

ОФИЦИАЛНИ ПРЕПОРЪКИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ОТ ЕПИТЕЛЕН ПРОИЗХОД В ОБЛАСТТА НА ГЛАВАТА И ШИЯТА

Българско национално сдружение по оториноларингология, хирургия на глава и шия

Юли, 2022 г.

Въведение и дефиниции

В България годишно се диагностицират около 1500 случая на злокачествени тумори на главата и шията от епителен произход според последните данни от националния раков регистър [1]. Общата им заболеваемост като група е 22.2/100 000 към 2016, когато са публикувани последните данни за нашата страна. Това ги превръща в социално-значимо заболяване със съпътстващите ги съответни нива на смъртност и инвалидизация.

Съществуват три модалности на лечение, които по отделно или в комбинация могат да бъдат използвани за лечението на солитарни тумори според стадия на заболяването – хирургично лечение, лъчетерапия и лекарствено лечение. Според класическите канони на онкологията, лекарственото лечение при солитарните тумори може да е помощна модалност при дефинитивните лечебни стратегии, но самостоятелно не може да постигне дефинитивно излекуване. Хирургичното лечение е най-старата в исторически план модалност за лечение на рака и по същността си могат да се отдиференцират само два вида хирургични интервенции – биопсия и радикално хирургично лечение. Биопсията включва вземането на различно количество материал от туморната тъкан, чрез което патохистологично се верифицира процес за първи път или се установява в последващите етапи от лечението наличието или липсата на рецидиви/персистенции. За назначаване на лечебна стратегия е необходимо патохистологична верификация на туморната лезия и стадиране на базата на актуалната TNM класификация чрез оценка на локалната находка и образни изследвания

(КАТ/ЯМР/ПЕТ-СТ). Лечебната стратегия трябва да се придържа концептуално към препоръките предложени на базата на медицина на доказателствата.

Радикалното хирургично лечение представлява оперативна интервенция, при която хирургът ексцизира в патохистологично здрави граници туморната формация за постигане на локорегионален контрол на заболяването. Оценката на обема на оперативната интервенция трябва задължително да включва, както отстраняването на първичното огнище (T) в здрави граници и евентуалната реконструкция на оперираното туморно ложе, така и евентуална дисекция на регионалния лимфен басейн (N) при клинично налични лимфни метастази или висок риск от поява на такива (над 15–20% по литературни данни) [2]. При установяване на систематизация на онкологичния процес /T4 N3/ или метастатична болест, хирургичните намеси, както и лъчетерапията, могат да бъдат индицирани в палиативен план. В тези етапи на заболяването водеща терапевтична роля заема лекарственото лечение като модалност.

При описанието на една хирургична интервенция е задължително да бъде посочен типа ѝ (биопсия/радикална интервенция), стъпките, както и описание на оперативната находка. В TNM класификацията всеки орган бива разделен на определени сублокализации (“subsites”). Оперативната находка трябва да включва кои сублокализации на органа/органите биват обхванати от туморната формация, като по този начин се определя и стадия на заболяването. При осъществяването на шийна дисекция се



препоръчва описанието да бъде изписано според предложената номенклатура на Ферлито и съавтори [3] – в скоби след наименованието „шийна дисекция“ се изписват зоните с лимфни възли, които са отстранени, както и отстранените структури. Например: класическа радикална шийна дисекция би била описана по следния начин: шийна дисекция в ляво (II до V зони, m. sternocleidomastoideus, n. accessorius, v. jugularis interna).

Препоръките в този документ са базирани на официално публикуваните препоръки на Евро-

пейското дружество по хирургия на главата и шията (EHNS), Европейското дружество по медицинска онкология (ESMO) и Европейското дружество по лъчетерапия и онкология (ESTRO) – Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2020) [4]. Препоръките се основават на принципите на медицината на доказателствата като не изключват персонализиран подход при индивидуални пациенти, който да се отклонява от описаните насоки.

