раком ротоглотки снижалась наряду с уменьшением числа курящих, а ВПЧ-ассоциированный рак ротоглотки увеличился почти на 7,5% в год, примерно с 16% общего числа рака этой локализации в начале 1980-х гг. до 70% в настоящее время [51]. Сообщается о значительном увеличении заболеваемости раком

языка и миндаины среди 20–40-летних жителей США (1973–2001), а также у молодых мужчин в Шотландии (1980-е – 1990-е гг.) [52–54]. В Германии, Чехословакии и Венгрии наблюдается почти 10-кратный рост смертности от рака полости рта у мужчин в возрасте 35–44 лет в течение одного поколения.

Основным биологическим канцерогеном для рака этой локализации является ВПЧ-16 [55]. В 90% наблюдений всех ВПЧ-положительных случаев рака ротоглотки присутствует ВПЧ-16, а в остальных 10% – другие типы высокого риска (18, 31, 33, 35, 39, 66-й). Различные типы ВПЧ также обнаружены в плоскоклеточных опухолях других локализаций ОГС, например в носоглотке, глотке, полости рта и гортани [56]. Также существует мнение, что некоторые типы вируса герпеса, например ВГЧ-1 (вирус простого герпеса) или ВГЧ-8 (вирус герпеса саркомы Капоши), могут выступать как агенты hit and run, вызывая перерождение нормальных клеток в опухолевые.

Лица с наличием ВПЧ-16 подвержены 15-кратному увеличению риска развития рака по сравнению с лицами без этого вируса. Вакцинация против ВПЧ-16 и ВПЧ-18 предотвращает более 90% случаев ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки в течение четырех последующих лет [47].

Считается, что в ближайшие годы будет продолжаться значительное увеличение заболеваемости ВПЧ-положительным раком ротоглотки, что связывают в основном с изменением форм половых отношений.

Однако ассоциация с ВПЧ является благоприятным прогностическим фактором. Учитывая хорошие показатели выживаемости этой группы лиц по сравнению с пациентами с плоскоклеточным ВПЧ-отрицательным раком, в последние годы в клинических исследованиях начали применять деинтенсификацию лечебных подходов, в том числе деэскалацию дозы излучения при ЛТ или ХЛТ [57, 58].

Механические повреждения. Плохо подогнанный или некачественно изготовленный протез, неудовлетворительное состояние зубов (кариес, зубной камень), аномалии прикуса или неправильное положение отдельных зубов приводят к постоянной травме слизистой оболочки в ротовой полости, что также является независимым фактором риска. Существует прямая связь между плохим

периодонтальным статусом и возникновением плоскоклеточного рака полости рта [31].

Постоянное употребление горячей пищи или напитков приводит к хроническим термическим ожогам, на фоне которых развивается рак.

Гашеная известь (гидроксид кальция), присутствующая в жевательных смесях, также вызывает механические повреждения вплоть до эрозий слизистой оболочки полости рта.

Профессиональные вредности и химические раздражители. В процессе производства человек может сталкиваться с продуктами перегонки нефти, солями тяжелых металлов, формальдегидом, никелем, асбестом и многими другими химическими веществами. С химическими канцерогенами человек контактирует также в быту. Это могут быть пряности и специи, кислоты и щелочи, высококонцентрированные растворы спирта, а также компоненты табачного дыма и химические соединения жевательного табака.

Диета и плохое питание. Плохое питание является значительным фактором риска для всех локализаций рака головы и шеи и по степени канцерогенной опасности уступает только табаку. Исследование в Швейцарии показало, что богатая разнообразными овощами и фруктами диета снижает риск возникновения рака гортани и гортаноглотки [32]. Классическая средиземноморская диета обладает сильным защитным действием, увеличивая продолжительность жизни и снижая риск не только сердечно-сосудистых, но и других заболеваний, включая онкологическую патологию [33]. В то же время низкий уровень потребления фруктов и овощей и высокий уровень потребления мяса наряду со злоупотреблением табаком и алкоголем вызывают более чем 20-кратный риск развития рака полости рта и глотки [34].

Витамин А и связанные с ним каротиноиды (в частности, бета-каротин), витамины С, Е и группы В, фолиевая кислота, флавоноиды и селен препятствуют развитию большинства эпителиальных форм рака и предопухолевых заболеваний. Большая часть такого эффекта связана с антиоксидантной активностью этих веществ. Так, в популяционном исследовании «случай-контроль» в Японии уровни ликопина и бета-каротина в сыворотке крови были значительно ниже у пациентов с лейкоплакией [59]. Кроме того, в крупном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом ис-

следовании в Керале (Индия) у 1/3 испытуемых наблюдали регрессию лейкоплакии полости рта после 12-месячного приема бета-каротина [60].

В настоящее время отмечается интерес к защитным эффектам чая, особенно зеленого, который содержит большое количество полифенолов [35]. Это мощные антиоксиданты, способные противодействовать возникновению и дальнейшему развитию рака.

