

The
Bethesda Handbook
of **Clinical**
Oncology
FIFTH EDITION

Клінічна
ОНКОЛОГІЯ:
посібник Бетезди

ПЕРЕКЛАД 5-ГО АНГЛІЙСЬКОГО ВИДАННЯ

Клінічна ОНКОЛОГІЯ: посібник Бетезди

ПЕРЕКЛАД 5-ГО АНГЛІЙСЬКОГО ВИДАННЯ

РЕДАКТОРИ

ДЖЕЙМ АБРАГАМ,
доктор медицини,
член Американської колегії лікарів

Керівник програми дослідження раку грудної залози, Інститут раку Тауссіґа, професор медицини, Медичний коледж Лернера, Клівлендська клініка, м. Клівленд, штат Огайо

ДЖЕЙМС Л. ҐАЛЛІ,
доктор медицини, доктор філософії,
член Американської колегії лікарів

Керівник служби терапевтичної онкології, Центр наукових досліджень раку, Національний інститут раку, Національний інститут здоров'я, м. Бетезда, штат Меріленд; раніше – Медична школа Університету Еморі та Медична школа Університету Лома-Лінди

Науковий редактор
перекладу

Ігор Галайчук,
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри онкології,
променевої діагностики і терапії
та радіаційної медицини
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського

Київ
ВСВ «Медицина»
2021

УДК 616-006
ББК 55.6я73
К49

Видавництво Wolters Kluwer Health не брало участі в перекладі цього видання, а тому не несе жодної відповідальності за неточності чи помилки перекладу.

Це видання є перекладом книги «The Bethesda Handbook of Clinical Oncology» by Jame Abraham and James L. Gulley (editors).

У посібнику наведено точні показання, побічні реакції та схеми вживання ліків, однак вони можуть змінюватися. Читачеві наполегливо рекомендовано ознайомитися з інформацією виробників згаданих лікарських засобів, яка є в інструкції для їх медичного застосування. Автори, редактори, видавці та розповсюджувачі не несуть відповідальності за помилки й пропуски, а також за будь-які наслідки застосування інформації, наведеної в цій праці, і не дають жодних гарантій, прямих чи непрямих, щодо змісту видання. Автори, редактори, видавці та розповсюджувачі не несуть відповідальності за травми та/або шкоду, заподіяну особам чи майну внаслідок використання цього видання.

Copyright © 2000, 2005, 2010, 2014, Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins. Усі права застережено. Цю книгу захищено авторським правом. Жодна частина цієї книги не може бути відтворена чи передана в будь-якій формі або будь-якими засобами, зокрема у вигляді фотокопій або сканованих чи інших електронних копій, або використана будь-якою системою зберігання та пошуку інформації без письмового дозволу власника авторських прав, за винятком коротких цитат у критичних статтях і оглядах. Вищезгадане авторське право не поширюється на матеріали цієї книги, підготовлені окремими особами в межах їхніх посадових обов'язків як державних службовців США.

Опубліковано за угодою з Wolters Kluwer Health Inc., USA.

Над перекладом англійського видання працювали:

Ігор Галайчук, доктор медичних наук, професор; **Анна Крижанівська**, доктор медичних наук, професор; **Володимир Розуменко**, доктор медичних наук, професор; **Олександр Костюк**, доктор медичних наук, професор; **Анна Прохач**, кандидат медичних наук, асистент; **Ірина Дяків**, кандидат медичних наук, асистент; **В'ячеслав Кечеджієв**, аспірант, старший лаборант; **Катерина Марушко**, лікар-анестезіолог

Клінічна онкологія: посібник Бетезди : пер. 5-го англ. вид. / Національний інститут раку, м. Бетезда, США ; за ред. Джейма Абрагама, Джеймса Л. Галлі ; наук. ред. пер. Ігор Галайчук. – К. : ВСВ «Медицина», 2021. – xviii, 926 с.

ISBN 978-617-505-843-5 (укр.)

ISBN 978-1-4963-4418-2 (англ.)

У посібнику висвітлено особливості ведення онкологічних хворих із різною локалізацією пухлин. Видання має практичний характер і призначене для використання лікарями у повсякденній практиці надання кваліфікованої онкологічної допомоги пацієнтам. Докладно описано кожен локалізацію злоякісних пухлин, наведено програми протипухлинного лікування, включно з дозуванням та схемами застосування. Для легкого і швидкого засвоєння поданого матеріалу навчальний посібник ілюстровано численними таблицями, малюнками, наведено алгоритми і чіткі формулювання проблемних питань.

Для онкологів, медсестер, ординаторів і резидентів онкологічних відділень, а також медичних працівників суміжних спеціальностей.

УДК 616-006
ББК 55.6я73

ISBN 978-617-505-843-5 (укр.)
ISBN 978-1-4963-4418-2 (англ.)

Copyright © 2019 Wolters Kluwer.
© ВСВ «Медицина», переклад українською, 2021

Передмова

Книга «Клінічна онкологія: посібник Бетезди» Національного інституту раку (м. Бетезда, США) – це зрозумілий, стислий і вичерпний довідник, що допоможе зайнятому лікареві під час його щоденної взаємодії з пацієнтами. Посібник підготували клініцисти, які працюють в Національному інституті раку, Національному інституті здоров'я, Клівлендській клініці, Онкологічному центрі М.Д. Андерсона Техаського університету, клініці Мейо, а також вчені з інших наукових інституцій. Обмежити обсяг посібника та збільшити акцент на практичній клінічній інформації вдалося за рахунок скорочення матеріалу з етіології, патофізіології та епідеміології. Для полегшення доступу до відповідної інформації замість довгих описів використано більше таблиць, малюнків, алгоритмів і чітких формулювань.

Посібник «Клінічна онкологія: посібник Бетезди» не має на меті замінити вже наявні чудові довідники з онкології, важливі для якнайповнішого розуміння патофізіології, діагностики та лікування як первинних хворих, так і пацієнтів з ускладненим перебігом раку. Сподіваємося, що зручний для читача формат з усебічним оглядом кожної локалізації злоякісних пухлин і програмами протипухлинного лікування, включно з дозуванням та схемами застосування, зробить цю книгу унікальною й корисною для лікарів-онкологів, клінічних ординаторів, інтернів, студентів, сестринського персоналу та фахівців суміжних медичних професій.

