



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ
ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
плоскоклеточного рака головы и шеи**

**Утверждено
на Заседании правления Ассоциации онкологов России**

Москва 2014

Коллектив авторов (в алфавитном порядке):

Алиева С.Б., Алымов Ю.В., Кропотов М.А., Мудунов А.М., Подвязников С.О.

Первичное обследование

- Осмотр полости рта, ротоглотки, осмотр зеркалом гортаноглотки и гортани.
- Пальпация зон регионарного метастазирования, УЗИ шеи (по показаниям).
- Фиброскопия верхних дыхательных и пищеварительных путей (по показаниям; рак носоглотки, гортаноглотки, гортани, придаточные пазухи полости носа – обязательно).
- Рентгенография органов грудной клетки.
- Биопсия опухоли.
- Панорамный рентгеновский снимок нижней челюсти (по показаниям).
- КТ/МРТ (по показаниям; рак носоглотки – обязательно), ПЭТ-КТ при III–IV стадиях (при наличии).
- Осмотр стоматолога.
- Оценка общего состояния пациента, нарушений функций глотания и речи.
- Иммуногистохимическое исследование биоптата опухоли ротоглотки на ассоциацию с ВПЧ 16 типа.
- При массивном поражении регионарных ЛУ – исследование печени, костей.

3. Общие принципы лечения

Выбор метода лечения зависит от локализации, распространенности процесса, общего состояния больного и его предпочтений. При I–II стадии одинаково эффективно как хирургическое, так и лучевое лечение. При местно-регионарном распространении оптимальным является комбинированное лечение, включающее операцию, ХТ и ЛТ. При местно-распространенном резектабельном раке слизистой оболочки полости рта III и IVa стадий больным с хорошим общим состоянием рекомендуется хирургическое лечение, затем проведение ЛТ и/или конкурентной ХЛТ либо на I этапе – одновременная ХЛТ, а затем хирургическое вмешательство (в случае выявления остаточной опухоли). Назначение ХТ с последующей ЛТ больным, у которых возможно проведение конкурентной ХЛТ, в качестве органосохраняющего лечения не рекомендуется. Пациентам с нерезектабельным раком IVb стадии при условии хорошей переносимости показана конкурентная ХЛТ. При неудовлетворительном общем состоянии рекомендовано применение ЛТ либо паллиативной ХТ. Местные рецидивы плоскоклеточного рака по возможности резецируют.

Проведение системной ХТ местно-рецидивирующего и метастатического рака малоэффективно. Несмотря на хороший ответ на ХТ, особенно у ранее не леченных больных, время до прогрессирования составляет всего 2–4 мес, а медиана продолжительности жизни – 6–9 мес.

При ПХТ частота получения ответа выше, однако не доказано, что этот подход увеличивает продолжительность жизни в сравнении с монотерапией. Применение конкурентной ХЛТ приводит к повышению как эффективности лечения, так и вероятности возникновения побочных эффектов в сравнении с секвентальным (последовательным) использованием этих методов.

Наблюдение

- Анамнез и физикальное обследование:

- 1 год – каждые 1–3 мес;
- 2 год – каждые 2–4 мес;
- 3–5 годы – каждые 4–6 мес;
- > 5 лет – каждые 6–12 мес.

- Первая контрольная визуализация (КТ, МРТ) первичной локализации опухолевого очага (и шеи, если проводилось лечение) рекомендуется через 6 мес после окончания терапии (**2В**). Дальнейшее повторение снимков проводится по показаниям в зависимости от наличия признаков/симптомов (для бессимптомных пациентов рутинно не рекомендуется).

- Визуализация органов грудной клетки по клиническим показаниям.

- Определение уровня ТТГ каждые 6–12 мес, если проводилось облучение шеи.
- Оценка речи/слуха и глотания, реабилитация по клиническим показаниям.
- Прекращение курения и консультация по поводу приема алкоголя по клиническим показаниям.
- Обследование зубов:

- рекомендовано при опухолях ротовой полости;
- по показаниям при опухолях рото-, гортано- и носоглотки;

– не рекомендовано при опухолях других локализаций.

- Мониторинг вируса Эпштейна–Барр при раке носоглотки.