Карцином на устната кухина

сT1-2 N0 M0	сT3-4a cN0-3 cM0 сT1-4a cN1-3 cM0	сT4b и/или нерезектабилни лимфни възли cM0
Стандарт: <ul style="list-style-type: none"> • Хирургично лечение (Т и N) * следоперативна лъчетерапия само при индикации (виж А*) 	Стандарт: <ul style="list-style-type: none"> • Хирургично лечение (Т и N) с постоперативна лъчетерапия или съчетана лъче-химиотерапия (виж Б*) 	Варианти: <ul style="list-style-type: none"> • Съчетана лъче-химиотерапия (Т и N) • Неoadювантна химиотерапия с последваща дефинитивна лъчетерапия или съчетана лъче-химиотерапия при отговор • Палиативно лекарствено лечение и/или палиативна лъчетерапия
Алтернативи: <ul style="list-style-type: none"> • Дефинитивна лъчетерапия (Т и N) • Брахиотерапия за селектирани T1 случай 	Алтернативи: <ul style="list-style-type: none"> • Съчетана лъче-химиотерапия (Т и N) при контраиндикации за хирургия, включително функционална нерезектабилност 	

А. Положителни гранични зони (тумор ≤ 1 mm от ръба на резекция), близък резекционен ръб (между 1 и 5 mm).

Б. Положителни гранични зони (тумор ≤ 1 mm от ръба на резекция) и/или екстракапсуларна инвазия на метастатичния процес.

Карцином на ларинкса

сТ1-3 сN0-3 M0 (А*)	сТ3b сN0-3 сM0 (Г*)	сТ4а сN0-3 сM0	сТ4b сN0-3 сM0
<p>Стандарт:</p> <ul style="list-style-type: none"> Трансорална лазерна хирургия или отворена парциална резекция на ларинкса (Т и NБ*) <p>* следоперативна лъчетерапия или съчетана лъче-химиотерапия, само при индикации (виж В*)</p>	<p>Стандарт:</p> <ul style="list-style-type: none"> Съчетана лъче-химиотерапия (Т и N) и при персистенция „спасителна“ („salvage“) ларингектомия При необходимост от ларингектомия – адювантна химиотерапия и при отговор дефинитивна лъчетерапия или съчетана лъче-химиотерапия, а при липса на отговор хирургия и постоперативна лъчетерапия или съчетана лъче-химиотерапия 	<p>Стандарт:</p> <ul style="list-style-type: none"> Хирургия (Т и N) с последваща лъчетерапия или съчетана лъче-химиотерапия 	<p>Алтернативи:</p> <ul style="list-style-type: none"> Адювантна химиотерапия с последваща лъчетерапия или съчетана лъче-химиотерапия (Т и N) Съчетана лъче-химиотерапия Палиативно лекарствено лечение и/или палиативна лъчетерапия
<p>Алтернативи:</p> <ul style="list-style-type: none"> Лъчетерапия (Т1-2, N0) или съчетана лъче-химиотерапия (Т3 или N1-3) 	<p>Алтернативи:</p> <ul style="list-style-type: none"> Хирургия (Т и N) с последваща лъчетерапия или съчетана лъче-химиотерапия 	<p>Алтернативи:</p> <ul style="list-style-type: none"> Съчетана лъче-химиотерапия (Т и N) 	

А. Пациенти, чието радикално хирургично лечение не налага ларингектомия.

Б. Т1-2 сN0 пациенти с глотичен карцином нямат необходимост от лимфна дисекция.

В. При положителни гранични, перинеурална инфилтрация, наличие на метастатичен процес с или без екстракапсуларна инвазия на метастатитичния процес.

Г. Пациенти, чието радикално хирургично лечение би изисквало ларингектомия



Карцином на орофаринкса

сТ1-2 сN0-1 сM0	сТ3-4 сN0 сM0 сТ1-4 сN1-3 сM0
Стандарт: <ul style="list-style-type: none"> • Лъчетерапия (Т и N) • Трансорална хирургия (Т и N) и следоперативна лъчетерапия или съчетана лъче-химиотерапия при индикации 	Стандарт: <ul style="list-style-type: none"> • Съчетана лъче-химиотерапия (Т и N)
	Алтернативи: <ul style="list-style-type: none"> • Хирургия (Т и N) с последваща лъчетерапия или съчетана лъче-химиотерапия