Загальна картина онкології суттєво змінювалася з часу публікації першого видання цієї книги понад 16 років тому. У п'ятому виданні ми оновили всі розділи з акцентом на індивідуалізацію лікування хворих із злоякісними пухлинами і додали новий розділ «Клінічна генетика». Оскільки ми видаємо допоміжну книгу для підготовки до підсумкових кваліфікаційних іспитів «Посібник для повторення матеріалу з клінічної онкології», то в цьому виданні вилучено контрольні запитання наприкінці кожного розділу.

Як завжди, щоб удосконалити наше видання, ми прагнули врахувати досягнення в цій галузі та відгуки читачів. Сподіваємося, що для кожного, хто потребує комплексного розгляду проблем онкології, книга «Клінічна онкологія: посібник Бетезди» стане незамінним джерелом інформації.

Джейм Абрагам і Джеймс А. Галлі

Зміст

Автори	vi
Передмова	xiv
Подяка	xv
Зміст	xvi

Глава 1	Пухлини голови та шиї	1
	Нікіл П. Джоші, Девід Аделштейн і Браян Беркі	
Глава 2	Недрібноклітинний рак легень	30
	Кристина Бжезняк, Джулія Черінгал і Аніш Томас	
Глава 3	Дрібноклітинний рак легень	50
	Крістофер Е. Ві та Джеймс П. Стівенсон	
Глава 4	Рак стравоходу	58
	Меган Гріллі та Грегори Д. Ленард	
Глава 5	Рак шлунка	70
	Гірал Парех і Томас Дж. Джордж, мол.	
Глава 6	Рак жовчних шляхів	89
	Давендра П.С. Согал і Алок А. Корана	
Глава 7	Первинний рак печінки	100
	Бассам Естфан і Алок А. Корана	
Глава 8	Гастроінтестинальні стромальні пухлини	108
	Дейл Р. Шепард і Алок А. Корана	
Глава 9	Колоректальний рак	114
	Джейсон С. Старр і Томас Дж. Джордж, мол.	
Глава 10	Рак підшлункової залози	137
	Анант К. Арджунан і Джеймс Дж. Лі	
Глава 11	Рак відхідникового каналу	146
	Чаоюань Куанг і Джеймс Дж. Лі	
Глава 12	Рак грудної залози	159
	Меган Круз, Летисія Варелла, Стефані Валенте, Полетт Лебда, Ендрю Вассілі і Джейм Абрагам	
Глава 13	Нирковоклітинний рак	204
	Рамапрасад Шринівасан, Азам Гафур і Інгер Л. Роснер	
Глава 14	Рак передміхурової залози	223
	Раві А. Мадан і Вільям Л. Дагут	
Глава 15	Рак сечового міхура	243
	Андреа Б. Аполо, Піюш К. Агарвал і Вільям Л. Дагут	

Глава 16	Рак яєчка	257
	Кевін Р. Райс, Мішель А. Оджемуїва і Раві А. Мадан	
Глава 17	Рак яєчника	277
	Чон-Мін Лі та Еліза С. Кон	
Глава 18	Рак ендометрія	290
	Крістен Р. Зелігз і Кристина М. Аннунціата	
Глава 19	Рак шийки матки	301
	Сара М. Темкін і Чарльз Кунос	
Глава 20	Рак вульви	314
	Крістен Р. Зелігз і Кристина М. Аннунціата	
Глава 21	Саркоми і злоякісні пухлини кісток	321
	Дейл Р. Шепард	
Глава 22	Рак шкіри і меланома	330
	Упендра П. Гегде і Санджів С. Агарвала	
Глава 23	Гострий лейкоз	361
	Аарон Т. Гердс і Мікаель А. Секерес	
Глава 24	Хронічні лімфоїдні лейкомії	379
	Ніл Триведі та Чайтра Уджані	
Глава 25	Хронічний мієлоїдний лейкоз	389
	Самер А. Сроур і Музаффар Х. Казилбаш	
Глава 26	Хронічні мієлопроліферативні новоутворення	399
	Йоген Саунтарараджа	
Глава 27	Множинна мієлома	408
	Арджун Лакшман і Шаджі К. Кумар	
Глава 28	Негоджкінські лімфоми	438
	Крістофер Мелані та Марк Рошевський	
Глава 29	Лімфома Годжкіна	462
	Роберт Дін і Метт Калайсіо	
Глава 30	Трансплантація кровотвірних клітин	475
	Абрагам С. Канате, Майкл Крейг і Мегді Гамадані	
Глава 31	Рак без визначеного первинного вогнища	490
	Ф. Антоні Греко	
Глава 32	Пухлини центральної нервової системи	500
	Емануела Молінарі та Марк Р. Гілберт	
Глава 33	Ендокринні пухлини	527
	Джайдіра Дель Ріверо і Анн В. Грамза	
Глава 34	Гемопоетичні фактори росту	549
	Філіп М. Арлен і Андреас Нітгаммер	
Глава 35	Інфекційні ускладнення в онкології	560
	Лека Міккілінені та Хуан С. Геа-Банаклоче	
Глава 36	Невідкладні стани в онкології та паранеопластичні синдроми	594
	Міна Садапс і Джеймс П. Стівенсон	

Глава 37	Психофармакологічне лікування онкохворих	610
	Дональд Розенштейн, Меріленд Пао, Шеріл Б. Фляйш і Деніел Е. Елсвік	
Глава 38	Профілактика і лікування блювання	621
	Девід Р. Колер	
Глава 39	Харчування	661
	Марні Грант Доббін	
Глава 40	Біль і паліативна допомога	674
	Кристина Тейф, Жан-Поль Пінзон і Анн Бергер	
Глава 41	Катетеризація центральних вен	680
	Пітер А. Змієвський і Ганна В. Газард-Дженкінз	
Глава 42	Хірургічні маніпуляції в медичній онкології	691
	Керрі Раян і Джордж Картер	
Глава 43	Основні принципи радіаційної онкології	701
	Чираг Шах, Нікіл П. Джоші та Бінду Маньям	
Глава 44	Клінічна генетика	708
	Голлі Джейн Педерсон і Бренді Гілд	
Глава 45	Базові принципи імунонкології	724
	Джейсон М. Редман, Джуліус Штраус і Раві А. Мадан	
Глава 46	Протипухлинні лікарські засоби	740
	Ерін Ф. Дамері та Томас Е. Г'юз	
	Додаток. Шкали функціонального статусу пацієнтів	921
	Показчик	922