При раке ротоглотки, гортаноглотки, связочной и надсвязочной областей гортани и носоглотки визуализация рекомендуется только на стадиях T₃₋₄ или N₂₋₃.

Принципы хирургического лечения

Оценка

Статус всех пациентов до лечения должен оценивать хирург-онколог, специализирующийся на опухолях головы и шеи, которому следует:

- рассмотреть адекватность биопсийного материала, стадирования и визуализации опухолевого процесса (КТ, МРТ) для определения степени распространения опухоли, исключить наличие синхронной первичной опухоли, оценить текущий функциональный статус и возможность назначения потенциального хирургического лечения, если первичное лечение было нехирургическим;
- участвовать в мультидисциплинарном консилиуме;
- разработать проспективный план наблюдения, который будет включать адекватное обследование зубов, питания и здорового образа жизни, а также вмешательства и любые другие дополнительные исследования, которые не-обходимы для полной реабилитации.

Для пациентов, которым выполняют плановые операции, необходимо проработать хирургическое вмешательство, края и план реконструкции для резекции клинически определяемой опухоли со свободными от опухоли хирургическими краями. Хирургическое вмешательство не следует модифицировать на основании клинического ответа, полученного до лечения, при настоящем осмотре (регрессии опухоли), за исключением случаев прогрессии опухоли, которая вынуждает проводить более обширную операцию для охвата всей опухоли во время окончательной резекции.

Интеграция лечения

Важно, чтобы терапевтический план включал все необходимые эффективные и современные методы лечения, т.е. был бы мультидисциплинарным.

Оценки операбельности

Поражение опухолью следующих структур связано с плохим прогнозом или классифицируется как стадия T4b (например, неоперабельность, ассоциированная с технической невозможностью получить чистые края резекции):

- значительное поражение крыловидно-небной ямки, тяжелые тризмы из-за инфильтрации опухолью крыловидных мышц;
- макроскопическое распространение опухоли на основание черепа (например, эрозия крыловидных пластинок или основной кости, расширение овального отверстия и др.);
- прямое распространение на верхний отдел носоглотки или глубокое прорастание в евстахиеву трубу и латеральную стенку носоглотки;
- возможная инвазия (охват) стенки общей или внутренней сонной артерии. Охват обычно оценивается радиологически (по данным КТ и МРТ) и диагностируется, если опухоль окружает $\geq 270^\circ$ окружности сонной артерии;
- непосредственное распространение опухоли из регионарных ЛУ с поражением кожи¹;

¹прямое распространение на структуры средостения, предпозвоночную фасцию или шейные позвонки. В отдельных случаях можно рассматривать возможность оперативного лечения.

Удаление первичного очага

Объем вмешательства при распространенной опухоли ротовой полости, ротоглотки, гортаноглотки, гортани или придаточных пазух носа варьирует в зависимости от локализации пораженной структуры. Первичная опухоль считают операбельной, если она хирургически курабельна при выполнении широкой резекции и использовании принятых критериев адекватного удаления, в зависимости от пораженной области.

- Необходимо удалять первичную опухоль единым блоком.
- При прямом распространении первичной опухоли на шею показана диссекция.
- Необходимо планировать хирургическое удаление в зависимости от степени распространения первичной опухоли и тщательной интерпретации соответствующих радио- графических снимков.
- В случаях, если опухоль прилежит к двигательному или сенсорному нерву, не исключено наличие периневральной инвазии.
- Для осуществления адекватной R_0 резекции рекомендовано выполнение краевой/сегментарной резекции нижней челюсти.

При опухолях гортани вопрос о выполнении тотальной ларингэктомии или органосохраняющей операции (например, лазерной резекции, гемиларингэктомии, резекции надскладочного отдела гортани и др.) решается на основании принципов полного радикального удаления опухоли, обеспечивающего выздоровление больного.

- При опухолях верхнечелюстной пазухи необходимо помнить о линии Онгрена². Опухоли выше и кзади от нее поражают верхние отделы, что сильно влияет на возможность выполнения радикальной резекции.

Края резекции

Оценку методом замороженных срезов следует рассматривать в случаях, когда это может способствовать полному удалению опухоли.

