

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МАЛИГНЕНИ ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

клинично ръководство,
основано на доказателства

Варна, 2016



НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД 2016

доц. д-р Васил СВЕЩАРОВ
Стоматологичен факултет – София

проф. д-р Галина КУРТЕВА
СБАЛО – София

д-р Георги ПАВЛОВ
УМБАЛ Св. Георги – Пловдив

доц. д-р Димитър КАЛЕВ
СБАЛОЗ – Варна

чл. кор. проф. д-р Драга ТОНЧЕВА
Медицински университет – София

д-р Захари ЗАХАРИЕВ
УМБАЛ Царица Йоанна – София

проф. д-р Златица ПЕТРОВА
Медицински университет – София

д-р Иван ТЕРЗИЕВ
УМБАЛ Царица Йоанна – София

проф. д-р Ирена КОСТАДИНОВА
Сити Клиник – София

д-р Марин ПЕНКОВ
УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

д-р Марчела КОЛЕВА
УМБАЛ Царица Йоанна – София

доц. Милка ГЕОРГИЕВА
Българско дружество по генетика на човека

доц. д-р Надя ДИМИТРОВА
СБАЛО – София

доц. д-р Николай ЙОРДАНОВ
КОЦ – Враца

доц. д-р Павел БОЧЕВ
Българско дружество по нуклеарна медицина

доц. д-р Павел СТАНИМИРОВ
УМБАЛ Александровска – София

доц. Радка КЪНЕВА
Медицински университет – София

доц. д-р Росен КОЛАРОВ
Медицински университет – Варна

д-р Росица КРЪСТЕВА
МБАЛ Уни Хоспитал – Панагюрище

доц. д-р Румен ГАБРОВСКИ
КОЦ – Шумен

д-р Румен ЛАЗАРОВ
МБАЛ Токуда – София

проф. д-р Светлана ХРИСТОВА
УМБАЛ Александровска – София

проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА
Сити Клиник – София

проф. д-р Христина ЛАЛАБОНОВА
УМБАЛ Св. Георги – Пловдив

доц. д-р Юлиян РАНГАЧЕВ
УМБАЛ Царица Йоанна – София

СЪДЪРЖАНИЕ

1. КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА	9
1.1. Симптоми и признаци при карцином на орофаринкс, хипофаринкс, назофаринкс, глотисен и супраглотисен ларинкс и тумори на етмоидални и максиларни синуси, устни, устна кухина и слюнчени жлези.....	9
2. ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ	19
2.1. Оториноларингологични и дентални изследвания	19
2.1.1. Огледално и фиброоптично изследване	19
2.1.2. Видеостробоскопия	26
2.2. Образни изследвания	30
2.2.1. Ултразвукова диагностика, компютър-томография и магнитнорезонансна томография	30
2.2.2. Позитронноемисионна томография с компютър-томография	37
2.3. Морфологични изследвания	46
2.3.1. Биопсични техники	46
2.3.2. Патологична диагноза и класификации на малигнени епителни тумори на глава и шия	49
2.3.3. Цитопатологична диагноза на епителни тумори на глава и шия	52
2.4. Тестване за вирус на <i>Epstein-Barr</i> (EBV) и човешки папиломавирус (HPV)	55
2.5. Генетични и молекулярни профили на малигнени епителни тумори на глава и шия	61
2.6. Имунологичен профил на епителни тумори на глава и шия.....	67
2.7. Оценка на коморбидност и качество на живот	72

3. СТАДИРАНЕ.....	77
3.1. TNM-стадиране на злокачествени епителни тумори на глава и шия.....	77
3.2. Оценка на общо състояние (пърформанс статус)	99
4. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ	105
4.1. Поведение при първичен карцином на устни, устна кухина, максила и мандибула	105
4.1.1. Хирургично лечение	105
4.1.2. Шийна лимфна дисекция при cN0 и cN+.....	115
4.1.3. Хирургия при непълен отговор или рецидив след лъчелечение и/или системна терапия	123
4.2. Поведение при карцином на ларинкс, фаринкс и околоносни кухини.....	127
4.2.1. Хирургично лечение	127
4.2.2. Шийна лимфна дисекция при cN0 и cN+.....	149
4.2.3. Хирургия при непълен отговор или рецидив след лъчелечение и/или системна терапия	157
4.3. Поведение при малигнени тумори на големи и малки слюнчени жлези.....	165
4.3.1. Хирургично лечение	165
4.3.2. Шийна лимфна дисекция при cN+ и cN0	168
4.3.3. Хирургия при непълен отговор или рецидив след хирургично лечение, лъчелечение и/или системна терапия.....	172
4.4. Трансорална роботизирана хирургия при тумори на устна кухина, фаринкс и ларинкс.....	175
4.5. Хирургично поведение при краниални нерви VII, X, XI и XII.....	178
4.6. Сентинелна лимфна биопсия	181

5. САМОСТОЯТЕЛНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ	185
5.1. Дефинитивно перкутанно лъчелечение	185
5.2. Дефинитивна брахитерапия	201
5.3. Следоперативно перкутанно лъчелечение.....	209
5.4. Палиативно перкутанно лъчелечение.....	217
6. ЕДНОВРЕМЕННО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ	223
6.1. Дефинитивно едновременно лъчехимиолечение.....	223
6.2. Следоперативно едновременно лъчехимиолечение	232
7. СИСТЕМНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ	237
7.1. Индукционна химиотерапия	237
7.2. Системна терапия при рецидив, нерезектабилна и метастатична болест	241
8. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ШИЙНИ ЛИМФНИ МЕТАСТАЗИ ОТ ПЛОСКОКЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ С НЕИЗВЕСТНА ПЪРВИЧНА ЛОКАЛИЗАЦИЯ	245
8.1. Диагностични методи за търсене на първична туморна локализация	245
8.2. Хирургично лечение.....	254
8.3. Лъчелечение.....	255
8.4. Системно лекарствено лечение.....	258
9. НАЙ-ДОБРИ ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ	261
9.1. Хранителна и метаболитна поддръжка.....	261
9.2. Контрол на кожни симптоми при едновременно биолъчелечение	271

9.3. Контрол на орален мукозит от противотуморно лечение	278
9.4. Контрол на болка при малигнени епителни тумори на глава и шия.....	281
10. ПОСЛЕДВАЩО НАБЛЮДЕНИЕ.....	289
10.1. Алгоритъм за последващо наблюдение при епителни тумори на глава и шия.....	289
10.2. Качествени критерии за експертен център за тумори на глава и шия.....	295

ВЪВЕДЕНИЕ

Настоящото ръководство е консенсусно становище на мултидисциплинарен екип, включващ експерти в областта на злокачествени солидни епителни тумори на глава и шия от осем медицински специалности и техни национални браншови организации: Българско дружество по оториноларингология, Сдружение на оралните и лицевочелюстните хирурзи в България, Българско дружество по патология, Българско онкологично научно дружество, Българска асоциация по радиология, Българско дружество по нуклеарна медицина, Българско дружество по генетика на човека и Гилдия на лъчетерапевтите в България.