Пухлини голови та шиї 1

Нікіл П. Джоші, Девід Аделштейн і Браян Беркі

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ

Серед злоякісних пухлин голови та шиї переважним гістологічним варіантом є плоскоклітинний рак. У світі діагностують щорічно понад 500 тис. випадків плоскоклітинного раку голови та шиї (ПКРГШ). У Сполучених Штатах Америки – від 40 тис. до 60 тис. випадків ПКРГШ, що становить близько 3–5 % від усіх уперше виявлених онкохворих та 2 % загальної смертності від злоякісних пухлин. Більшість пацієнтів віком понад 50 років. Захворюваність зростає з віком, при цьому співвідношення між чоловіками і жінками становить від 2 : 1 до 5 : 1. В осіб негроїдної раси стандартизований показник захворюваності вищий, а виживаність є нижчою, порівняно з білошкірим населенням. Смертність від ПКРГШ почала повільно знижуватися з 1975 р., а за останнє десятиріччя зниження стало більш вираженим. Рак ротоглотки, асоційований з вірусом папіломи людини (ВПА), є різновидом пухлин голови та шиї, захворюваність на який підвищується, однак незважаючи на це, має сприятливіший прогноз, що пов'язано з кращою відповіддю на лікування пухлини. У США серед пухлин голови та шиї найчастіше діагностують рак ротової порожнини, глотки, гортані та гортаноглотки. Злоякісні пухлини носової порожнини, щок, приносних пазух, слинних залоз, а також саркоми, лімфоми, меланоми ділянки голови та шиї трапляються рідше. Цей розділ обмежений інформацією про найпоширеніші пухлини голови та шиї, а саме: плоскоклітинний рак та пов'язані з ним гістологічні підтипи. У цьому розділі не обговорюються лімфоми, саркоми та злоякісні новоутворення шкіри.

Найпоширенішими факторами ризику є тютюнокуріння і зловживання алкоголем. Вживання алкогольних напоїв у великих дозах підвищує ризик розвитку плоскоклітинного раку в 2–6 разів, а тютюнокуріння у 5–25 разів залежно від статі, раси та «пачко-років». Обидва фактори разом підвищують ризик захворюваності у 15–40 разів. Окрім того, нікотинова гумка та нюхання тютюну (снаф) асоційовані з розвитком раку ротової порожнини. Тримання за щокую «бездимного» тютюну (снафу), або жування листків бетеля з/без тютюну, або вживання гашеного вапна (набуло поширення у багатьох країнах Азії та деяких країнах Африки) пов'язане з передраковими ураженнями та з плоскоклітинним раком ротової порожнини. До розвитку раку ротової порожнини призводять також хронічна травма зубними протезами унаслідок неправильного їх встановлення, загострені зуби або запальні процеси, наприклад плоский лишай ротової порожнини.

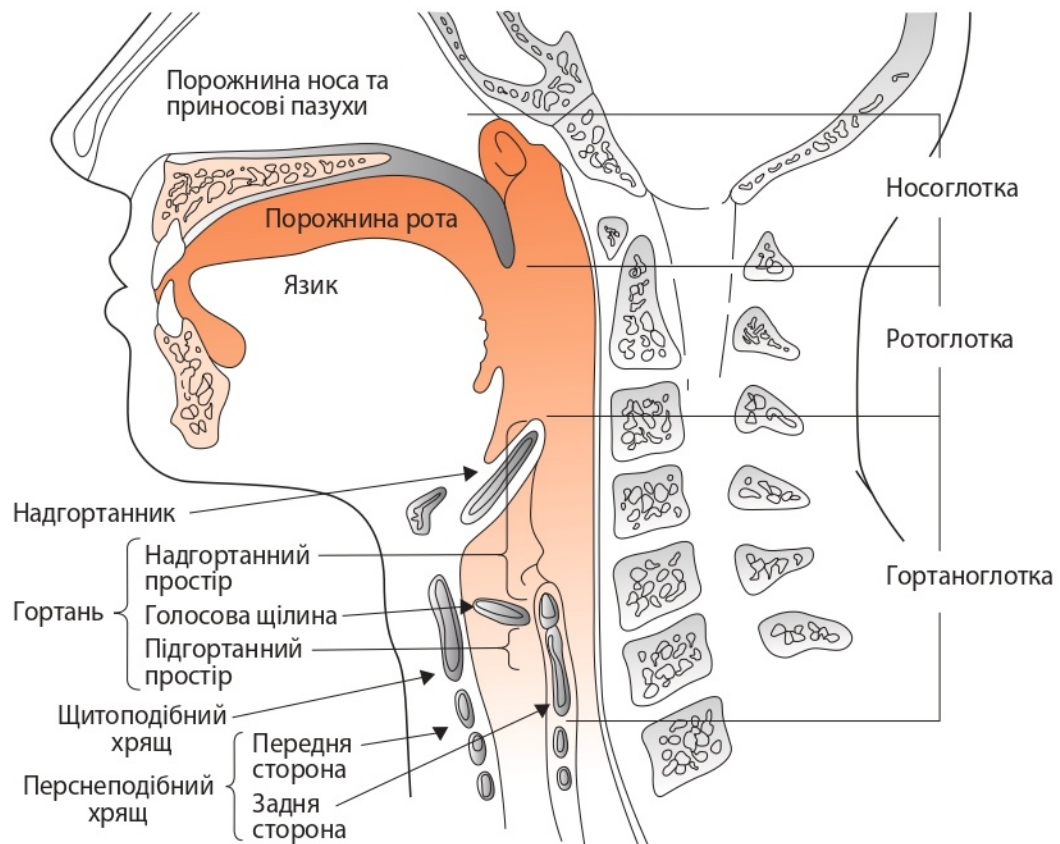
У хворих на рак голови та шиї описані так звані «поля канцеризації» – мультифокальна патологія слизової оболонки. За наявності в анамнезі злоякісної пухлини, асоційованої із вживанням тютюну, ризик розвитку вторинного раку цієї ділянки або розвитку раку легені чи стравоходу підвищується на 2–6 % щорічно. Найвищий ризик розвитку раку відзначають в осіб, які продовжують курити. Повторне виникнення раку значно підвищує ризик смертності серед уже пролікованих пацієнтів з онкопатологією голови та шиї.