Микроорганизмы. Более века тому назад микроорганизмы были признаны этиологическим фактором развития лейкоплакии и рака полости рта. И если раньше чаще встречались сифилитические и туберкулезные поражения слизистой оболочки как предопухолевые заболевания, то теперь наличие дрожжеподобных грибов рода *Candida* более тесно связано с повышенным риском злокачественной трансформации [36]. Для описания таких повреждений используются термины «кандидозная лейкоплакия» и «гиперпластический кандидоз».

Относительно недавно начали изучать роль бактерий в этиологии рака верхнего аэродигестивного тракта. Было доказано, что бактериальная флора у людей с плохой гигиеной полости рта приводит к эндогенному образованию нитритов из нитратов [37]. Как и в случае превращения этанола в ацетальдегид бактериальными ферментами, микроорганизмы могут способствовать канцерогенезу или прогрессированию новообразования путем индукции провоспалительных цитокинов и других воспалительных медиаторов.

Развитие первично-множественных злокачественных опухолей. Вторые первичные опухоли в области верхнего аэродигестивного тракта и легких у пациентов с раком ОГШ встречаются примерно в 25% случаев. В первую очередь это связано с имеющимися факторами риска – длительным действием канцерогенов, снижением иммунной защиты организма и негативным влиянием неправильного образа жизни, а также влиянием проведенного специального лечения первой опухоли в этой области, так как ЛТ может вызвать развитие радиоиндуцируемого рака в поле облучения.

Курение и употребление алкоголя после лечения тесно связаны с развитием второй первичной опухоли. Риск возникновения второго первичного новообразования у пациентов, пролеченных по поводу плоскоклеточного рака головы и шеи, ассоциированного

с ВПЧ, значительно меньше, чем при раке, связанном с табаком и алкоголем.

Развитие первично-множественных опухолей этой зоны можно объяснить мультифокальным канцерогенезом в «опухоловом поле». Концепция «опухолового поля», описанная Д.П. Слотером (D.P. Slaughter) в 1953 г., утверждает, что опухоли развиваются в нескольких очагах одной области, хронически подверженной действию канцерогенов. Это подтверждается молекулярными исследованиями, которые обнаруживают генетические изменения в гистологически нормальной ткани у лиц с высоким риском развития рака [61].

1.3. Предопухоловые заболевания

Термин «предраковые заболевания», или «предрак», впервые применил профессор В. Дюбрей (W. Dubreuilh) в 1896 г. на международном конгрессе врачей-дерматологов в Лондоне. Причинами развития предраковых состояний являются канцерогенные факторы, описанные выше. Термин «предрак» был официально принят ВОЗ в 1965 г., а в 1978 г. Комитет по профилактике рака подчеркнул необходимость постоянного совершенствования и углубления представлений о предраковых поражениях и состояниях [62].

Все предраковые заболевания решено подразделять на облигатный и факультативный предрак.

Облигатный предрак. Облигатный предрак обусловлен, как правило, врожденными или генетическими факторами и практически всегда перерождается в злокачественную опухоль. К нему относятся болезнь Боуэна и эритроплакия Кейра.

Болезнь Боуэна (плоскоклеточный рак *in situ*, внутриэпидермальный рак) появляется чаще на слизистой оболочке мягкого нёба, языка, язычка и нёбных дужек в виде эритем, папул и эрозий у пожилых людей, при длительном воздействии химических веществ или хронической механической травме, а также при наличии ВПЧ, особенно 16-го типа (могут встречаться 18, 34 и 35-й типы). Вначале очаги поражения проявляются небольшим красноватым пятном или незначительно инфильтрированной бляшкой округлой, овальной или неправильной формы с резко ограниченными и неровны-

ми краями. Пятнисто-узелковые поражения имеют выраженную пигментацию, влажную гладкую или бархатистую поверхность с мелкими сосочковыми разрастаниями или папилломатозный вид (рис. 1, см. цв. вкл.).

Как правило, постепенно несколько небольших по размеру поражений сливаются в один очаг. Это может сопровождаться зудом, незначительным шелушением, а иногда и кровоточивостью. При длительном течении выявляется легкая атрофия слизистой оболочки, и тогда очаг кажется слегка западающим, втянутым. Иногда поверхность очага местами эрозируется.

Эритроплакия (болезнь Кейра, рак *in situ*, внутриэпителиальный рак) – пятно или бляшка мягкой консистенции с бархатистым оттенком ярко-красного или насыщенного вишневого цвета с четкими границами, диаметром до 2 см, сопровождается жжением и сухостью слизистой оболочки в участке поражения (рис. 2, см. цв. вкл.).

При малигнизации эритроплакии появляются глубокие язвы, инфильтраты у основания изъязвлений, ощутимые при пальпации. Затем появляются увеличенные уплотненные и безболезненные регионарные лимфатические узлы. Эритроплакия обычно локализуется на нижнечелюстной переходной складке преддверия рта, на языке, на слизистой оболочке ротоглотки и в области дна полости рта.

Считается, что эритроплакия полости рта является одной из форм болезни Боуэна и гистологически характеризуется как дисплазия эпителия с высокой склонностью к злокачественной трансформации.