Карцином на хипофаринкса

сТ1-2 сN0 сM0 (А*)	сТ1-2 сN1-3 сM0	сТ3 сN0-3 сM0	сТ4а сN0-3 сM0
Стандарт: <ul style="list-style-type: none"> • Лъчетерапия (Т и N) • Ларинкс съхраняваща хирургия (Т и N) и следоперативна лъчетерапия или съчетана лъче-химиотерапия при индикации 	Стандарт: <ul style="list-style-type: none"> • Съчетана лъче-химиотерапия (Т и N) • При необходимост от ларингектомия – адювантна химиотерапия и при отговор дефинитивна лъчетерапия или съчетана лъче-химиотерапия, а при липса на отговор хирургия и постоперативна лъчетерапия или съчетана лъче-химиотерапия 	Стандарт: <ul style="list-style-type: none"> • Хирургия (Т и N) с последваща лъчетерапия или съчетана лъче-химиотерапия 	Алтернативи: <ul style="list-style-type: none"> • Адювантна химиотерапия с последваща лъчетерапия или съчетана лъче-химиотерапия (Т и N) при отговор • Съчетана лъче-химиотерапия • Палиативно лекарствено лечение и/или палиативна лъчетерапия
Алтернативи: <ul style="list-style-type: none"> • Лъчетерапия (Т1-2, N0) или съчетана лъче-химиотерапия (Т3 или N1-3) 	Алтернативи: <ul style="list-style-type: none"> • Хирургия (Т и N) с последваща лъчетерапия или съчетана лъче-химиотерапия при индикации 	Алтернативи: <ul style="list-style-type: none"> • Съчетана лъче-химиотерапия (Т и N) 	

А. Пациенти, чието радикално хирургично лечение не налага ларингектомия.

Препоръки

- Пациентите трябва да се лекуват в големи центрове с голям поток на пациенти с карцином на главата и шията [II, A].
- В случай на RT всички пациенти трябва да бъдат лекувани с IMRT или VMAT [I, A].
- Стратегията за лечение на HPV-положителен SCCN трябва да бъде същият като HPV-отрицателния SCCN [I, A].
- Препоръчаната лечебна стратегия трябва да се основава и на фактори, свързани с пациента и лечението (напр. странични ефекти, усложнения и др.) [IV, A].
- Ранното заболяване (стадии I и II) трябва да се лекува при възможност с еднородно лечение [IV, A].
- Стандартната лечебна стратегия за локално напреднало заболяване (стадии III и IV) е операция плюс лъчетерапия/съчетана лъче-химиотерапия или съчетана лъче-химиотерапия в определени случаи [I, A].
- Първичното хирургично лечение, последвано от лъчетерапия/съчетана лъче-химиотерапия е предпочитано лечение за T3/T4 рак на устната кухина и T4 рак на ларинкса [III, A].
- Хипоксичният радиосенсибилизатор повишава локорегионалния контрол и преживяемост без заболяване в сравнение само с лъчетерапията [I, A].
- Съчетаната лъче-химиотерапия повишава локорегионалния контрол и общата преживяемост в сравнение само с лъчетерапията [I, A].
- Стандартът за лечение на ChT е цисплатин в доза 100 mg/m², дадени на дни 1, 22 и 43 от съпътстващата лъчетерапия (70 Gy) [II, A].
- Следоперативната ЛТ се препоръчва при пациенти с pT3-4 тумори, ръбове на резекция с макроскопски (R2) или микроскопска (R1) остатъчна болест, перинеурална инфилтрация, лимфна инфилтрация, >1 инвазиран лимфен възел и наличие на екстракапсуларна инфилтрация [II, A].
- Следоперативната съчетана лъче-химиотерапия се препоръчва при пациенти R1 резекция и екстракапсуларна инфилтрация на метастатичния процес [I, A].
- Следоперативната лъчетерапия / съчетана лъче-химиотерапия трябва да започне в рамките на 6-7 седмици след хирургията [II, A].
- Пембролизумаб в комбинация с платина/5-FU

и монотерапията с pembrolizumab са два одобрени режима за пациенти с рецидивиращ/метастатичен SCCN експресиращ PD-L1 (CPS 1) [I, A; Резултат на ESMO-MCBS v1.1:4]. Съчетаната лъче-химиотерапия плюс пембролизумаб се препоръчва при необходимост от бързо свиване на тумора.