Вірус Епштейна–Барр (ВЕБ) виявляють майже при всіх видах некератозного (незроговілого) і недиференційованого назофарингеального раку у Північній Америці, але значно менше він наявний при кератиноутворювальних (зроговілих) плоскоклітинних пухлинах. Інфікування ВПА асоційоване з розвитком раку ротоглотки у 70 % випадків (основа язика та мигдалики) та з деякими

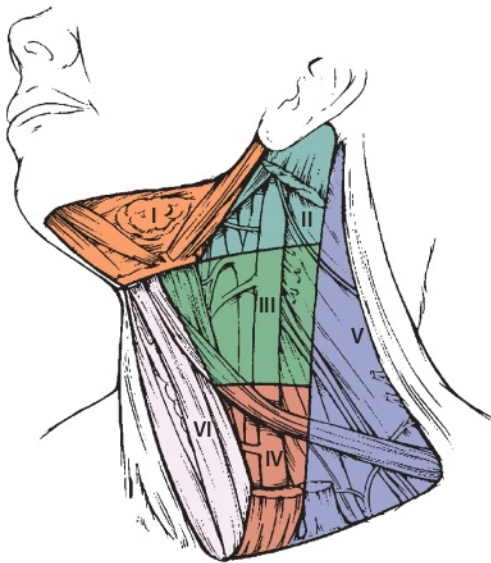
видами плоскоклітинного раку носоглотки. Захворюваність на ВПЛ-асоційований рак ротоглотки зростає в певних країнах, окрім того, наявність ВПЛ більш характерна для раку серед осіб, які не вживають тютюну. Такі порушення репарації дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), як анемія Фанконі та вроджений дискератоз, так само як і трансплантація органів з імуносупресією, також асоційовані з підвищеним ризиком розвитку плоскоклітинного раку голови та шиї.

АНАТОМІЯ ТА ПАТОЛОГІЧНА АНАТОМІЯ

На мал. 1.1 представлено спрощене зображення екстракраніальної анатомії голови та шиї. Ділянку верхнього дихально-травного шляху поділяють на ніс та приносіві пазухи; носоглотку; ротову порожнину (губи, ясна, щоки, дно ротової порожнини, тверде піднебіння, передній відділ язика до жолобоподібних сосочків); ротоглотку (м'яке піднебіння, мигдалики, основа язика і язикові мигдалики та стінка глотки між піднебінням і долинкою (vallecula)); гортаноглотку (задня стінка глотки між долинкою та входом до стравоходу, грушоподібні пазухи, післяперснеподібний простір) та гортань (вестибулярний відділ, голосові зв'язки, підзв'язковий відділ). Вестибулярний (або надзв'язковий) відділ складається із надгортанника, черпакувато-надгортанних складок, несправжніх голосових складок та шлуночків. Відділ голосових зв'язок складається зі справжніх



МАЛЮНОК 1.1 Сагітальний зріз верхнього дихально-травного шляху. (Взято з Oatis CA Kinesiology: The Mechanics and Pathomechanics of Human Movement. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.)



МАЛЮНОК 1.2 Схематичне зображення ший, на якому представлено рівні лімфатичного відтоку. Рівень I – піднижньощелепні лімфатичні вузли; рівень II – верхні яремні лімфатичні вузли; рівень III – середні яремні лімфатичні вузли; рівень IV – нижні яремні лімфатичні вузли; рівень V – лімфатичні вузли заднього трикутника ший; рівень VI – трахеоезофагальні лімфатичні вузли; рівень VII – лімфатичні вузли верхнього середостіння (не представлені). (Взято з Robbins KT, Samant S, Ronen O. Neck dissection. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ et al., eds. Cumming's Otolaryngology Head and Neck Surgery. 5th ed. Copyright Elsevier, 2010. Дозвіл на використання отримано.)

голосових складок, передньої та задньої стулок (комісур). Підв'язковий відділ поширюється від голосової щілини до рівня перстнеподібного хряща і входу в трахею.

Розуміння лімфовідтоку ший допомагає визначити локалізацію первинної пухлини, особливо коли лімфатичний вузол, що пальпується, є єдиним проявом хвороби, а також допомагає у визначенні стадії захворювання згідно з принципами метастатичного поширення, що в свою чергу дозволяє хірургу або променевою терапевту планувати відповідне лікування як первинної пухлини, так і зони метастатичного ураження. Зони лімфатичного дренивання на ший поділяють на кілька рівнів (мал. 1.2): I рівень включає лімфатичні вузли підборіддя та піднижньощелепні лімфатичні вузли, які найчастіше залучаються до патологічного процесу, якщо первинна пухлина розміщена в ротовій, носовій порожнині, на нижній губі або в піднижньощелепній слинній залозі. II рівень – це група верхніх яремних лімфатичних вузлів, розміщених від основи черепа до під'язикової кістки, і є найчастішим місцем метастазування пухлин носо- та ротоглотки. III рівень – це середні яремні лімфатичні вузли між під'язиковою кісткою та нижнім краєм перстнеподібного хряща і IV рівень – це нижні яремні лімфатичні вузли між перстнеподібним хрящем та ключицею, які зазвичай є місцем метастазування пухлин гортаноглотки, гортані, або ділянок, що розміщені вище. V рівень – це задній трикутник, що містить шийні лімфатичні вузли вздовж XI черепно-мозкового нерва; у ньому часто виявляють метастази одночасно із ураженням II рівня, при раку носо- та ротоглотки. VI рівень містить лімфатичні вузли передньої частини ший від під'язикової кістки до яремної вирізки груднини в ділянці, обмеженій з боків футлярами сонних артерій. Сюди метастазують пухлини гортані та щитоподібної залози. VII рівень – це ділянка верхнього середостіння, яка є передвісником віддаленого метастатичного ураження, за винятком пухлин щитоподібної залози.