Нуждата от национално ръководство за поведение при злокачествени епителни тумори на глава и шия е обусловена от клиничната им актуалност за световната и българската онкология. В Европа всяка година се диагностицират около 139 000 нови случаи, а степента на годишната заболяемост е 36/100 000 и 7/100 000 съотв. за мъжки и женски пол.¹ Относителната степен на едногодишна и петгодишна преживяемост в Европа е съотв. 72% и 42%.¹ Средните стойности на заболяемост и смъртност в България за 2013 г. са съотв. 22.2/100 000 и 11.5/100 000, а петгодишна релативна преживяемост (за 2000-2007 г.) е от 13.5% (за орофаринкс) до 53.6% (за устна кухина и устна).²

Цел на ръководството е да представи съвременни алгоритми за клинично поведение при епителни тумори на глава и шия в есенциална форма, адаптирана за медицинската практика в България.

Ръководството е предназначено за всички медицински специалности в България, които се занимават с различни направления на поведение при злокачествени солидни епителни тумори: оториноларинголози, орални и лицевочелюстни хирурзи, патолози, радиолози, нуклеарни медици, медицински генетици, медицински онколози, лъчетерапевти, общопрактикуващи лекари, фармацевти и медицински сестри.

МЕТОДИ

Ръководството за клинично поведение при епителни тумори на глава и шия е основано на доказателства и е структурирано в девет главни раздела. Всеки подраздел е съставен най-малко от двама експерти, съдържа резюмиран литературен обзор върху съответния проблем и изцяло се позовава на медицина, основана на доказателства. В края на всеки раздел са дефинирани препоръки, описани с четири степени на препоръчителност (A, B, C и D) според Оксфордския център за медицина, основана на доказателства (CEBM)³, и към тях са добавени акценти за добра практика.

Нива на доказателственост

Ниво	Тип на доказателство
1	Доказателство, получено от системен обзор или рандомизирани проучвания.
2	Доказателство, получено от отделно рандомизирано проучване или наблюдателно проучване с драматичен ефект.
3	Доказателство, получено от нерандомизирани контролирани кохортни проучвания.
4	Доказателство, получено от серии на случаи, контроли на случаи или исторически контролирани проучвания.
5	Аргументи, основани на рутинна практика.

Степени на препоръчителност

Степен	Съвместимост с ниво на доказателственост
A	Съвместима с проучвания с ниво на доказателственост 1.
B	Съвместима с проучвания с ниво на доказателственост 2 или 3 или екстраполации* от проучвания с ниво на доказателственост 1.
C	Проучвания с ниво на доказателственост 4 или екстраполации от проучвания с ниво на доказателственост 2 или 3.
D	Ниво на доказателственост 5 или непоследователни или неубедителни проучвания на всяко ниво.

* *Екстраполация* – използване на данни при възможност за клинично значими разлики в сравнение с оригиналната ситуация на проучването.

Акценти за добра практика



Препоръки за най-добър подход, основани на клиничния опит на експертния борд.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gregoire V, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v184-v186
2. Заболеваемост от рак в България, 2010. Български национален раков регистър. Ред. Н. Димитрова, М. Вуков, З. Валерианова. Том XXI, София, 2012
3. *Howick J, et al.* The 2011 Oxford CEBM levels of evidence. Available at: www.cebm.net/index.aspx?o=5653

1

Клинично представяне и маршрут на пациента

1

1

КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА

1.1. СИМПТОМИ И ПРИЗНАЦИ ПРИ КАРЦИНОМ НА ОРОФАРИНКС, ХИПОФАРИНКС, НАЗОФАРИНКС, ГЛОТИСЕН И СУПРАГЛОТИСЕН ЛАРИНКС И ТУМОРИ НА ЕТМОИДАЛНИ И МАКСИЛАРНИ СИНУСИ, УСТНИ, УСТНА КУХИНА И СЛЮНЧЕНИ ЖЛЕЗИ

Юлиян Рангачев

Клиничните изява на епителните тумори на глава и шия (ТГШ) варират според локализация, разпространение и големина на туморния процес.

Тумори на назофаринкс. Назофарингеалният карцином е с уникална епидемиология и патология, най-разпространен е в южната част на Китай, където обхваща 18% от всички злокачествени болести.^{1,2} Клиничната изява, патогенеза и разпространение са описани за първи път от *Ackerman* през 1970 г.³ Варира според местоположение в назофаринкс и големина на туморната маса. В ранни стадии не предизвиква клинични симптоми. Най-чести манифестации са метастатични шийни лимфни възли (60% от случаите), заглъхване на ухо (41%) и едностранно намаление на слуха (37%). Неспецифични прояви са главоболие и кървене от носа. Тумори на латералната назофарингеална стена са причина за едностранен серозен отит и едностранно звукопроводно намаление на слуха. Големи маси предизвикват носна обструкция; преминавайки през

foramen lacerum, засягат първо VI черепномозъчен нерв; предизвикват диплопия чрез пареза на *m. rectus lateralis*; засягат III и IV черепномозъчни нерви; предизвикват лицева парестезия при засягане на V черепномозъчен нерв; преминаването през *foramen jugularis* предизвиква пареза или парализа на IX, X и XI черепномозъчни нерви (*jugular foramen syndrome*), а още по-обширното обхващане на черепната база води до засягане на XII черепномозъчен нерв.

