

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ГЛОТКИ. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА НОСОГЛОТКИ

EPIDEMIOLOGY OF PHARYNGEAL CANCER. CLINICAL FEATURES OF NASOPHARYNGEAL CANCER

**I. Dolakov
R. Gezgieva
L. Dakieva
Z. Bykova
A. Torshkhoeva
M. Gazdieva**

Summary. Regional lymphadenopathy can be either of inflammatory origin or an early manifestation of cancer of the pharynx, thyroid gland, salivary glands, and skin. Lymphadenopathy is often the main manifestation of a malignant neoplasm in the absence of local or other signs of the underlying disease. At the same time, patients often seek medical help from primary care physicians, and they have been diagnosed with lymphadenitis for a long time. There are still no specific ultrasound signs that allow reliable verification of primary tumor or secondary metastatic lesion of the lymph nodes, to distinguish the inflammatory process from neoplasia, reactive changes.

Also, a large number of other diseases, including systemic pathologies, specific infections, can be the causes of lymphadenopathies. An analysis of the incidence of malignant neoplasms of the pharynx in the Republic of Ingushetia for 2019–2023 is presented, in comparison with the same period in the Russian Federation, a clinical case of a patient with nasopharyngeal cancer who went to a polyclinic with a diagnosis of acute lymphadenitis is presented. Such clinical masks can «hide» the clinic of the underlying pathology for a long time, which delays the verification of the underlying disease and eventually leads to delayed complex therapy of malignant neoplasms. A set of measures aimed at early detection of malignant lesions of the lymph nodes is presented.

Keywords: pharyngeal cancer, diagnostics, risk factors, regional metastases, lymphadenopathy.

Долаков Ибрагим Гапурович

врач-хирург высшей квалификационной категории,
кандидат медицинских наук, доцент,
Ингушский государственный университет
i_dolakov@mail.ru

Гезгиева Райшат Каримовна

врач-хирург высшей квалификационной категории,
кандидат медицинских наук, доцент,
Ингушский государственный университет
rgezgieva@mail.ru

Дакиева Лимара Магомедовна

кандидат медицинских наук, доцент,
Ингушский государственный университет
limara.07@mail.ru

Бекова Зульфия Багаудиновна

врач анестезиолог-реаниматолог, Главный военный
клинический госпиталь имени Н. Н. Бурденко
zulyabkv@mail.ru

Торшхоева Амина Муссаевна

Российский университет медицины
torshoevaamina1@gmail.com

Газдиева Макка Мовсаровна

Ингушский государственный университет
gazdieva.makka@icloud.com

Аннотация. Регионарная лимфаденопатия может быть как воспалительного генеза, так и ранним проявлением рака глотки, щитовидной железы, слюнных желез, кожи. Лимфаденопатия нередко является главным проявлением злокачественного новообразования при отсутствии местных или других признаков основного заболевания. При этом пациенты часто обращаются за медицинской помощью к врачам первичного звена, и длительное время наблюдаются с диагнозом лимфаденита. До сих пор отсутствуют специфические УЗ-признаки, позволяющие достоверно верифицировать первичное опухолевое или вторичное метастатическое поражение лимфатических узлов, отличить воспалительный процесс от неоплазии, реактивных изменений.

Также большое количество других заболеваний, включая и системные патологии, специфические инфекции, могут быть причинами лимфаденопатий. Представлен анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями глотки в Республике Ингушетия за 2019–2023 гг., в сравнении с аналогичным периодом в РФ, приведено клиническое наблюдение пациента с раком носоглотки, обратившегося в поликлинику с диагнозом острого лимфаденита. Такие клинические маски могут долго «скрывать» клинику основной патологии, что задерживает верификацию основного заболевания и в итоге приводит к запоздалой комплексной терапии злокачественных новообразований. Представлен комплекс мероприятий, направленный на раннее выявление злокачественного поражения лимфатических узлов.

Ключевые слова: рак глотки, диагностика, факторы риска, регионарные метастазы, лимфаденопатия.