- Платина/5-FU/цетуксимаб остава стандартната терапия за рецидивиращи/метастатични пациенти с SCCN неекспресиращ PD-L1 [I, A; ESMO-MCBS v1.1 резултат: 3]. TPeX също е възможност за лечение при тази популация [II, B]. Nivolumab е одобрен както от FDA, така и от ЕМА за рецидивиращи/метастатични пациенти, които прогресират в рамките на 6 месеца на платинената терапия [I, A; ESMO-MCBS v1.1 резултат: 4]. Преди започване на 5-FU се препоръчва тестване на DPD.

Библиография

1. Надя Димитрова (2016) Критерии за експертен център за тумори на главата и шията. Поведение при малигнени епителни тумори на главата и шията. Публикувана книга към конференция „Море“ 2016 г.
2. Truong, M. T., Nadershah, M., Langmore, S. E., Kuno, H., Sakai, O., Salama, A., ... Rubin, S. J. (2018). Advanced Floor of Mouth Cancer. Oral, Head and Neck Oncology and Reconstructive Surgery, 428–457. doi:10.1016/b978-0-323-26568-3.00022-1
3. Ferlito A, Robbins KT, Shah JP, Medina JE, Silver CE, Al-Tamimi S, Fagan JJ, Paleri V, Takes RP, Bradford CR, Devaney KO, Stoeckli SJ, Weber RS, Bradley PJ, Suárez C, Leemans CR, Coskun HH, Pitman KT, Shaha AR, de Bree R, Hartl DM, Haigentz M Jr, Rodrigo JP, Hamoir M, Khafif A, Langendijk JA, Owen RP, Sanabria A, Strojjan P, Vander Poorten V, Werner JA, Bień S, Woolgar JA, Zbären P, Betka J, Folz BJ, Genden EM, Talmi YP, Strome M, González Botas JH, Olofsson J, Kowalski LP, Holmes JD, Hisa Y, Rinaldo A. Proposal for a rational classification of neck dissections. Head Neck. 2011 Mar;33(3):445-50. doi: 10.1002/hed.21614. Epub 2010 Nov 17. PMID: 21319256.
4. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V; EHNS Executive Board. Electronic address: secretariat@ehns.org; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org; ESTRO Executive Board. Electronic address: info@estro.org. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1462-1475. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.011. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33239190.



TNM класификация на карциномите на главата и шията, 8-а редакция

Устна кухина и устна (T)

T1	Тумор 2 cm или по-малко в най-големия си размер и DOI 5 mm или по-малко
T2	Тумор 2 cm или по-малко в най-големия си размер и DOI повече от 5 mm, но не повече от 10 mm или тумор повече от 2 cm, но не повече от 4 cm в най-големия си размер и DOI не повече от 10 mm
T3	Тумор повече от 4 cm в най-големия си размер или DOI повече от 10 mm
T4a (устна)	Туморът прониква през кортикалната кост, долния алвеоларен нерв, пода на устата или кожата (на брадичката или носа)
T4a (устна кухина)	Туморът нахлува през кортикалната кост на долната челюст или максиларния синус или нахлува в кожата на лице
T4b	Туморът нахлува в дъвкателното пространство, птеригоидните ламини, или основата на черепа, или обхваща вътрешната каротидна артерия

DOI – Depth of invasion (Дълбочина на инвазия)

Ларинкс – супраглотис (T)

T1	Тумор, ограничен до една сублокализация на супраглотиса с нормална подвижност на гласните струни
T2	Тумор нахлуващ в лигавицата на повече от една съседна сублокализация на супраглотиса или глотиса или регион извън супраглотис (напр. лигавица на основата на езика, валекула, медиална стена на пириформен синус) без фиксиране на ларинкса
T3	Тумор, ограничен до ларинкса с фиксация на гласните струни и/или навлиза в следното: посткрикоидна област, преепиглотично пространство, параглотично пространство и/или вътрешният кортекс на тироидния хрущял
T4a	Туморът пробива през тироидния хрущял и/или нахлува в тъканите извън ларинкса, напр. трахея, меки тъкани на шията, включително дълбоки/външни мускули на езика genioglossus, hyoglossus, palatoglossus и styloglossus, щитовидната жлеза или хранипровода
T4b	Тумор нахлува в превертебралното пространство, обхваща каротидната артерия или медиастиналните структури