Обобщено клиничните симптоми при назофарингеален карцином включват: (1) прояви от страна на носа (затруднено носно дишане, епистаксис, секреция от носа, често кървава, промени в обонянието – аносмия или хипосмия); (2) симптоми от страна на ушите (проводно намаление на слуха, серозно, катарално или гнойно възпаление на средно ухо, шум в ушите, болка и др.); (3) нарушение в говора (хипоназален носов говор, пареза на меко небце); (4) болкова симптоматика при ангажиране на нервни структури, специално черепномозъчни нерви (чувство на дразнене и болка високо в гърло и носоглътка, лицева болка, главоболие при прорастване на тумора напред към околоносни кухини с ангажиране на V черепномозъчен нерв, ирадираща болка към орбита, често наличие на екзофталам, болка към основата на черепа и прояви от ангажиране на задна група черепномозъчни нерви – IX, X и XI, понякога и XII); (5) прояви от страна на шия – ранни шийни метастази.

Тумори на орофаринкс. Честотата на орофарингеалния карцином варира в различните части на света, но като цяло е около 5% от всички злокачествени болести. Добре известно е, че тютюнопушене, употреба на тютюневи изделия и алкохол увеличават риска от развитие на карцинома.⁴ През последното десетилетие е налице промяна в разпределението на карциномите с постоянно нарастване на орофарингеалния плос-

коклеъчен карцином и спад на карциномите на ларинкс и хипофаринкс.⁵ Тази динамика е свързана с повишено излагане на високорискови онкогенни човешки папилома-вируси (HPV)^{6,7}: честотата на HPV-позитивни пациенти с карциноми на орофаринкс в САЩ са се увеличили с 22.5% за 15 години, а честотата на HPV-отрицателни пациенти е намаляла с 50%⁸. В Северна Америка 56% от орофарингеалните карциноми са HPV-положителни⁸, последвани с 52% в Япония, 45% в Австралия, 39% в Северна и Западна Европа и 13% в останалата част от света.^{9, 10} Пациентите с орофарингеален HPV-позитивен карцином са на средна възраст, бели мъже, непушачи, с по-висок социално-икономически статус, с анамнеза за множествени сексуални партньори.¹¹ Прогнозата на пациентите с HPV-позитивен орофарингеален карцином е по-добра от тези, които са пушачи и са HPV-отрицателни, лекувани идентично.¹² Карциномите на орофаринкс се появяват и разпространяват по мукозната повърхност и биват екзофитни, улцеративни или инфилтративни лезии. С растежа на лезията се обхващат и подлежащи структури, като класически вертикален растеж има карциномът на основата на езика, който дори при малка повърхностна лезия може да има значима дълбока инвазия. Клиниката варира според засегнатата анатомична структура – корен на език, меко небце, тонзиларна област или задна фарингеална стена. При карциноми на корен на езика симптоми се появяват в напреднали стадии и могат да варират от лек дискомфорт при преглъщане до чувство за чуждо тяло. Понякога болка в ухото може да бъде пръв и единствен симптом. Оталгията се медира от IX или X черепномозъчни нерви и когато е без патологична находка в ухото, изисква внимателен инструментален преглед на орофаринкс, хипофаринкс и ларинкс. При напредване на болестта могат да бъдат обхванати птеригоидни мускули с поява на тризъм. Обхващането на предни части на език и/или небни тонзили предизвиква прогресираща дисфагия. Карциномите на ко-

рена на езика обикновено инфилтрират мускулната тъкан. Основата на езика е богата на лимфна тъкан и това предразполага към бързо разпространение, като първият ешалон лимфни възли са субдигастричните (югулодигастрични), а по-късно се обхващат и югуларните. Субмаксиларните и задношийните лимфни възли също могат да бъдат засегнати. При 60-75% от карцинома на основата на езика първичната изява е клинично позитивни лимфни възли, като в 20-30% са двустранни. Вероятността от наличие на окултни лимфни възли е около 20% при приложено оперативно и/или лъчелечение, докато реалният риск за окултна болест е около 50-60%.^{13, 14} Най-чести карциноми на орофаринкс са тези по предна тонзиларна дъга и на небна тонзила, много редки са първични тумори на задна тонзиларна дъга. Малките лезии са асимптоматични и могат да бъдат открити при рутинен преглед. При растеж туморът обхваща съседни области – букална мукоза, меко небце, език, медиална повърхност на мандибула, птеригоидни мускули, латерална фарингеална стена, парафарингеално пространство. Клиничната изява на лезиите на тонзили, меко небце и заднофарингеална стена е според големината на туморната маса – чувство за дразнене и дискомфорт, одинофагия, дисфагия, тризъм, хемоптиза, затруднения при дишане. Лезии на тонзила и дъги дават метастази в горни шийни възли и възли на заден триъгълник; лезии на меко небце метастазират към дигастричните и оттам – към горношийните лимфни възли.

Обобщено клиничните симптоми при орофарингеален карцином включват: (1) чувство за дискомфорт и болка (с клиника на възпаление) в гърло или задна трета на език, които не отзвучават след проведено лечение; (2) чувство за чуждо тяло в устна кухина, фаринкс или шия; (3) затруднено преглъщане (дисфагия); (4) ирадираща болка в уши (оталгия); (5) промени в тембъра на гласа (гъгвив носов говор, hot potato voice); (6) необяснима редукция на тегло; (7) кашлица (късен симптом); (8) кървене от устна ку-

хина и фаринкс (късен симптом); (9) затруднение при отваряне на уста – тризъм (късен симптом); (10) асиметрични небни тонзили; (11) прояви от страна на шия (подутина на шия, ранни метастази).

Тумори на хипофаринкс и супраглотисен ларинкс. Карциномът на хипофаринкс е 5% от всички ТГШ.¹⁵ Това е едно от най-агресивните болести в областта на глава и шия.^{16,17} Хипофаринксът се разделя на три основни анатомични зони – пириформени (крушовидни) синуси, посткрикоидно пространство и задна фарингеална стена. Средно 65-75% от туморите на хипофаринкс възникнат от крушовидния синус, 10-20% – от задна фарингеална стена и 5-15% – от посткрикоидна зона.¹⁸ Злокачествените тумори на хипофаринкс и супраглотисен ларинкс имат много сходства по отношение на клинична изява и рискови фактори. Около 70% от пациентите с хипофарингеален карцином са с манифестация на болестта в стадий III. Клиничната изява варира от дразнене в гърлото и/или чувство за чуждо тяло, дисфагия, оталгия, кръвохрак, дисфония. Богатата лимфна мрежа в региона е причина за бързо разпространение по лимфен път и 78% от пациентите с хипофарингеален карцином имат при преглед палпапуеми лимфни възли. Затруднения при дишане без промяна в гласа са признак за голяма супраглотична или субглотична лезия. Доказани фактори, свързани с развитие на хипофарингеален и ларингеален карцином, са тютюнопушене, злоупотреба с алкохол или наличие на паралелен ТГШ. Химични канцерогени (азбест, никел, някои минерални масла), генетични фактори и гастроезофагеални рефлукс играят роля в развитието на тези карциноми.