ИГХ — иммуногистохимическое исследование
ЗНО — злокачественное новообразование
ЛАП — лимфаденопатия
ЛС — лекарственные средства
ЛУ — лимфатический узел
ПГИ — патогистологическое исследование
РОД — республиканский онкологический диспансер
РИ — Республика Ингушетия
РФ — Российская Федерация
ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия
УЗИ — ультразвуковое исследование
МРТ — магнитно-резонансная томография

Рак глотки — злокачественная опухоль, развивающаяся из элементов неороговевающего эпителия гортаноглотки, ротоглотки, носоглотки. ЗНО глотки являются одной из самых актуальных и социально значимых проблем в современной онкологии. Ежегодно в России ЗНО глотки выявляются у 6,9–7,5 тыс. человек, заболеваемость у мужчин в 5–6 раза выше, чем у женщин. В РФ частота рака носоглотки в общей структуре онколо-

гической заболеваемости составляет 0,1–0,2 % — у мужчин 0,55 на 100000 населения и у женщин 0,29 [1, 2].

В РФ в 2018 г. впервые выявлено 5667 (0,91 %) случаев ЗНО глотки, из которых 82,7 % III–IV стадии заболевания, а в 2020 г. 5456 — 0,98 % от общего количества всех случаев [3].

В 2023 г. в России абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов ЗНО составило 674587 случаев и на конец года в территориальных онкологических учреждениях состояло на учете 4163202 пациента [4]. При этом отмечалось следующее распределение впервые выявленных ЗНО по стадиям: I стадия — 36,3 %, II — 24,3 %, III — 16,4 %, IV — 18,9%. Максимальное число заболевших приходится на возрастную группу 65–69 лет (18,5 %), морфологически диагноз ЗНО подтвержден в 96,6 % случаев [4].

Основными причинами развития рака глотки считаются:

— курение, алкоголь, жевание различных смесей;



Рис. 1. Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов злокачественного новообразования глотки в России в 2019–2023 гг.

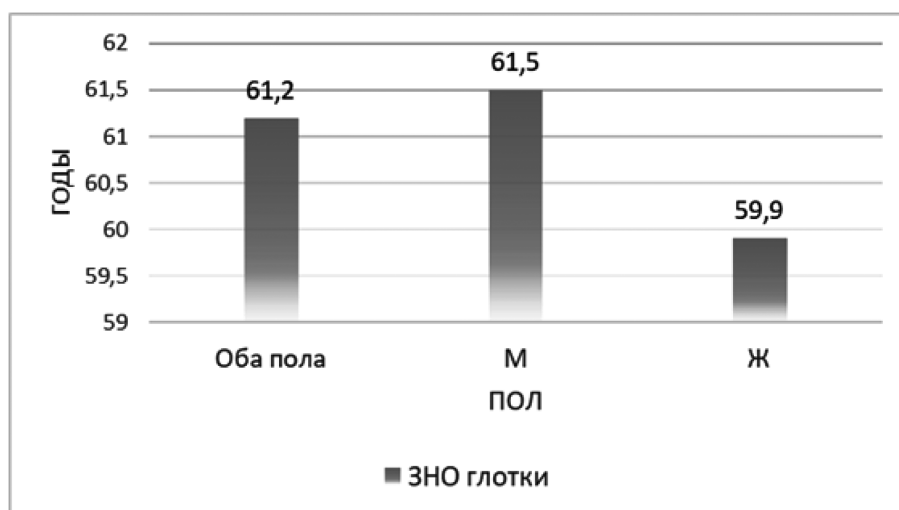


Рис. 2. Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО глотки в России в 2023 г.

- вирус папилломы человека, особенно его 16-й и 18-й типы;
- персистенция вируса Эпштейн-Барр;
- хронические воспалительные процессы, вызывающие метаплазию и дисплазию эпителия слизистой оболочки (ларингит, фарингит, тонзиллит и др.);
- вдыхание вредных канцерогенных веществ (нефти, продуктов ее перегонки, бензола, фенольных смол, асбеста);
- рецидивирующий папилломатоз, пахидермия, дискератоз.