Факультативный предрак. Факультативный предрак трансформируется в злокачественную опухоль с вероятностью от 15 до 30%. К нему относятся лейкоплакия, папиллома и папилломатоз, эрозивно-язвенные и гиперкератотические формы красной волчанки и красного плоского лишая, постлучевой стоматит.

Лейкоплакия (белая бляшка) – это хроническое воспаление слизистой оболочки, сопровождающееся значительным ороговением. Проявляется в виде уплотнения или белого пятна (бляшки) с белым налетом. Иногда пациенты отмечают в зоне образования жжение, зуд или чувство стянутости (рис. 3, см. цв. вкл.).

Наиболее опасные для перерождения в рак – веррукозная и эрозивно-язвенная формы лейкоплакии.

Веррукозная лейкоплакия клинически проявляется образованием бородавчатой и бляшковидной форм:

- бородавчатая форма: плотные, бугристые или бородавчатые образования серовато-белого цвета, сильно выделяющиеся и возвышающиеся над слизистой оболочкой на 2–3 мм;

- бляшковидная форма: гладкие, резко очерченные бляшки белого или желтоватого цвета, умеренно возвышающиеся над слизистой оболочкой.

Эрозивная форма образуется при осложнении веррукозной и плоской лейкоплакии. Пациенты часто жалуются на болезненные ощущения во рту, особенно при приеме пищи или при любом внешнем воздействии каких-либо раздражителей. При осмотре выявляются язвы, трещины и эрозии на месте предшествующих форм лейкоплакии.

Термин «лейкоплакия», как и «эритроплакия», не отражает гистологических особенностей поражения и может проявляться от простого гиперкератоза, дисплазии и рака *in situ* до инвазивного рака.

Еще одной разновидностью лейкоплакии является *лейкоплакия курильщиков Таппейнера*, проявляющаяся очагами гиперкератоза в области твердого и мягкого нёба, реже на краях десен. Слизистая оболочка этих зон приобретает характерный бурый или серый оттенок, становится складчатой. В этих зонах происходит закупорка протоков слюнных желез, вследствие чего в эпителии образуются узелковые образования красного цвета. На участках лейкоплакии они выглядят как красные точки. Эта форма заболевания отличается легкой обратимостью патологического процесса при отказе от курения.

Папиллома и папилломатоз. Папиллома – доброкачественная эпителиальная опухоль, состоящая из сосочковых разрастаний соединительной ткани, снаружи покрытых многослойным плоским эпителием. Проявляется в виде разрастания размерами от 1 до 20 мм на ножке или на широком основании в виде полушаровидного узелка. Поверхность опухоли шероховатая (мелкозернистая, бородавчатая, складчатая) или гладкая, имеет белесоватую окраску или цвет слизистой оболочки. При малигнизации папиллома уплотняется, усиливаются процессы ороговения, расширяется и уплот-

няется ножка и основание, появляется болезненность. Излюбленная локализация – слизистая оболочка твердого и мягкого нёба.

Папилломатоз – множественные папилломы слизистой оболочки в виде плотных разрастаний типа цветной капусты с сероватой мелкобугристой поверхностью.

Эрозивно-язвенные и гиперкератотические формы красного плоского лишая. Красный плоский лишай развивается на слизистых оболочках щек (по линии смыкания зубов и в области последних моляров), языка, нёба, десен. Клинически выявляются мелкие, величиной с булавочную головку, округлой или полигональной формы серовато-белые узелки (папулы), которые, сливаясь, образуют нежный сетчатый рисунок (вид кружева или листьев папоротника). Гиперкератотическая форма характеризуется слиянием папул в крупные бляшки, усилением картины гиперкератоза. Бляшки имеют четкие границы, покрыты роговыми массами и значительно возвышаются над непораженной слизистой оболочкой.

Иногда высыпания располагаются на гиперемированной, отечной, кровоточащей слизистой оболочке щек, ретромюлярного пространства, языка. При эрозивно-язвенной форме на фоне типичных для красного плоского лишая элементов появляются эрозии, реже язвы неправильной формы и полигональных очертаний. Эрозии покрыты фибринозным налетом с подлежащими грануляциями, очень болезненны, легко кровоточат. В окружении долго существующих эрозий и язв определяется четкая демаркационная линия с выраженными признаками кератинизации.

Высыпания красного плоского лишая на слизистой оболочке рта обычно не сопровождаются какими-либо ощущениями. Лишь при выраженных экссудативных явлениях возникают жжение и боль. Гистологически гиперкератотическая форма красного плоского лишая выражается гиперкератозом. При эрозивно-язвенной форме определяется картина неспецифического воспалительного процесса.

Эрозивно-язвенные и гиперкератотические формы красной волчанки. Наиболее часто поражения хронической дискоидной красной волчанкой локализуются на слизистой оболочке щек, реже на языке, нёбе, деснах. Клинически проявляются в виде выступающих очагов застойной гиперемии с гиперкератозом с атрофированной центральной частью. Бляшки иногда содержат вкрапления точечных