Обобщено клиничните симптоми при хипофарингеален карцином (често съвпадащи с прояви при супраглотичен карцином): (1) чувство за болка и дискомфорт

(възпаление) в гърлото, което не отзвучава след проведено лечение; (2) ирадираща болка в ушите (оталгия); (3) чувство за чуждо тяло или „бучка“ в гърлото; (4) болезнено или затруднено преглъщане (одинофагия и дисфагия); (5) промяна в говора (гъгнив говор).

Тумори на ларинкс. Карциномът на ларинкс съставлява 25-30% от ТГШ и 2% от всички онкологични болести. Карциномът на глотис е 69% от ларингеалния карцином при мъже и 50% от този при жени.¹⁹ Генезата на ларингеалния карцином е мултифакторна; към ендогенните фактори са генетично фамилно предизпозиции, хормонални влияния, диетични нокс. По-важни са екзогенните фактори – инхалаторни вредности като различни канцерогенни аерозоли, тютюнопушене, при което се отделят бензпирени, и др. Други инхалаторни нокс са професионални фактори при работещи в химическа промишленост, бояджии, стъklarска промишленост и производства, свързани със силно запрашена и обгазена среда. Ларинксът се разделя на супраглотис, глотис и субглотис. Клиничната изява на супраглотисни тумори съвпада с тези на хипофаринкс. Тумори на глотис могат да бъдат рано открити поради наличие на ранен симптом – промяна в гласа. Този признак, продължаващ повече от 4 седмици, изисква повишено внимание и инструментално изследване. Симптоматиката зависи от поведението и големината на тумора – дисфония до афония при тумори в глотисен отдел според големината им, дисфагия при супраглотисни и диспнея при субглотисни и трансглотисни тумори. Супра- и субглотисните протичат по-агресивно и по-рано метастазират. Туморите на гласните връзки са по-благоприятни поради по-бедна лимфна мрежа; с нарастване на туморната маса се инфилтрират и подлежащи мускулни слоеве, ограничават се подвижността на гласните връзки.

Обобщено клиничните симптоми при ларингеален карцином включват: (1) дисфония/афония (глотис); (2) дисфагия (супраглотис); (3) диспнея (субглотис); (4) кашлица, често поради аспирация; (5) кръвохрак; (6) умора и слабост; (7) редукция на телго (често стигащо до кахексия); (8) болка (често ирадираща); (9) лош дъх (халитоза); (10) отхрачване на туморна тъкан при напреднал тумор в разпад; (11) шийна туморна маса, проява на метастазирал карцином; (12) оталгия.

Тумори на параназални синуси. Първичните карциноми на параназални синусите са редки, дават късна клинична изява поради анатомичната структура на синусите, които представляват кухини и позволяват тих и незабележим растеж. Най-често засегнати са максиларни 60-70%, следвани от етмоидални – 10-15%, фронтални и сфеноидални синуси.²⁰ Метастатичният им потенциал не е добре проучен. Откриването на болестта в ранни T1- и T2-стадий е рядкост, в 65% от случаите туморът се открива в късен стадий. Шийна аденопатия се наблюдава при 7% от T1-туморите, 22% – при T2, 19% – при T3 и 12% – при T4. Далечни метастази не се откриват при T1-3, а при T4 – в 7% от случаите.²¹⁻²⁴ Най-чести симптоми са лицева или дентална болка, носна обструкция, носна секреция (гнойна, кръвениста) и епистаксис. При прогресия на болестта се появяват следните симптоми: диплопия или нарушено зрение от тумор, притискащ или инвазиращ орбита, или от директно обхващане на оптичен или окуломоторни нерви в областта на орбитален апекс или кавернозен синус; епифора (сълзотечение) от обструкция на слъзен канал в антеромедиален аспект на максилата; проптоза (екзофталам); хипосмия и аносмия; оток на лицето от костна деструкция или инвазия в меки тъкани на лице или устна кухина; тризъм от инвазия към птеригоидни мускули; прояви от страна на устна кухина – разклащане и загуба на зъби, лошо пасващи протези, подутина на небце; метастатични лимфни възли (палпируема югуларна аденопатия) като признак

за напреднала болест, тъй като първият ешалон лимфни възли са парафарингеалните; намаление или загуба на слух от назофарингеална експанзия на тумор; лицева скованост при инвазия на тригеминален нерв. Рискови фактори за развитие на карцином на синуси са хронично излагане на въздействие на никел, фенол, формалдехид, текстилен прах, дървесина, тютюнопушене.^{25, 26} Друг рисков фактор е инвертният папилом, увеличаващ шанса за развитие на карцином с 10%.²⁰ В процес на изследване е и участието на HPV в генезата на синоназалния карцином.²⁷

Обобщено клинични симптоми при карциноми на параназални синуси (околоносни кухини) включват: (1) орбитални симптоми (проптоза, епифора, диплопия и др.); (2) назални симптоми: носна секреция (кървава или зловонна), епистаксис, носна обструкция, хипосмия или аносмия; (3) прояви от страна на устната кухина: разклащане и загуба на зъби, лошо пасващи протези, подутина на небце; (4) лицеви прояви: лицев оток, болка, парестезия; (5) прояви от страна на шия – асимптоматични шийни лимфаденопатии (метастази); (6) други (разни): тризъм (поради ретромаксиларно разпространение), промяна в лицева сетивност (поради ангажиране на V черепномозъчен нерв). Тези симптоми могат да имитират признаци на състояния и болести, по-чести и по-малко сериозни от злокачествени тумори на синуси, например възпалителни болести на околоносни кухини. Пациентът често пренебрегва тези ранни симптоми или лекарят може да ги сведе до минимум при лечение на този ранен етап, като например инфекциозни болести. Във времето, когато се появят тежки и манифестни признаци и симптоми (упорито главоболие, зрителни смущения и др.), неоплазмите са напреднали и изискват вече комплексно лечение и поведение. В допълнение и някои автоимунни болести (грануломатоза на Wegener) също могат да се проявят с разрастване на патологична тъкан, разявяване, разпад и злокачествено поведение. Доброкачествени

новообразувания извън синоназалния регион могат да доведат до агресивни признаци и симптоми и изискват радикална и деструктивна терапия. Менингиоми могат да прораснат в синусите, а орбитални тумори могат да се разпрострат в съседни околоносни синуси. Дори доброкачествени състояния, като ювенилен назофарингеален ангиофибром или назален глиом, могат да доведат до смърт, ако не бъдат разпознати и третирани правилно.