Соотношение женщин и мужчин в среднем по РФ 1:4,8.

В Республике Ингушетия за период 2019–2023 гг. абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов ЗНО глотки составило 29 человек: мужчин 23 и женщин 6 (табл. 1). У пациентов с впервые выявленным ЗНО глотки (n=29) I стадия выявлена в 2 случаях (8,3 %), II стадия — у 6 больных (25 %), у 10 пациентов — III стадия (41,7 %) и у 6 — IV стадия (25 %). III и IV стадия выявлены у 16 пациентов из 24 (у 5 больных из 29 проследить стадию ЗНО не удалось), что составляет 86,7 %. Диагноз верифицирован морфологически у 25 пациентов, т.е. в 86,2 % случаев.

Число пациентов, снятых с диспансерного наблюдения в отчетном периоде в связи со смертью от ЗНО глотки — 8 человек, с 2015 года по 2018 год снято с учета в связи со смертью от ЗНО глотки — 16 человек.

Из числа пациентов, взятых под диспансерное наблюдение с впервые в жизни установленным диагнозом

в предыдущем году, умерло от злокачественного новообразования до 1 года с момента установления диагноза 5 человек.

Как видно из рисунка 3, наиболее часто ЗНО глотки выявляются в РИ в возрастных группах 50–54, 55–59 и 60–64 лет. При этом на возрастную группу 60–64 приходится 24,1 % всех случаев. Соотношение женщин и мужчин составило — 1:3,8.

В общей структуре онкологической заболеваемости ЗНО глотки в РИ находятся на 25 месте, и составляют 0,8 % от общего числа больных с ЗНО, находящихся на учете в РОД на конец 2023 года (n=7 944) (рис. 4).

Наиболее частой локализацией патологического процесса при ЗНО глотки является носоглотка — 19 случаев из 29 с впервые выявленным ЗНО глотки — 65,5 % всех случаев.

Для рака носоглотки характерны следующие клинико-морфологические особенности:

- несомненна этиологическая связь с вирусом Эпштейн-Барр. По данным исследований, не менее чем у 90 % больных раком носоглотки выявляется высокий титр IgA к антигенам ВЭБ (у здоровых людей титр IgA к антигенам ВЭБ не превышает 13% [1, 2, 5]. У людей с повышенным титром антител к антигенам ВЭБ в 1,5 %–5 % случаев выявляют ранний бессимптомный рак носоглотки [1, 6];
- в среднем 6–24 месяцев составляет продолжительность этапа амбулаторного наблюдения за больными с раком носоглотки;

Таблица 1.

Зарегистрировано всего больных с раком глотки в РИ за период с 2019 по 2023 гг.

Год	Зареги-стрирова-но всего больных	Всего больных с впервые выявленным образованием			Из числа злокачественных новообразований:					Из них число пациен-тов с впервые в жизни установленным диагнозом, взятых под по диспансерное наблюдение на конец отчетного года	Из них вы-явлены активно	Состоят на «Д» учете на конец отчетного года	из них: число пациен-тов, состоящих под диспансерным наблюдением с момента установления диагноза 5 лет и более
		М и Ж	М	Ж	Диагноз подтвержден морфологически	Имели стадию							
						I	II	III	IV				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
2019	33	8	8	0	5	0	2	4	2	8	0	31	14
2020	33	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	29	14
2021	60	6	4	2	6	0	1	1	3	6	2	58	50
2022	60	6	4	2	6	1	1	3	—	6	2	58	50
2023	64	8	6	2	8	1	2	2	1	8	2	60	45
Итого		29	23	6	25	2	6	10	6	29	6		