Ларинкс – глотис (T)

T1	Тумор, ограничен до гласните струни (може да включва предна или задна комисура) с нормална подвижност T1a Тумор, ограничен до една гласна връзка T1b Туморът обхваща и двете гласни струни
T3	Тумор, ограничен до ларинкса с фиксация на гласните струни и/или нахлува в параглотичното пространство и/или вътрешния кортекс на тироидния хрущял
T4a	Туморът пробива през тироидния хрущял и/или нахлува в тъканите извън ларинкса, напр. трахея, меки тъкани на шията, включително дълбоки/външни мускули на езика genioglossus, hyoglossus, palatoglossus и styloglossus, щитовидната жлеза или хранипровода
T4b	Тумор нахлуващ в превертебралното пространство, обхваща каротидната артерия или медиастиналните структури

Ларинкс – субглотис (Т)

T1	Тумор ограничен до субглотисното пространство
T2	Тумор се разпространява до гласните струни с нормална или нарушена подвижност
T3	Тумор, ограничен до ларинкса с фиксация на гласните струни
T4a	Тумор пробиващ крикоидния или тироидния хрущял и/или нахлува в тъкани извън ларинкса, напр. трахея, мека тъкани на шията, включително дълбок/външен мускул на езика (genioglossus, hyoglossus, palatoglossus) и styloglossus), щитовидната жлеза или хранопровода
T4b	Тумор нахлуващ в превертебралното пространство, обхваща каротидната артерия или медиастиналните структури

p16-отрицателен орофарингеален рак (Т)

T1	Тумор 2 cm или по-малко в най-големия си размер
T2	Тумор повече от 2 cm, но не повече от 4 cm в най-големия си размер
T3	Тумор повече от 4 cm в най-големия си размер или инвазия към лингвалната повърхност на епиглотиса
T4a	Туморът нахлува в някое от следните: ларинкс, дълбок/външен мускул на езика (genioglossus, hyoglossus, palatoglossus и styloglossus), медиален птеригоид, твърдо небце или долна челюст
T4b	Туморът навлиза в някое от следните: латерален птеригоиден мускул, птеригоидни ламини, латерален назофаринкс, черепна база; или обхваща каротидната артерия

p16-положителен орофарингеален рак (Т)

T1	Тумор 2 cm или по-малко в най-големия си размер
T2	Тумор повече от 2 cm, но не повече от 4 cm в най-големия си размер
T3	Тумор повече от 4 cm в най-големия си размер или инвазия към лингвалната повърхност на епиглотиса
T4	Туморът засяга някое от следните: ларинкс, дълбок/външен мускул на езика (genioglossus, hyoglossus, palatoglossus и styloglossus), медиален птеригоид, твърдо небце, долна челюст, латерален птеригоиден мускул, птеригоидна плочка, латерален назофаринкс, основа на черепа; или обхваща каротидната артерия



Регионални лимфни възли (N) – при рак на ларинкса, устната и устната кухина, хипофаринкса и p16-отрицателен орофарингеален рак

Nx	Регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени
N0	Няма метастази в регионалните лимфни възли
N1	Метастаза в един ипсилатерален лимфен възел 3 cm или по-малко в най-големия си размер без екстранодална инвазия
N2	N2a Метастаза в един ипсилатерален лимфен възел повече от 3 cm, но не повече от 6 cm в най-голямото си измерване без екстранодална инвазия N2b Метастази в множество ипсилатерални лимфни възли, не повече от 6 cm в в най-голямото си измерване без екстранодална инвазия N2c Метастази двустранно или в контролатерални лимфни възли, не повече от 6 cm в най-голямото си измерване, без екстранодална инвазия
N3a	Метастаза в лимфен възел повече от 6 cm без екстранодална инвазия
N3b	Метастаза/и в единичен или множество лимфни възли с клинична екстранодална инвазия

Възлите на средната линия се считат за ипсилатерални възли.