Тумори на устна кухина. Повече от 60% от случаите на карцином на устна кухина се съобщават в развиващи се страни, като най-често се засяга мъжкото население.²⁸ В България броят на тумори, възникващи в устна кухина, постепенно се увеличава през последните десетилетия с около 300 нови случая на година. Класът, хистологичният вид и стадият на тумора, полът, расата и възрастта са определящи фактори за различия в протичането на болестта и преживяемостта от плоскоклетъчен карцином (ПКК) на устна кухина.²⁹ Плоскоклетъчният карцином на устната кухина постепенно прогресира от нормален епител, през прекурсорни стадии, до инвазивни и метастазиращи видове.³⁰⁻³² Карциномът на устна кухина често се развива от преканцерозни лезии като левкоплакия и еритроплакия, които обикновено са дискретни, безболезнени и безсимптомни. Те представляват най-често червени или бели плаки, като се смята, че разположените по езика и пода на устна кухина са с най-голям риск от малигнена трансформация.³³ Левкоплакията на тези места се диагностицира по-често със злокачествени промени като епителна дисплазия, карцином *in situ* или инвазивен плоскоклетъчен карцином.^{29, 33} Най-често място, на което се развива еритроплакия, е подът на устна кухина, латерална част на език и ретромолярно пространство и меко небце. Те по-често се диагностицират като малигнени в сравнение с левкоплакия.³³ Постепенно туморът започва да нараства като екзофитна маса или ендофитна лезия, свързана с

развитие на плоскоклетъчни карциноми. С нарастване на тумора започват да се появяват незарастващи улцерации. Възможно е те частично да зарастнат и по-късно отново да се появят, като в крайна сметка карциномът се развива до язва с твърда, задебелена периферия или улцеро-инфилтративна лезия.

Верукозният карцином представлява около 3% от всички ПКК на устна кухина. Той се характеризира с бавен и екзофитен растеж, добра диференциация и с много по-добра прогноза от другите форми.³³ Симптоми на късни стадии са кървене, подвижност на зъби, трудности при носене на протези, затруднения при преглъщане (дисфагия), болезнено преглъщане (одиофагия), нарушения на речта (дизартрия) и уголемени шийни лимфни възли. Метастази от ПКК най-често се развиват в ипсилатерални шийни лимфни възли или в бели дробове, въпреки че всяка част от тялото може да бъде засегната.³³ Плоскоклетъчният карцином на устна кухина се характеризира хистопатологично според степен на диференциация.^{34, 36} По правило ПКК може да се характеризира и според модела на растеж, като се има предвид растежът в инвазивния туморен фронт.^{35, 37} Около 10-35% от пациентите с карцином на устна кухина са с риск за развитие на втори тумор.³⁸

Карцином на устни. Това е най-често срещана злокачествена болест на устна кухина (25-30%) и втора по честота от злокачествените болести на глава и шия. За разлика от други малигнени лезии на устна кухина, излагането на слънце е добре установен рисков фактор, наред с вредни навици. Това обяснява защо 90% от случаите болестта възниква на долна устна – тя има по-високо ниво на излагане на слънце в сравнение с горната, която е защитена от носа и е под лек ъгъл надолу. Налице е също така ясно изразена географска променливост в честотата, която е съвместима с моделите на

излагане на слънце. В САЩ честотата е 1.8/100 000, докато в Австралия достига до 13.5/100 000. В някои части на Азия иарцином на устни почти не се установява. Около 30% от пациентите работят болести на устна кухина, но неговата роля в патогенезата при този вид карцином не е ясно дефинирана. Карциномът на устна кухина се среща по-често при мъже, след шесто десетилетие от живота и е предимно плоскоклетъчен тип (до 90%). Не са редки и случаи на други първични локализации на малигнени кожни болести при пациенти с карцином на устните; това се дължи предимно на излагане на слънце. Ранната диагностика е от съществено значение за подобряване на изхода от болестта. Пациенти с персистираща и незарастваща рана в устна кухина трябва да бъдат подложени на обстоен преглед, за да се направи адекватна оценка на лезията. При оглед на лезии в ранен стадий най-често се установява област с крусти или задебеляване, с левкоплакия или еритроплакия по лигавицата или полулигавицата. Лезиите в по-напреднал стадий обикновено са ясно изразени, с неравни повърхности и наличие на кървене. Друга задължителна част от първичния преглед включва определяне на състоянието на шийни лимфни възли. Оценка на *p. mentalis* при суспектна лезия на долна устна се извършва чрез изследване на сетивност на устната и кожата на брадичката от всяка страна на средната линия. Дори и в ранен стадий карциномът на устните може да достигне до *p. mentalis* и да засегне долна челюст чрез директно разпространение, перинеурална инвазия или по лимфен път до менталния отвор. В случай, че се установи растеж към долна челюст, метастази в шийни лимфни възли или перинеурална инвазия, е показано да се използват спомагателни средства за образна диагностика. По-малко от 2% от пациентите имат далечни метастази по време на прегледа.


Злокачествени тумори на слюнчени жлези. Това е морфологично и клинично разнообразна група от неоплазми, които могат да предоставят значителни диагностични

и лечебни предизвикателства. Тези тумори са редки, с обща честота в западния свят около 2.5 до 3.0/100 000 на година.³⁹ Злокачествените неоплазми на слюнчени жлези възлизат на повече от 0.5% от всички злокачествени болести и на около 3-5% от малигномите на глава и шия.^{39, 40} Повечето пациенти са в шесто или седмо десетилетие от живота.^{41, 42} Въпреки че излагането на йонизиращо лъчение е причина за неоплазми, етиологията на повечето тумори на слюнчени жлези не може да бъде определена.^{40, 41, 43, 44} Професии, свързани с каучукови изделия, азбест, минно дело, канализации и дървообработване, представляват рисков фактор.⁴⁵ Туморите на слюнчени жлези засягат големите (паротидна, подчелюстна и подезична) и малките жлези (разположени по устна лигавица, небце, увула, под на устата, език, ретромолярна и перитонзиларна зона, фаринкс, ларинкс и параназални синуси).^{40, 45}