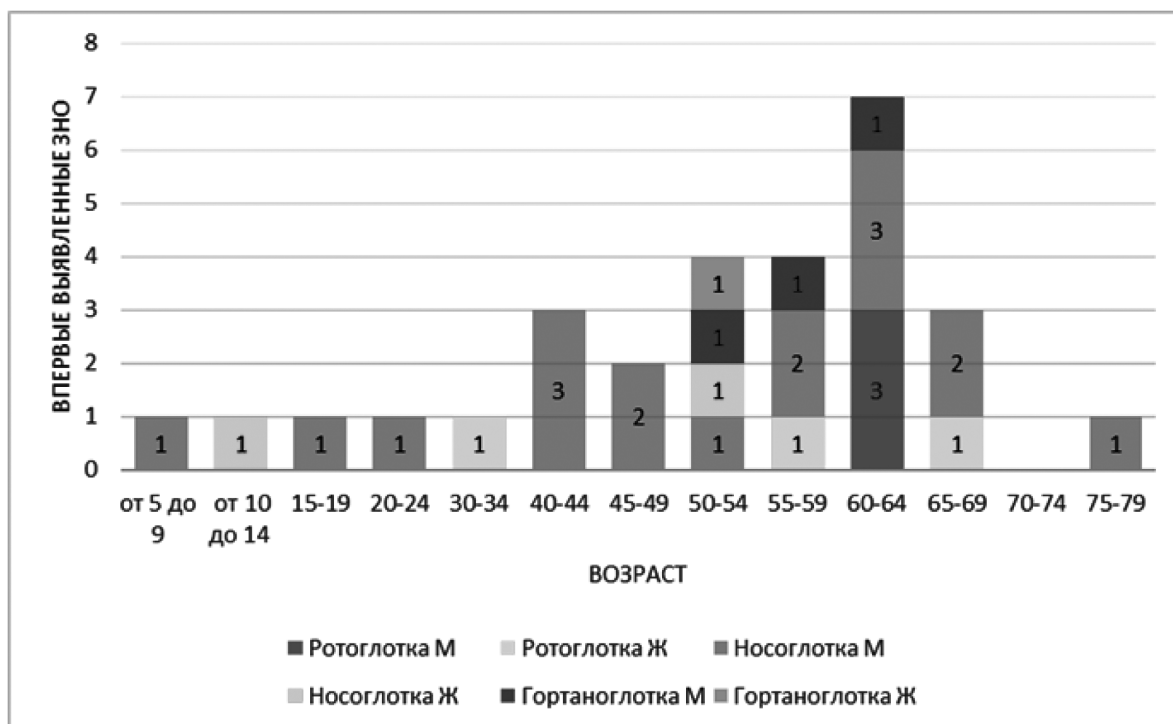


Рис. 3. Распределение больных по возрасту среди пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО глотки в РИ за 2019–2023 гг.



Рис. 4. Сведения о движении контингента пациентов со злокачественными и другими новообразованиями РИ в 2023 г.

- лишь 15 % пациентов начинают противоопухолевое лечение в сроки до 3 месяцев с момента обращения к врачу, а 7 % — спустя 2–3 года [1, 2];
- морфологически опухоль чаще представлена недифференцированными формами рака с выраженной лимфоидной инфильтрацией — в 70–80 % случаев [1, 5];
- III–IV стадии заболевания выявляют к началу лечения у 85–90 % пациентов;
- метастатическое поражение лимфатических узлов шеи выявляют у 80 % больных, при этом у 50 % из них метастазы в ЛУ шеи являются первым признаком рака носоглотки;
- двустороннее поражение лимфатических узлов отмечается у 40–50 % больных [7];
- отдаленные метастазы, как правило, в кости, печень и легкие, наблюдаются у 30–36 % больных в ранние сроки заболевания;
- частота локализованных форм опухоли, не выходящих за пределы полости носоглотки, не превышает 14–27 %.

Клинические проявления рака глотки складываются из местных симптомов, признаков локорегионарного и отдаленного метастазирования, зависят от локализации первичного очага опухоли. Нередко начальные проявления ЗНО глотки скрываются под маской ангины, острых респираторных вирусных инфекций, ринофарингитов, лимфаденопатий. Это приводит к потере драгоценного для своевременной диагностики ЗНО времени. Регионарные лимфатические узлы поражаются в 77–80 % случаев при раке ротоглотки. Характерно метастатическое поражение ЛУ верхней глубокой яремной цепи, поднижнечелюстных, шейных, заглоточных [8].