- Шейную диссекцию необходимо ориентировать или выполнять срезы по порядку для определения уровня ЛУ, включенных в зону диссекции.
- Реконструкцию хирургических дефектов нужно проводить с использованием конвенциональной техники.

6. Принципы лечения регионарных метастазов.

Хирургическое вмешательство при наличии регионарных метастазов определяется степенью распространения опухоли при первоначальном стадировании. Эти рекомендации применяют к проведению шейной диссекции как части операции на первичной опухоли. В целом у пациентов, которым проводят удаление первичной опухоли, шейную диссекцию следует осуществлять на стороне поражения, так как эти ЛУ имеют наибольший риск опухолевого поражения.

²Простирается от медиального угла глазной щели к углу нижней челюсти, образуя плоскость, проходящую через верхнечелюстную пазуху. Опухоли ниже и кпереди от этой линии поражают нижние отделы верхней челюсти.

- При локализации опухолей, которые часто имеют билатеральный лимфатический дренаж (корень языка, небо, надсвязочная область гортани, поражение глубокого преднадгортанного пространства), в большинстве случаев необходимо проводить диссекцию с обеих сторон.

Тип диссекции шеи (радикальная, модифицированная или селективная) определяется в соответствии с дооперационным клиническим стадированием.

- N_0 – селективная или модифицированная радикальная диссекция шеи:

- ротовая полость, по крайней мере, I–III уровни;

- ротоглотка, по крайней мере, I–IV уровни;

- гортань, по крайней мере, II–IV уровни, при необходимости VI уровень;

- гортаноглотка, по крайней мере, II–IV уровни, при необходимости VI уровень.

- N_1 – селективная шейная диссекция или модифицированная радикальная шейная диссекция.

- N_{2a-b} – селективная или модифицированная радикальная шейная диссекция.

- N_{2c} – билатеральная модифицированная (селективная) радикальная шейная диссекция или комбинированная с односторонней селективной шейной диссекцией.

- N_3 – модифицированная (фасциально-футлярное иссечение) или радикальная шейная диссекция (операция Крайла).

Хирургическая тактика в отношении регионарных ЛУ после окончания ХЛТ или ЛТ в самостоятельном варианте

оценка проводится спустя 4–8 нед после окончания лечения.

7. Лечение распространенных и рецидивных опухолей

Операбельные первичные опухоли подлежат повторному радикальному удалению во всех случаях, когда это технически выполнимо; также необходимо выполнять операцию спасения при выявлении рецидива регионарных метастазов после лечения. в зависимости от клинической ситуации. Обосновано также нехирургическое лечение.

Лечение распространенных, ранее не леченных опухолей

Включение в клиническое исследование (предпочтительно) или конкурентная ХЛТ с включением цисплатина (1) либо индукционная ХТ с последующей ХЛТ (3) или самостоятельная ЛТ с сопроводительной терапией. При наличии остаточной операбельной опухоли на шее после окончания лечения выполняется шейная диссекция

Лечение рецидивных и остаточных опухолей

При наличии операбельной опухоли выполняется ее удаление или проводится ХЛТ.

При наличии неблагоприятных факторов проводится ХЛТ (1). Возможно удаление остаточной опухоли после ХЛТ

8. Принципы системной химиотерапии

Выбор ХТ должен быть индивидуализирован в зависимости от пациента (общее состояние, цели лечения).

Плоскоклеточный рак губы, ротовой полости, ротоглотки, гортаноглотки, связочной и надсвязочной областей гортани, клеток решетчатой кости, верхнечелюстной пазухи, опухоли неизвестной первичной локализации

Первичная системная терапия с последующей конкурентной (одновременной) ХЛТ:

- монотерапия цисплатином – предпочтительно **(1)**;
- цетуксимаб **(1)**;
- 5-ФУ/гидроксимочевина;
- цисплатин/паклитаксел;
- цисплатин/инфузионный 5-ФУ;
- карбоплатин/инфузионный 5-ФУ;
- карбоплатин/паклитаксел **(2В)**.

Послеоперационная ХЛТ

Монотерапия цисплатином (1 для рака степени высокого риска).

Индукционная ХТ* с последующей последовательной ХЛТ

Доцетаксел/цисплатин/5-ФУ – ТРФ **(1)** в случае, если проводилась индукционная ХТ).