От слюнчените неоплазми повече от 50% са доброкачествени, а приблизително 70-80% от всички тумори на слюнчени жлези произхождат от паротидна жлеза.^{39, 40, 46} На небцето най-често се срещат тумори на малки слюнчени жлези. Честотата на злокачествени лезии варира в зависимост от локализацията: приблизително 20-25% – за паротидни тумори, 35-40% – за тумори на подчелюстна жлеза, 50% – за тумори на небце и повече от 90% – за тумори на сублингвални жлези.^{39, 47} Протичането на болестта при пациенти с доброкачествени тумори на големи или малки слюнчени жлези е слабо симптоматично. Наблюдава се безболезнено подуване на паротидна, подчелюстна или сублингвални жлези. Неврологични симптоми, като изтръпване или слабост, причинени от ангажиране на нервна тъкан, обикновено показват злокачествена болест.⁴⁰ Отпадна симптоматика на лицев нерв, която е свързана с тумор на паротидна или подчелюстна жлеза, е лош знак. Лицева болка също е белег за злокачествена болест; приблизително 10-15% от злокачествените неоплазми на паротидна жлеза протичат с болка.⁴⁶ Тумори,

които са в начален етап, обикновено са лечими чрез самостоятелно хирургично лечение. Прогнозата е по-благоприятна, когато туморът е в голяма слюнчена жлеза; паротидната жлеза е с най-благоприятен изход, последвана от подчелюстна; най-неблагоприятни са злокачествени тумори по език и малки слюнчени жлези. Допълнително

прогнозата зависи от следните фактори: локализация, хистология, степен на злокачественост, стадий на болестта, инфилтриране на нервни структури, фиксирани към кожа или дълбоки структури, наличие на метастази.^{48, 49}

C	<ul style="list-style-type: none">■ При симптоматични пациенти (шийна лимфаденомегалия, едностранно нарушение на слуха, оталгия, парези/парализи на черепномозъчни нерви, диплопия, дисфагия, одиофагия, тризъм, инспираторна диспнея, продължителна дисфония/афония, епифора) се препоръчва незабавно насочване към оториноларинголог или лицево челюстен хирург.■ Установяване на един симптом или комбинация от признаци не може да предскаже наличие на епителни тумори на орофаринкс, хипофаринкс, назофаринкс, глотисен и супраглотисен ларинкс и тумори на етмоидални и максиларни синуси.
D	<ul style="list-style-type: none">■ При незаздравяваща рана в уста повече от 2-3 седмици се препоръчва незабавно насочване към оториноларинголог или лицево челюстен хирург.■ Препоръчва се своевременна диагностика при пациенти, отговарящи на основни рискови критерии за потенциална заболяемост от тумори в областта на глава и шия: пушачи, употребяващи алкохол, с лоша устна хигиена и нетипични оплаквания от страна на устна кухина, фаринкс, ларинкс, нос и околоносни кухини.
	<ul style="list-style-type: none">■ <i>Наложително е насочване към специалист по оториноларингология или лицево челюстна хирургия при пациенти, при които са установени следните клинични критерии:</i><ul style="list-style-type: none">● червени или червени и бели лезии по устна лигавица, персистиращи повече от три седмици във всяка област;● разязвяване на мукозата на устни, устна кухина и орофаринкс, персистиращи повече от две седмици;● необяснима подвижност (разклащане) на зъби, несвързана с болести на пародонта;



- *персистиращ, особено едностранен, дискомфорт в гърло в продължение на повече от четири седмици;*
 - *болка при преглъщане, персистираща три седмици, която не се повлиява от лечение с антибиотик;*
 - *дисфагия, персистираща повече от три седмици;*
 - *дисфония, персистираща повече от три седмици;*
 - *стридор (понякога изисква спешно поведение);*
 - *неизяснена по произход туморна маса на глава и шия, персистираща повече от три седмици;*
 - *едностранно, новопоявило се запушване на нос, придружено от серозна или серозно-хеморагична носна секреция, персистираща повече от три седмици, особено с наличие на асоциирани симптоми;*
 - *лицева пареза/парализа, слабост или тежка лицева болка или лицева скованост;*
 - *наличие на орбитални маси;*
 - *ушна болка без доказателство за локална болест;*
 - *едностранно проводно намаление на слуха с персистиращ едностранен серозен отит;*
 - *ограничаване на възможност за отваряне на устата (тризъм) или подвижност на езика.*
- *Дисфония, продължаваща повече от четири седмици, при пациент над 30-годишна възраст, неповлияваща се от проведена терапия, е показана за обстоен ларингеален оглед поради суспекция за ларингеален тумор.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2005; 365: 2041-2054
2. Dickson RI. Nasopharyngeal carcinoma: an evaluation of 209 patients. *Laryngoscope* 1981; 91: 333
3. Ackerman LV, del Regato JA. Cancer: diagnosis, treatment, and prognosis, ed 4, St Louis, 1970, Mosby
4. Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing of epidemiology, diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2008; 83 (4): 489-501
5. Marur S, Forastiere AA. Head and neck squamous cell carcinoma: Update on epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2016; 91 (3): 386-396

6. Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer* 2007; 110 (7): 1429-1435
7. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA* 2012; 307 (7): 693-703
8. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papilloma-virus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29 (32): 4294-4301
9. Gillison ML, Castellsagué X, Chaturvedi A, et al. EUROGIN roadmap: comparative epidemiology of HPV infection and associated cancers of the head and neck and cervix. *Int J Cancer* 2014; 134 (3): 497-507
10. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, et al. World-wide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol* 2013; 31 (36): 4550-4559
11. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007; 356 (19): 1944-1956
12. Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100 (4): 261-269
13. Berger DS et al. Elective irradiation of the neck lymphatics for squamous cell carcinoma of the nasopharynx and oropharynx. *Am J Roentgenol* 1971; 111: 66
14. Hand K, et al. Pitfalls in the treatment of delayed lymph node metastases after control of small tongue carcinomas. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1995; 24: 356
15. Hall SF, Groome PA, Irish J, O'Sullivan B. The natural history of patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Laryngoscope* 2008; 118: 1362-1371
16. Samant S, Kumar P, Wan J, et al. Concomitant radiation therapy and targeted cisplatin chemotherapy for the treatment of advanced pyriform sinus carcinoma: Disease control and preservation of organ function. *Head Neck* 1999; 21: 595-601
17. Prades JM, Schmitt TM, Timoshenko AP, et al. Concomitant chemoradiotherapy in pyriform sinus carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 384-388
18. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Hypo pharynx cancer. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology: Clinical radiation oncology, head and neck tumours. 5th ed. Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins; 2008; 959-960
19. Peller M, Katalinic A, Wollenberg B, Teudt IU, Meyer JE. Epidemiology of laryngeal carcinoma in Germany, 1998-2011. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273 (6): 1481-1487
20. Santos MR, Servato JP, Cardoso SV, et al. Squamous cell carcinoma at maxillary sinus: clinicopathologic data in a single Brazilian institution with review of literature. *Laryngoscope* 2016; 126 (2): 399-404
21. Dubal PM, Bhojwani A, Patel TD, et al. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus: A population-based analysis. *Laryngoscope* 2016; 126 (2): 399-404
22. St-Pierre S, Baker SR. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus: analysis of 66 cases. *Head Neck Surg* 1983; 5: 508-513
23. Stern SJ, Goepfert H, Clayman G, et al. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 964-969
24. Qureshi SS, Chaukar DA, Talole SD, D'Cruz AK. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus: a Tata Memorial Hospital experience. *Indian J Cancer* 2006; 43: 26-29
25. Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, Lehmann W, Calcaterra T. Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. *Cancer* 2001; 92: 3012-3029
26. Turner JH, Reh DD. Incidence and survival in patients with sinonasal cancer: a historical analysis of population-based data. *Head Neck* 2012; 34: 877-885
27. Zaharia M, Salem LE, Travezan R, et al. Human papillomavirus load and physical status in sinonasal inverted papilloma and squamous cell carcinoma. *Rhinology* 2012; 50: 87-94

28. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90
29. Funk GF, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Trask DK, et al. Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: a National Cancer Data Base report. *Head Neck* 2002; 24: 165-118
30. Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 9-22
31. Mao L, Hong WK, Papadimitrakopoulou VA. Focus on head and neck cancer. *Cancer Cell* 2004; 5: 311-316
32. Bagan JV, Scully C. Recent advances in Oral Oncology 2007: epidemiology, aetiopathogenesis, diagnosis and prognostication. *Oral Oncol* 2008; 44: 103-108
33. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 195-215.
34. Woolgar JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2006; 42: 229-239.
35. Woolgar JA, Triantafyllou A. Pitfalls and procedures in the histopathological diagnosis of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma and a review of the role of pathology in prognosis. *Oral Oncol* 2009; 45: 361-385.
36. Barnes L, Evenson JW, Reichart P, Sidransky D (2005) Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours; Kleihues P, Sobin LH, editors. Lyon: IARC Press. p. 430
37. Sawair FA, Irwin CR, Gordon DJ, Leonard AG, Stephenson M, et al. Invasive front grading: reliability and usefulness in the management of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2003; 32: 1-9
38. van Oijen MG, Slootweg PJ. Oral field cancerization: carcinogen-induced independent events or micrometastatic deposits? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 249-256
39. Speight PM, Barrett AW. Salivary gland tumours. *Oral Dis* 2002; 8 (5): 229-240
40. Mendenhall WM, Werning JW, Pfister DG. Treatment of head and neck cancer. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp. 729-780
41. Ellis GL, Auclair PL. Tumors of the salivary glands. Washington, DC : Armed Forces Institute of Pathology, 1996. Atlas of Tumor Pathology
42. Wahlberg P, Anderson H, Björklund A, et al. Carcinoma of the parotid and submandibular glands--a study of survival in 2465 patients. *Oral Oncol* 2002; 38 (7): 706-713
43. Scanlon EE, Sener SE. Head and neck neoplasia following irradiation for benign conditions. *Head Neck Surg* 1981; 4 (2): 139-145
44. van der Laan BF, Baris G, Gregor RT, et al. Radiation-induced tumours of the head and neck. *J Laryngol Otol* 1995; 109 (4): 346-349
45. Spiro RH, Thaler HT, Hicks WF, et al. The importance of clinical staging of minor salivary gland carcinoma. *Am J Surg* 1991; 162 (4): 330-336
46. Gooden E, Witterick IJ, Hacker D, et al. Parotid gland tumours in 255 consecutive patients: Mount Sinai Hospital's quality assurance review. *J Otolaryngol* 2002; 31 (6): 351-354
47. Theriault C, Fitzpatrick PJ. Malignant parotid tumors. Prognostic factors and optimum treatment. *Am J Clin Oncol* 1986; 9 (6): 510-516
48. Vander Poorten VL, Balm AJ, Hilgers FJ, et al. The development of a prognostic score for patients with parotid carcinoma. *Cancer* 1999; 85 (9): 2057-2067
49. Terhaard CH, Lubsen H, Van der Tweel I, et al. Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results of the Dutch head and neck oncology cooperative group. *Head Neck* 2004; 26 (8): 681-692
50. Scottish Executive Health Department. Scottish Referral Guidelines for Suspected Cancer. Edinburgh: Scottish Executive Health Department; 2002. Available at: http://www.show.scot.nhs.uk/sehhd/mels/hdl2002_45.pdf

2

Диагностични изследвания

2

2.1. ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧНИ И ДЕНТАЛНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ**2.1.1. Огледално и фиброоптично изследване***Юлиян Рангачев*

Основен метод за диагностика на онкологичните болести на фаринкс, ларинкс и околоносни кухини представлява огледът.¹ Директният оглед на ларинкс и хипофаринкс при амбулаторни условия е останал далеч назад в пионерските години на специалността. Днес в рутинната практика все още широко се използва индиректени огледален метод. Чрез него може да се постигне визуализация на ларинкс, епи- и хипофаринкс. Изследването се извършва на буден пациент, при нужда – с локална анестезия. Въпреки че огледът с ларингеално огледалце може да е адекватен, функционалното изследване е до голяма степен ограничено от нефизиологично положение на уста и език и не винаги може да се постигне пълна/оптимална визуализация.² Себестойността на изследването е минимална, методът е изключително подходящ за скрининг при високорискови пациенти, не е свързан със скъпа апаратура. Сам по себе си може да постави индикации за различни допълнителни диагностични и терапевтични процедури. В опитни ръце позволява вземането на биопсичен материал от по-големи лезии. Типичен за индиректна ларингоскопия с огледалце е ниският комплайнс на пациентите – 1 от 2 пациенти не толерира изследването.¹⁻⁴ Липсата на възможност за фотодокументация