Надо отметить, что зачастую единственным поводом обращения больных с ЗНО глотки за медицинской помощью является именно увеличение лимфатических узлов на шее. Как отмечают многие авторы, возникновение метастазов на шее может опережать клинические проявления первичной опухоли, что отрицательно влияет на показатели выживаемости, увеличивает риск появления отдаленных метастазов [8].

В нашей практике на амбулаторном приеме практически ежедневно приходится сталкиваться с ситуациями, когда пациенты обращаются к врачу с лимфаденопатиями. При этом нередко случаи первичного злокачественного или метастатического поражения ЛУ. Как правило, пациенты направляются с диагнозом острого лимфаденита. При детальном расспросе и осмотре таких пациентов, кажется, что лимфаденопатия является самостоятельной патологией, и нередко только безрезультатное лечение, консультации узких специалистов, дополнительные методы исследования, включая диагностические пункции, позволяют поставить правильный диагноз.

В таких случаях упускается возможность своевременной диагностики и лечения, и запоздалый диагноз ухудшает прогноз в случае выявления ЗНО.

Затрудняет и усложняет диагностику ЛАП большой перечень заболеваний и состояний, которые вызывают первичное поражение ЛУ: бактерии, вирусы, паразиты, системные заболевания, специфическая инфекция (туберкулез), ВИЧ-инфекция. Также определённые ЛС нередко могут вызвать увеличение ЛУ — пенициллины, цефалоспорины, атенолол, капотен и др. Боковые и срединные кисты шеи, заболевания слюнных желез, извитость и аневризмы сонных артерий, последствия перенесенного миозита или травматического повреждения грудино-ключично-сосцевидной мышцы в виде оссификации или склерозирования и уплотнения ее части, меганофиз VII шейного позвонка (шейные ребра — ортопедическая аномалия, как правило, двусторонняя), уплотнение соединительной клетчатки в области затылочных бугров, липомы — могут имитировать шейную ЛАП [9].

ФГБУ «НМИЦ гематологии» (2018) приводит данные исследований 1000 больных с неопухолевыми ЛАП: нозологический диагноз устанавливается только в половине случаев. При этом частота выполнения биопсий у больных с неопухолевыми лимфаденопатиями составляет в среднем 46 %. При лимфаденопатии одной анатомической области соотношение опухоль/не опухоль составляет 1:1, а при генерализованной ЛАП — в 90 % случаев выявляется опухоль, только в 10 % случаев определяется иной генез ЛАП [10]. Надо отметить также, что у 10 % больных с исходным диагнозом «неопухолевая лимфаденопатия» при повторной биопсии диагностируются опухоль или не классифицируемая редкая патология [9].

Таким образом, вопрос дифференциальной диагностики ЛАП остается актуальным до сих пор, требует дальнейшей разработки критерии отбора контингента больных для своевременной морфологической верификации диагноза.

В этом плане интересно следующее клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент 49 лет, обратился к инфекционисту в городской поликлинике по поводу умеренной боли в левой подчелюстной области и наличия там опухолевидного образования. После осмотра направлен на консультацию к хирургу. Со слов пациента, данное образование заметил случайно около трех недель назад.

Пациент правильного телосложения, рост — 164, вес — 63 кг. Кожные покровы бледно-розовые, теплые,

чистые. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Периферических отеков нет. Температура тела 36,6°C. Дыхание свободное, отделяемого из носа нет. ЧД — 16 в минуту. Аускультативно — дыхание везикулярное, хрипов нет. АД 130/80 мм рт. ст. Пульс — 84 в минуту. Живот правильной формы, активно участвует в дыхании всеми отделами. Печень, селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме. Локально-визуально небольшая асимметрия за счет образования левой подчелюстной области, при пальпации определяется увеличенный безболезненный лимфатический узел размерами с голубиное яйцо, подвижный, мягкоэластической консистенции, не спаянный с окружающими тканями и кожей. Гиперемии кожи над лимфоузлом, флюктуации нет.