СИМПТОМИ, ДІАГНОСТИКА, ВИЗНАЧЕННЯ СТАДІЇ

Найпоширенішими проявами пухлин голови та ший є біль та/або пухлиноподібне утворення, залучення до процесу прилеглих структур, нервів або регіонарних лімфатичних вузлів (табл. 1.1). Ця симптоматика є спільною для всіх пухлин голови та ший. Якщо один з вищенаведених симптомів турбує дорослого пацієнта протягом 2 тиж. і більше, то необхідно звернутися до оториноларинголога. Затримка з діагностикою є звичайним явищем, зазвичай через зволікання пацієнта,

ТАБЛИЦЯ 1.1 Найчастіші симптоми злоякісних пухлин голови та шиї

Безболісне новоутворення в ділянці шиї
 Біль під час ковтання
 Дисфагія
 Охриплість голосу
 Кровохаркання
 Тризм
 Біль у ділянці зовнішнього слухового ходу
 Отит середнього вуха
 Випадіння зубів
 Хронічна травма зубними протезами
 Симптоми ураження черепних нервів
 Виразки ротової порожнини, що не загоюються
 Носові кровотечі

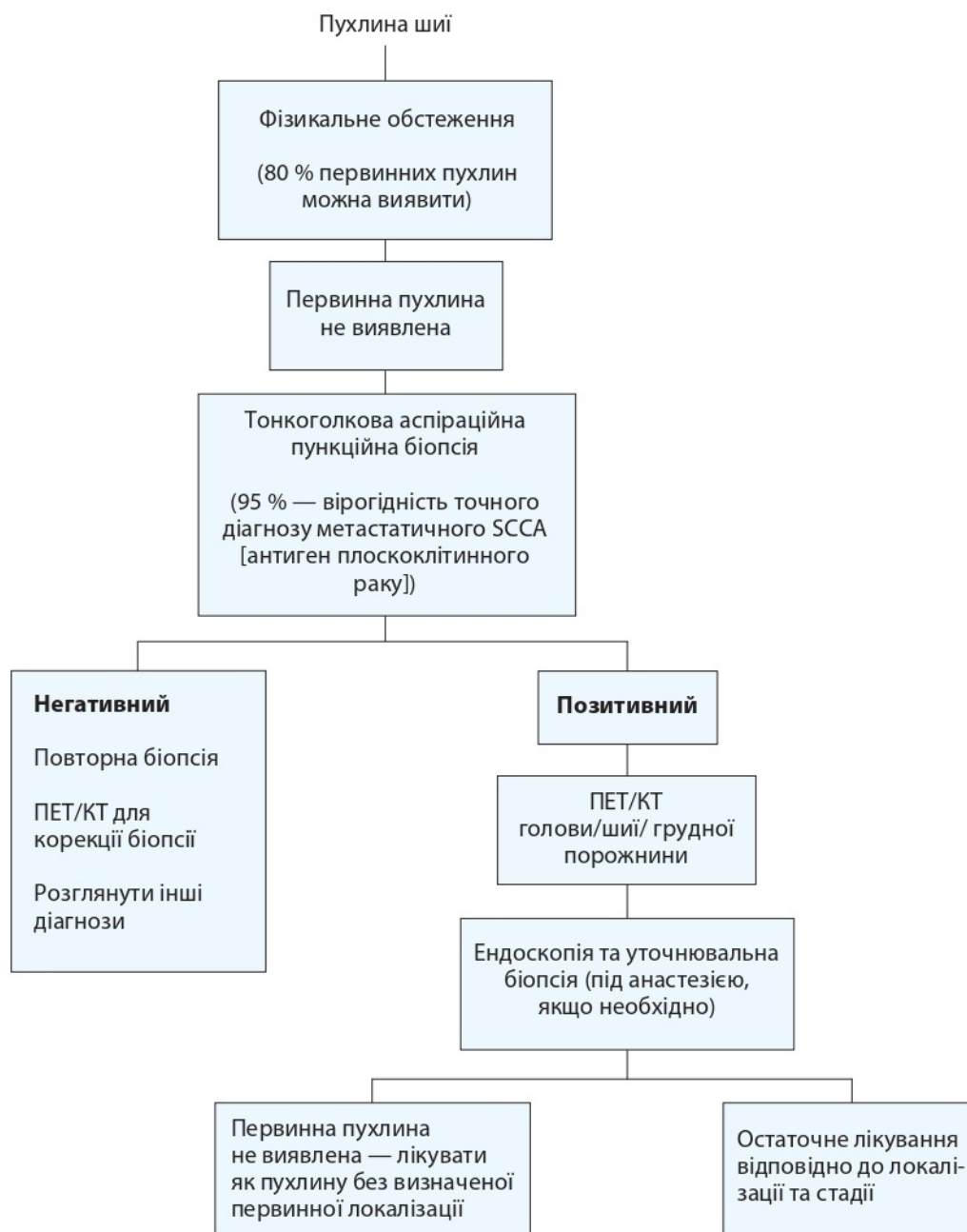
повторні курси антибіотикотерапії отиту середнього вуха або ангіни або невиконання візитів спостереження. Стійка наявність симптоматики або нерухомої пухлини в ділянці шиї найбільш вірогідно свідчить про злоякісну природу захворювання і може вказувати на плоскоклітинний рак (мал. 1.3). Рак носоглотки та ротоглотки найчастіше маніфестує появою пухлинного утворення на шиї в ділянці верхніх яремних лімфатичних вузлів і/або в задньому шийному трикутнику. У разі поширеного процесу можуть уражатися черепно-мозкові нерви. Рак гортаноглотки або гортані зазвичай проявляється такими симптомами, як охриплість голосу, біль під час ковтання, дисфагія та кровохаркання. Віддалені метастази, як правило, відсутні на момент діагностики, проте вони можуть бути прихованими у хворих на рак носоглотки, ротоглотки, гортаноглотки. Здебільшого віддалені метастази виявляють у легенях і кістках, менше уражаються центральна нервова система та печінка.