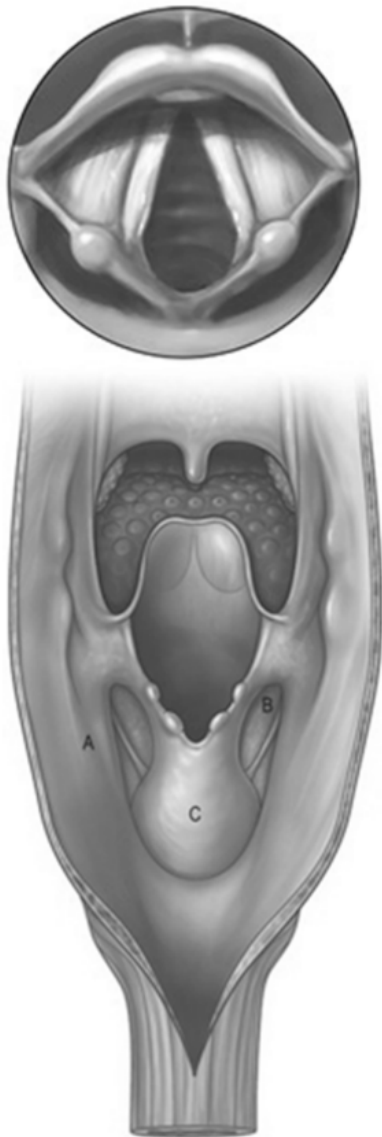
а. Наличието на засягане на кожата или инвазия на меките тъкани с дълбока фиксация/инвазия към подлежащите мускули или съседни структури или клинични признаци за засягане на нервите се класифицира като клинично екстранодална инвазия.

Регионални лимфни възли – при p16-положителен орофарингеален рак

Nx	Регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени
N0	Няма метастази в регионалните лимфни възли
N1	Едностранна метастаза в лимфен възел(и), под 6 cm целия пакет
N2	Контролни или двустранни метастази в лимфен възел(и), под 6 cm
N3	Метастаза/и в лимфен възел/и повече от 6 cm

Далечни метастази (M)

M0	Липсват далечни метастази
M1	Наличие на една или повече далечни метастази

Помощен лист за описание на туморната инвазия в областта на ларинкс/хипофаринкс

Дата:

ИЗ:

Пациент:

Супрахиоуден епиглотис:

- корона: Л / Д / до см контралат
- ларингеална повърхност Л / Д / до см контралат
- лингвална повърхност Л / Д / до см контралат
- Ариепиглотична гънка Л / Д / до см контралат
- Аритеноид Л / Д
- Лъжливи гласни връзки Л / Д / до см контралат
- Вентрикул Л / Д / до см контралат

Глотис:

- Лява гласна връзка
- Дясна гласна връзка
- Предна комисура
- Задна комисура

- Язва
- Междиен
- Екзофитен

Субглотис:**Хипофаринкс:**

- Ареа посткрикоидеа / Ретрокрикоидна инфилтрация
- Пириформен рецесус: Л / Д
- Латерална стена: Л / Д
 - Директно прорастване към меките тъкани
- Задна фарингеална стена Л / Д / до см контралат

- Намалена подвижност на гласна връзка ляво/дясно [T2]
- Пълна фиксация на гласната връзка ляво/дясно [T3]
- Преепиглотично пространство [T3] Л / Д / до см контралат
- Параглотично пространство [T3] Л / Д
- Инвазия на тироидния хрущял [T3] Л / Д / до см контралат

Екстраларингеална инвазия [T4a]

- Пробив напред през тироидния хрущял Л / Д / до см контралат
- Пробив през мембрана тирохиоидея Л / Д / до см контралат
- Пробив към базата на езика Л / Д / до см контралат
- Пробив през мембрана крикотироидея Л / Д / до см контралат
- Трахеална инвазия
- Езофагеална инвазия

Лимфни възли:

- Липсват сигнификантно увеличени (над 1 см) л.в. [N0]
- Ипсилатерален югулодигастричен л.в. см (до 3 см) [N1]
- Ипсилатерален л.в единичен между 3 до 6 см [N2a]
- Метастатичен процес в повече от 1 л.в до 6 см ипсилатерално [N2b]
- Контралатерален л.в / двустранно л.в. до 6 см [N2c]
- Метастатичен процес над 6 см [N3]