Данные лабораторных исследований. Общий анализ крови — лейкоциты $7,8 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин — 122 г/л, эритроциты — $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$, СОЭ — 14 мм/ч, тромбоциты — $210 \times 10^9/\text{л}$. Биохимический анализ крови, общий анализ мочи, рентгенологическое исследование грудной клетки — без патологии. Результат исследования крови на ВИЧ, гепатиты, сифилис — отрицательный. УЗИ мягких тканей левой подчелюстной области: «Лимфатический узел увеличен, диаметром до 22х34 мм, овальной формы, однородной эхоструктуры, гиперэхогенный, с ровными четкими контурами, гиповаскулярный при ЦДК. Заключение — «УЗ-признаки подчелюстного лимфаденита слева». УЗИ органов брюшной полости — патологии не выявлено.

Выставлен диагноз: «Острый подчелюстной лимфаденит слева». Назначено лечение: антибактериальная терапия, анальгетики, витамины, антигистаминные средства.

Надо отметить, что с учетом возраста, отсутствия связи ЛАП с перенесенной вирусно-бактериальной инфекцией, пациент был тщательно расспрошен и осмотрен на предмет возможной онкопатологии или системного заболевания. Проведен тщательный расспрос. Осмотрены все группы ЛУ — доступные пальпации и осмотру ЛУ без изменений. При повторном осмотре через 10 дней — отмечалась лишь незначительная положительная динамика в виде уменьшения размеров ЛУ. В связи с чем консультирован у онколога, диагноз лимфаденита подтвержден. Рекомендовано наблюдение в динамике, назначен второй курс антибактериальной и противовоспалительной терапии.

Спустя еще две недели, учитывая отсутствие положительной динамики принято решение о выполнении под УЗ-контролем трепан-биопсии ЛУ. ПГИ — «в микропрепаратах биоптатов лимфоидная ткань с метастатическими очагами низкодифференцированной аденокарциномы солидного строения, очагами некроза

и воспалительной лимфолейкоцитарной инфильтрацией». ИГХ — «гистологическая структура и фенотип метастатических очагов соответствуют метастазам плоскоклеточной неорогевевающей карциномы, EBV— и HPV/p16-негативного в шейный ЛУ слева». Проведено дообследование. При МРТ головного мозга, шеи с контрастированием выявлено ЗНО носоглотки. Заключение МРТ: «При МР-исследовании головного мозга данных за NEO не получено. МРТ признаки новообразования носоглотки с регионарной лимфаденопатией». На МРТ мягких тканей шеи выявлена ЛАП шейных ЛУ, больше выраженная в подчелюстной области слева.

Диагноз: «ЗНО носоглотки, T1N3M0. Ст. IVB».

Больному проведен курс ХЛТ в онкологическом диспансере, в дальнейшем проведены курсы ПХТ. При МР-исследовании в динамике от 06.04. 2022 г. (спустя чуть больше четыре месяца от первого МРТ головного мозга и шеи) — отмечается положительная динамика в виде полного регресса новообразования носоглотки с сохранением невыраженного утолщения стенки без патологического изменения сигнала, также неполный регресс mts-регионарной ЛАП с признаками частичного фиброобразования».

Заключение

К сожалению, отмечается стабильный рост заболеваемости населения РФ ЗНО практически всех локализаций, часто ЗНО выявляются на III–IV стадиях заболевания. В РИ в 2023 выявлено всего (без выявленных посмертно) 1031 случаев ЗНО, морфологически диагноз подтвержден в 97,8 %. Стадии заболевания прослежены у 994 больных, III–IV стадии выявлены у 386 пациентов, т.е. в 37,4 % случаев. Рак глотки за 2019–2023 гг. впервые выявлен у 29 больных, III–IV стадии установлены в 86,7 %, основной локализацией является рак носоглотки, выявленный в 19 случаях из 29 с впервые выявленным ЗНО глотки — 65,5 %.