Конкурентная ХЛТ после индукции обычно включает еженедельный прием препаратов платины или еженедельный прием таксанов или цетуксимаба.

Носоглотка

ХЛТ с последующей адъювантной ХТ:

цисплатин + ЛТ с последующей адъювантной ХТ цисплатином/5-ФУ **(1)**.

Рецидивные неоперабельные опухоли или наличие отдаленных метастазов

ПХТ:

- цисплатин или карбоплатин + 5-ФУ + цетуксимаб **(1)**;
- цисплатин, или карбоплатин + доцетаксел, или паклитаксел;
- цисплатин/ цетуксимаб;
- цисплатин + 5-ФУ.

Монотерапия:

- цисплатин;
- карбоплатин;
- паклитаксел;
- доцетаксел;
- 5-ФУ;

- метотрексат;
- ифосфамид;
- блеомицин;
- гемцитабин (при раке носоглотки);
- цетуксимаб.

Одновременная ХЛТ

- Цисплатин + ЛТ

ЛТ на первичный очаг (минимально 70 Гр) и ЛУ – фракция 2 Гр/сут ежедневно (понедельник–пятница) × 7 нед;

на область шеи – минимально 50 Гр.

Цисплатин в дозе 100 мг/м² на фоне гипергидратации в 1; 22; 43 дни ЛТ (суммарная доза во время ЛТ – 300 мг/м²).

- Цисплатин + паклитаксел + ЛТ

ЛТ на первичный очаг (минимально 70 Гр) и ЛУ – фракция 2 Гр/сут ежедневно (понедельник–пятница) × 7 нед; на

область шеи – минимально 50 Гр.

Ранитидин в дозе 150 мг в/в струйно, дефенгидрамин – 50 мг в/в струйно за 30–60 мин до введения паклитаксела; дексаметазон в дозе 8–20 мг в/в струйно за 30 мин до введения паклитаксела.

Паклитаксел – 30 мг/м² в течение 3–24 ч еженедельно в день 1 на протяжении 7 нед (суммарная доза за 7 нед – 210 мг/м²).

Цисплатин в дозе 20 мг/м² – в/в инфузия на фоне гипергидратации в день 2 в течение 7 нед (суммарная доза за 7 нед – 140 мг/м²).

- Карбоплатин + фторурацил + ЛТ

ЛТ на первичный очаг (минимально 70 Гр) и ЛУ – фракция 2 Гр/сут ежедневно (понедельник–пятница) × 7 нед; на область шеи – минимально 50 Гр.

Карбоплатин в дозе 70 мг/м² – в/в инфузия в течение 15–30 мин 4 дня подряд, с 1 по 4 день каждые 3 нед (суммарная доза на цикл – 280 мг/м²).

Фторурацил – 600 мг/м² – в/в инфузия в течение 24 ч 4 дня подряд, с 1 по 4 день каждые 3 нед (суммарная доза на цикл – 2400 мг/м²).

- Цисплатин + ЛТ, затем цисплатин + фторурацил

ЛТ на первичный очаг (минимально 70 Гр) и ЛУ – фракция 2 Гр/сут ежедневно (понедельник–пятница) × 7 нед; на область шеи – минимально 50 Гр.

Цисплатин в дозе 100 мг/м² – в/в инфузия в течение 15–30 мин на фоне гипергидратации в дни 1; 22; 43 ЛТ каждый 21 день, всего 3 цикла (суммарная доза во время ЛТ – 300 мг/м²).

Введение цисплатина начинать через 4 нед после окончания ЛТ или после последнего введения цисплатина, независимо от ответа на схему цисплатин + ЛТ.

На фоне гипергидратации – цисплатин в дозе 80 мг/м² – в/в инфузия в течение 15–30 мин в дни 71; 99 и 127 каждые 28 дней, всего 3 цикла (суммарная доза на цикл – 80 мг/м²).

Фторурацил – 1000 мг/м² в течение 24 ч 4 дня подряд, с 1 по 4 каждые 4 нед, всего 3 цикла – 96- часовая инфузия в дни 71–74; 99–102 и 127–130 (суммарная доза на цикл – 4000 мг/м²).