Анамнез захворювання включає:

1. Симптоми, що перераховані в табл. 1.1 та вище в тексті.
2. Наявність тютюнової залежності («пачко-роки»; кількість спожитого жувального тютюну; тривалість цієї звички; позбавився пацієнт від звички чи продовжує вживати).
3. Вживання алкоголю: кількість випитого за день, тривалість вживання алкоголю.
4. Інші фактори ризику (жування бетеля, хронічне подразнення зубами, плоский лишай ротової порожнини, субмукозний фіброз ротової порожнини, лейкоплакія або еритроплакія).
5. Анамнез, обтяжений щодо злоякісних захворювань у пацієнта або його родини. Імуносупресія в анамнезі або вроджені вади.
6. Ретельне дослідження пацієнта за органами та системами.

Фізикальне обстеження включає:

1. Ретельний огляд черепа, вух, носа, ротової порожнини.
2. Пальпацію шиї, щитоподібної залози, ротової порожнини, оцінювання рухомості язика, перевірка наявності тризму та бімануальна пальпація основи язика, дна ротової порожнини.
3. Під час огляду носових ходів, носоглотки, ротоглотки, гортаноглотки та гортані обстеження за допомогою фібрларингоскопа або дзеркал слід настійно розглядати при таких симптомах, як охриплість голосу, явища фарингіту або ангіни, збільшених лімфатичних вузлах, що не минають після одного курсу антибіотикотерапії. Коли збільшені лімфатичні вузли є єдиним клінічним симптомом, то первинна прихована пухлина виявляється у 80 % випадків під час ретельного клінічного або ендоскопічного дослідження.



МАЛЮНОК 1.3 Обстеження шийних лімфатичних вузлів у разі підозри на рак голови та шиї

4. Оцінювання черепно-мозкових нервів слід проводити з особливою увагою.
5. Обстеження шкіри щодо злоякісної пухлини.

У разі виявлення патології за даними анамнезу, фізикального обстеження та/або ендоскопічного дослідження необхідно здійснювати таке. Поверхнєві ураження шкіри або слизової оболонки

ротової порожнини з неправильною формою, еритемою, інфільтрацією тканини, виразкуваням і/або розрихленістю, кровоточивістю потребують проведення біопсії, оскільки ця патологія часто є проявом дисплазії тяжкого ступеня, раку *in situ* або інвазивного злоякісного процесу. Якщо під час огляду виявлено ураження носової порожнини, носоглотки, ротоглотки, гортаноглотки і гортані або лімфатичних вузлів ший без первинно виявленої локалізації, необхідне проведення КТ і МРТ (з внутрішньовенним контрастуванням) для визначення первинної пухлини, ступеня її поширення та інтенсивності васкуляризації. Хірургічна біопсія збільшених лімфатичних вузлів ший без попереднього ендоскопічного дослідження не рекомендується, якщо є підозра на плоскоклітинний рак. Виконання відкритої біопсії може ускладнити місцевий процес, хоча ця процедура дає змогу отримати більше інформації, порівняно з тонкоглковою біопсією або трепанобіопсією. Пряма ларингоскопія все ще залишається важливим методом визначення стадії процесу та вибору тактики лікування хвороби. Гістологічне дослідження матеріалу після тонкоглкової біопсії лімфатичного вузла має високу чутливість та специфічність близько 99 %. Слід відзначити, що відсутність пухлини в матеріалі після тонкоглкової біопсії або під час ендоскопічного дослідження не виключає наявності злоякісної пухлини. Позитронно-емісійна томографія в комбінації з КТ (ПЕТ/КТ) або МРТ дає змогу визначити локалізацію пухлини невеликого розміру або субмукозні вогнища носової та ротоглотки з ураженням лімфатичних вузлів II або V рівнів. Інтраопераційну ендоскопічну біопсію виконують при захищених дихальних шляхах під анестезією. Іноді під час двобічного видалення мигдаликів виявляють приховану первинну пухлину, особливо при ВПЛ-позитивному раку. Езофагоскопія та бронхоскопія показані при таких симптомах, як дисфагія, хриплість голосу, кашель для пошуку первинної прихованої пухлини. Трансоральне роботоасистоване оперативне втручання також проводять для діагностики окультного (прихованого) орофарингеального раку.

Після підтвердження злоякісної пухлини, необхідно визначити стадію захворювання шляхом фізикального обстеження, проведення ендоскопічних методів дослідження, КТ і/або МРТ ділянки первинної пухлини, ший, органів грудної клітки. КТ розглядають як первинний метод візуалізації регіонарних, медіастинальних і легеневих метастазів, виявлення ураження кісток. МРТ може доповнити КТ завдяки кращому зображенню м'яких тканин та дає змогу оцінити поширення пухлини на основу черепа або її інтракраніальне поширення. ПЕТ/КТ часто використовують для діагностики пухлин або лімфатичних вузлів, що не були виявлені при попередніх скануваннях, а також для моніторингу рецидиву у пацієнтів з місцево-поширеним процесом після проведеної комбінованої хіміопроменевої терапії. Також ПЕТ/КТ використовують для визначення стадії пухлини без первинної локалізації або в разі поширеного захворювання ділянки голови та ший. КТ органів грудної клітки (або ПЕТ/КТ) також може бути використане у пацієнтів з місцево-поширеним захворюванням у зв'язку з ризиком метастазування або наявністю окремої пухлини в легенях.

Специфічні тести включають імуногістохімічне дослідження тканини пухлини на p16 при раку ротоглотки, тест пухлини на вірус Епштейна–Барр (ВЕБ) кодовані РНК (EBER) і також визначення кількості копій ДНК ВЕБ у плазмі крові при локалізації злоякісної пухлини в носоглотці. Також перед початком лікування потрібно виконати загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (функція печінки, нирок), визначити рівень сироваткового кальцію та магнію (якщо планується проведення платиновмісної хіміотерапії), рівень гормонів щитоподібної залози, тест на вагітність у жінок репродуктивного віку. У пацієнтів з ВЕБ-асоційованим раком ротоглотки рекомендовано визначення рівнів ДНК вірусу Епштейна–Барр до початку та після лікування.