ЛАП шейных, подчелюстных (односторонняя или двусторонняя) узлов, может быть, одной из клинических масок ЗНО глотки, что затрудняет своевременную диагностику основной патологии и задерживает оказание специализированной медицинской помощи. Необходимо учитывать и частое поражение шейных ЛУ при раке щитовидной железы, слюнных желез, кожи. Следует подчеркнуть, что в случае дифференцированного рака щитовидной железы метастазы в регионарные лимфатические узлы обнаруживаются в 50–60 % всех случаев [11].

Необходимо разработать алгоритм ведения пациентов с шейной ЛАП, обеспечить преемственность на всех этапах оказания медицинской помощи. При неясности клинической ситуации безотлагательно провести ТАБ

(трепан-биопсию) ЛУ под УЗ-контролем с проведением цитогистологического исследования материала, при сомнительном результате которой решить вопрос об открытой биопсии ЛУ. Считать группой риска лиц старше 45 лет, особенно при появлении признаков ЛАП без предшествующего «инфекционного» анамнеза, лиц с высоким титром антител к ВЭБ, проводить всем консультации оториноларинголога, инфекциониста, назначить УЗИ всех групп шейных ЛУ, слюнных желез, щитовидной железы, при необходимости привлекать к консультации онколога.

Особенно опасны недифференцированные формы рака ЩЖ, результаты лечения которых прямо зависят от времени его начала, поэтому врачам первичного звена следует приложить максимальные усилия для быстрой маршрутизации пациентов в специализированные клиники с соответствующими лечебно-диагностическими возможностями [11].

ЛИТЕРАТУРА

1. Чуприк-Малиновская Т.П., Алиев Б.М. Рак носоглотки: состояние диагностики и отдаленные результаты лечения. Клин. Вест. МЦ при Правительстве РФ 1993, №1, 14–15.
2. Чуприк-Малиновская Т.П. Рак носоглотки: вопросы диагностики и лечения. Практическая онкология. Т. 4, № 1–2003. 38–44.
3. Н.А. Дайхес, В.В. Виноградов, И.А. Ким, О.В. Карнеева, С.С. Решульский, А.М. Хабазова. Современные методы ранней диагностики опухолей гортани и глотки. Вестник оториноларингологии 2021, Т. 86, №3, с. 46–51
4. А.Д. Каприна, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Москва, 2021.
5. Павлов А.С., Стиоп Л.Д. Злокачественные опухоли носоглотки и их лучевое лечение. М. Медицина. — 1985, 240 с.
6. Zong Y.S., Sham J.S., Ng MN. et all. Immunoglobulin A against viral capsid and indirect mirror examination of the nasopharynx in the detection of a symptomatic nasopharyngeal carcinoma. Cancer. 1992.v 69. №1.3-7.
7. En Pee L. Pei-Gun L. Radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma: prognostic factors based on a 10-year follow-up of 1302 patients. — Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1989. v.16. №2, 301–305.
8. Рак носоглотки. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2020
9. Национальные клинические рекомендации по диагностике лимфаденопатий. Национальное гематологическое общество. 2018 год.
10. Савина Т.А. Лимфаденопатии различной этиологии в клинике туберкулеза периферических лимфатических узлов. Дисс. докт. мед. наук. Москва, 1997; с. 450.
11. В.А. Солодкий, Д.К. Фомин, Д.А. Галушко, А.Г. Асмарян. Предикторы скрытого метастатического поражения лимфатических узлов центральной зоны шеи у больных дифференцированным раком щитовидной железы на ранних стадиях. Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2018, том 14, №1. 19–24.

© Долаков Ибрагим Гапурович (i_dolakov@mail.ru); Гезгиева Райшат Каримовна (rgezgieva@mail.ru);
 Дакиева Лимара Магомедовна (limara.07@mail.ru); Бекова Зульфия Багаудиновна (zulyabkv@mail.ru);
 Торшхоева Амина Муссаевна (torshoevaamina1@gmail.com); Газдиева Макка Мовсаровна (gazdieva.makka@icloud.com)
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»