Слід оцінити стан зубів і, якщо є потреба, виконати будь-які стоматологічні маніпуляції (наприклад, екстракцію зуба) за 2 тиж. до початку променевої терапії. Дослідження вимови, ковтання та аудіометрію проводять залежно від локалізації первинної пухлини та передбачуваного лікування.

Клінічне визначення стадії здійснюють на основі даних, отриманих після фізикального огляду, ендоскопічного та радіологічних досліджень. Для визначення стадії пухлин голови та ший використовують системи AJCC (Американського об'єднаного комітету з питань раку) або UICC (Міжнародного товариства з контролю раку): TNM, стадії від I до IV. Класифікація AJCC

розділяє IV стадію на IVA підстадію (помірно поширена хвороба), IVB підстадію (поширена хвороба) і IVC підстадію (наявні віддалені метастази).

Визначення стадії первинних пухлин відрізняється для кожної локалізації серед злоякісних захворювань голови та шиї, хоча і є деякі спільні особливості. В *AJCC керівництві для визначення стадії раку* (8-е видання 2017 року) внесено кілька важливих виправлень до попередньої класифікації.

Зміни в принципах визначення стадії *AJCC* 8-го видання:

1. Глибина інвазії пухлини є важливим фактором у визначенні стадії пухлин ротової порожнини.
2. *p16*-позитивна та *p16*-негативна пухлина ротоглотки потребують окремих систем класифікації для T і N категорій.
3. Принципи N визначення стадії *p16*-позитивного раку ротоглотки схожі з такими при пухлині носоглотки, проте відрізняються від принципів N визначення стадії від інших пухлин голови та шиї.
4. Принципи T визначення стадії пухлин носоглотки були переглянуті для більш точного відображення залучення анатомічних структур до патологічного процесу.
5. Принципи N визначення стадії раку носоглотки були переглянуті для більш точного відображення поширення пухлини нижче та вище від перснеподібного хряща; стадія IVC виключена з класифікації.
6. Принципи N визначення стадії раку носоглотки та ротоглотки були переглянуті для відображення важливості екстранодального поширення пухлини – клінічне і патологоанатомічне N визначення стадії відрізняється залежно від розміру лімфатичного вузла та наявності екстранодального поширення.

Обговорення щодо визначення стадії в цьому розділі стосується 7-го видання «Керівництва ASCC». 8-е видання «Керівництва з визначення стадії ASCC» буде використовуватись для визначення стадії пухлин голови та шиї, починаючи із січня 2018 р. Для отримання детальної інформації з ним слід ознайомитися.

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТА ТА ЛІКУВАННЯ

Тактика ведення пацієнта залежить від ступеня поширення захворювання. Загальні принципи лікування наведені нижче.

Захворювання в ранній стадії (I і II стадії, в окремих випадках III стадія)

Оптимальним варіантом лікування раку в ранній стадії є вибір одного методу терапії. Найчастіше призначають оперативне втручання або променеву терапію. Мета лікування – досягти високого рівня місцевого контролю захворювання, з одночасним зниженням небажаних явищ від проведеного лікування та збереження функціональних можливостей пацієнта. Основним принципом при лікуванні раку в ранній стадії є збереження ураженого органа. Таким чином, вибір тактики ведення пацієнта головним чином залежить від того, яким саме шляхом можна досягти усіх цілей, досвіду лікаря та бажання пацієнта.

Місцево-поширений процес (стадії III, IVA, IVB)

При місцево-поширеному процесі пухлини є гетерогенними, а також як резектабельними, так і нерезектабельними. Для досягнення оптимального контролю захворювання застосовують два або більше методи лікування і їх комбінацію. Первинний метод лікування пухлини залежить від її локалізації. Наприклад, стандартом лікування раку порожнини рота є первинне хірургічне втручання, а при раку гортані можна розглядати комбіноване лікування (променева і хіміотерапія). Рак носоглотки здебільшого лікують за допомогою хіміопроменевого методу. Застосування

трьох методів лікування можливе лише в окремих випадках. Наприклад, ад'ювантна хіміопроменева терапія після хірургічного видалення місцево-поширеної пухлини порожнини рота, або «сальваж-операція» після хіміопроменевого лікування раку ротоглотки, гортані, гортаноглотки. Хоча збереження органа є досить важливим при лікуванні раку гортані або гортаноглотки, контроль за поширенням пухлини є пріоритетним напрямом у терапії пухлин цієї локалізації. Мультиmodalний підхід до лікування, включно з хірургічним втручанням, часто має за мету знизити ризик локорегіонального рецидиву та/або виникнення віддалених метастазів, а також застосовується в тих випадках, коли збереження органа неможливе, попри необхідність збільшення виживаності хворих.

Рецидив, метастатична хвороба (стадія IVC)

За наявності рецидиву або віддалених метастазів прогноз несприятливий. Винятком є «олігометастаз» – повторний розвиток раку після довгого безрецидивного періоду, а також метастатичний ВПЛ-асоційований рак ротоглотки. Ці категорії можуть мати достатньо тривалий природний перебіг захворювання на тлі лікування. Довгострокові терміни виживаності без прогресії хоча і рідко, але все ж спостерігаються. Найчастіше рецидивний або метастатичний рак підлягає паліативному лікуванню. Для цього застосовують паліативну променеви терапію або паліативну хіміотерапію, або комбінацію цих методів. Хірургічне втручання в таких випадках можливе для зменшення пухлинного навантаження на організм, а також для усунення гострих ускладнень, спричинених пухлинними утвореннями. Так, трахеостомія зумовлює відновлення дихання, а введення шлункового зонда потрібне для підтримання функції ентерального харчування. Стереотаксичну променеви терапію призначають для довгострокового паліативного лікування при низькому ризику розвитку небажаних явищ. Потреба в паліативній операції з хоспісним доглядом і паліативним лікуванням може виникнути під час тривалого перебігу захворювання.

ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

Хірургічне лікування відіграє основну роль у хворих на рак голови та шиї. Для первинної пухлини стандартом лікування є хірургічне видалення новоутворення з «адекватними» краями резекції (зазвичай 0,5 см чистого мікроскопічного краю) зі збереженням функціональних можливостей органа (для ранніх стадій), часто це резекція одним блоком. Резекцію частинами (piecemeal resection), як правило, не виконують. Виняток становить резекція пухлин носових пазух ендоскопічним шляхом на противагу відкритому хірургічному видаленню. Обсяг хірургічного втручання в ділянці первинної пухлини залежить від глибини її інвазії та залучення до патологічного процесу сусідніх органів. Наприклад, операція у хворого на рак язика може бути проведена в діапазоні від широкого локального висічення пухлини до гемірезекції і навіть глосектомії, що залежить від поширення пухлини. Рак ротоглотки або гортані в ранній стадії може бути прооперований за допомогою трансоральної роботоасистованої резекції або трансоральної лазерної мікрохірургії. У разі використання цих сучасних методик виникає значно менше ускладнень, ніж у разі черезшийного доступу або доступу через гілку нижньої щелепи. Проте в окремих випадках виникає необхідність у відкритому хірургічному втручанні. Хоча трансоральні процедури стають все більш популярними, вирішальне значення має вибір лікаря.

Хірургічна тактика на шиї передбачає видалення всієї шийної підшкірної жирової клітковини відповідного рівня для запобігання поширенню метастазів у ранніх стадіях або видалення всіх збільшених лімфатичних вузлів і структур, залучених до пухлинного процесу, у разі місцево-поширеного раку. Об'єм шийної лімфодисекції залежить від ступеня поширення пухлинного процесу. Більш радикальні шийні дисекції необхідні для значно поширених пухлин. Наприклад, селективна шийна дисекція або модифікована радикальна дисекція (III тип) є доцільнішою для вибіркового видалення шийних лімфатичних вузлів / обмеженої лімфатичної дисекції, а більш

поширену лімфодисекцію виконують при залученні до пухлинного процесу сусідніх структур (тип І). Радикальна шийна дисекція може бути виконана як «сальваж-операція» або коли злоякісна пухлина поширюється на груднинно-ключично-соскоподібний (кивальний) м'яз та/або внутрішню яремну вену. В окремих випадках потрібний мультимодальний хірургічний підхід – судинні хірурги для реконструктивної пластики сонної та підключичної артерій, нейрохірурги для допомоги при проведенні резекції основи черепа або в разі поширення пухлини на головний мозок.

Резекція пухлини неминуче призводить до дефіциту тканини, що суттєво може впливати на функцію органа або косметичні аспекти. Це призвело до розвитку окремої гілки хірургічного лікування – реконструктивної хірургії. Основа методики – використання клаптів шкіри, м'язів, кістки для реконструкції або закриття дефекту тканини. Особливо важливо це під час виконання «сальваж-операцій» (операцій відчаю або операцій порятунку) коли виникає рецидив хвороби після першої операції або після завершення хіміопроменевої терапії. Детальна дискусія не виходить за межі цього розділу, але достатньо зазначити, що сучасні операції у хворих на рак голови та ший вимагають ретельної реконструкції одночасно з радикальним видаленням пухлини.

ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Променева терапія, як і хірургічне втручання, відіграє значну роль у лікуванні пухлин голови та ший. Цей метод лікування полягає в прецизійному впливі рентгенівського випромінювання або електронів на пухлину, з одночасним обмеженням зони опромінення інтактних тканин. Застосування променевої терапії можливе в різних режимах: самостійна, у поєднанні з хіміотерапією, ад'ювантна після оперативного втручання (при мікроскопічних залишках пухлини) або паліативна. Сумарну дозу (70 Гр-екв) використовують для опромінення масивної пухлини; нижчу дозу (60–66 Гр-екв) застосовують для післяопераційного опромінення мікроскопічних залишків пухлини. В окремих випадках рецидиву захворювання можливе проведення повторного опромінення, як самостійно, так і в післяопераційний період. Повторну променеву терапію в такому разі проводять один раз або двічі на день у режимі гіперфракціонування. Іноді опромінення застосовують як ініціальний метод лікування (з чи без хіміотерапії). У більшості випадків променеву терапію призначають для лікування пухлин у монорежимі або в комбінації з хіміотерапією у разі місцево-поширеного захворювання. Сумарна вогнищева доза при цьому становить 70 Гр, яку доводять до пухлини по 2 Гр за одну фракцію протягом 7 тиж. Це вважається стандартом лікування в США. Хоча в інших країнах світу використовують дещо інші підходи. Наприклад, 60 Гр за 25 фракцій протягом 5 тиж., 64 Гр за 40 фракцій протягом 4 тиж. або 55 Гр за 20 фракцій протягом 4 тиж. При цьому застосовують різні варіанти фракціонування дози. Наприклад, *прискорене доведення дози* – коли доза залишається незмінною, а опромінення відбувається за більш короткий проміжок часу; *гіперфракціонування дози* – це дві або більше дрібних фракцій на день при незмінній тривалості лікування, але збільшеній загальній дозі опромінення; *гіпофракціонування* – це збільшена доза за фракцію зі зменшенням загальної дози опромінення. Доведено, що порівняно зі стандартними фракціями, гіперфракціонування підвищує показник загальної виживаності, а також покращує локорегіональний контроль захворювання. Залежно від варіантів променевого лікування відрізняються і можливі небажані явища. Порівняно зі стандартним фракціонуванням, гіперфракціонування характеризується більшою частотою розвитку гострої токсичності, однак такими ж показниками відтермінованої токсичності. Ад'ювантну променеву терапію після операції застосовують для зниження ризику місцевого рецидиву. Її також комбінують з хіміотерапією в разі високого ризику рецидиву (позитивні краї резекції або екстракапсулярне поширення пухлини), що довело свою ефективність у кількох клінічних дослідженнях (RTOG 9501 та EORTC 22931). В ад'ювантному режимі дози опромінення становлять від 60 Гр до 66 Гр по 2 Гр за фракцію протягом 6 або 6,5 тиж. Загальні показання для проведення ад'ювантної променевої терапії: це пухлини категорії T3–T4, нерадикальна операція (край резекції < 0,5 см), позитивні краї резекції, лімфоваскулярна інвазія, периневральна інвазія та метастатичне ураження лімфатичних вузлів.