представлява отчетлив недостатък.¹ Една техническа модификация на метода, позволяваща получаване на увеличен стереоскопичен образ и евентуално фотодокументация, е с използване на амбулаторен микроскоп с фокусно разстояние 300 mm едновременно като източник на светлина и като увеличаваща оптична система.⁵

Ендоскопските техники дават разширени възможности за оценка на ларинкс и хипофаринкс, особено при пациенти, които не толерират индиректна огледална ларингоскопия. Ендоскопията е минималното изследване, необходимо при всеки случай на продължителна или необяснима дисфония или дисфагия.^{1, 21} Визуализацията на ларинкс и отдели на фаринкс преследва различни цели: получаване на висококачествени изображения за диагностика, качествена характеристика на вибрационните характеристики на глотиса.⁶ Ендоскопията има приложение и за оценка на отговора при лечение и индукционна химиотерапия. Използват се различни оптични системи: ригидни ангулирани системи, флексибилни фиброоптични ларингоскопи и флексибилни ларингоскопи с микрокамера на върха.² Има данни, че до 25% от случаите визуализацията с ригидна оптична система превъзхожда по информативност тази с флексибилна система.^{2, 7} Трансоралното изследване с ригидна оптика обаче се характеризира с по-нисък комплайнс от страна на пациентите в сравнение с използването на трансназален достъп и флексибилна оптика.^{2, 7} Развитието на ригидните оптични системи отдавна е достигнало високо ниво. Очакванията са за навлизане в практиката на 3D-системи, базирани на оптични принципи или на компютърни алгоритми.⁸ Флексибилните системи в настоящия момент извървяват прехода от фиброоптичния принцип към дигиталните chip-on-the-tip устройства. Добавянето на фотодокументация към всички тези форми на изследване е технически възможно и следователно – силно препоръчително.^{1, 9, 10} Провеждането на ендоскопия с биопсия в амбулаторни условия е свързано със значи-

телно ускоряване на диагностични процес, намаляване на разходите и елиминирани на анестезиологичните рискове.¹¹

Директната ларингоскопия под обща анестезия с микроскопско или ендоскопско увеличение понастоящем е “златен стандарт” за диагностична оценка и същевременно е достъп за получаване на биопсични материали при патология на ларинкс и хипофаринкс. Понякога тя се явява единствена опция при пациенти, при които не може да се постигне визуализация в будно състояние.¹¹ Тя предоставя възможност и за „палпация” с инструмент.^{1,2} Въпреки че при седирани и релаксирани пациенти моториката, чувствителността и функцията на ларинкса не могат да бъдат изследвани, този комбиниран диагностичен подход с по-добра визуализация, увеличен оптично образ, възможност за тактилна обратна връзка и стереоскопичен образ често позволява поставянето на допълнителни диагнози в сравнение с изброените по-горе техники за ларингеален оглед при будни пациенти – до 36% от случаите се поставя друга диагноза, а при 9-31% се установява допълнителна лезия.¹² В половината от тези случаи това променя лечебния план. Директна ларингоскопия под обща анестезия превъзхожда всеки друг ендоскопски методи или техни комбинация, явява се стандарт, към който се сравняват всички останали методи за диагностика на тумори на ларинкс и фаринкс.¹³ Единствено в клиничния сценарий за изключване или доказване на персистенция след първично лъчелечение на ларинкс директната ларингоскопия под обща анестезия с биопсии се характеризира с ниска чувствителност (25%) и специфичност (97%), като така отстъпва като метод дори на субективната преценка на хирурга-оториноларинголог (съответно 46% и 98%).¹⁴

Освен към уточняване на разпространение и получаването на материал за хистологична верификация, ендоскопското изследване трябва да е насочено и към търсене на вто-

ри първичен туморен процес в областта на глава и шия, бели дробове и хранопровод. С най-голяма вероятност за втори малигном са пациенти с хипофарингеален карцином, а с най-ниска – тези с ларингеален.^{15,16} Орофарингеалната локализация има по-особена характеристика: много висока вероятност за втори малигном при случаи до 1990 г. и много ниска в по-нови времена; това се обяснява с промяна в преобладаващите етиологични фактори – от класическата комбинация тютюнопушене плюс алкохол към НРV-инфекция.¹⁶ Вероятността за откриване на втори малигном в областта на глава и шия чрез панендоскопия при непущачи с орален и орофарингеален карцином е пренебрежимо малка.¹⁷ Проучванията показват, че трябва да бъдат скринирани средно 38 пациента, за да се открие един случай на втори първичен малигном. Тези стойности варират значително в зависимост от първичната локализация: ларинкс – един синхронен белодробен карцином ще бъде открит при скриниране на 126 пациенти; хипофаринкс – един синхронен карцином ще бъде открит при скриниране на 25 пациенти.¹⁶ Панендоскопия като първоначално системно изследване спомага за откриване на значително повече вторични малигноми, но това не повлиява преживяемостта след лечение.¹⁸

В последните години бяха валидирани редица допълнителни методики на специфично осветяване, *in vivo* оцветяване и физико-дигитален анализ, които се явяват значително допълнение към конвенционалната ендоскопия.

Ларингоскопия с автофлуоресценция (АФ). Методът е насочен към откриване на ранни малигнени изменения.⁶ Базира се на различно разпределение на естествените интрацелуларни (никотин-амид аденин динуклеотид и флавин адеин динуклеотид) и екстрацелуларните флуорофори (колаген и еластин) в нормална и туморна тъкан.¹⁹ Няколко проучвания потвърждават приложимостта и значението на АФ при лезии

на ларинкс. Екипът на *Zargi* сравнява АФ и стандартна ендоскопия, осъществени под обща анестезия, с една и съща ригидна оптика и директна визуализация на ларинкс при 108 пациенти; чувствителността за детектиране на малигнени ларингеални лезии е съотв. 86.9% и 71%; специфичността на двете техники съотв. е 82.8% и 80.6%. Комбинирането на данни от двете модалности на изследване дава чувствителност – 97.1% за карциомни лезии и 61.5% – за преканцерози, като общата специфичност е 71.8%. Фалшиво положителните находки се свързват с кървене, хиперемия умерена дисплазия и възпаление или цикатризация. От друга страна, левкоплакията демонстрира засилена АФ и това обуславя фалшиво отрицателни находки.²⁰ Екипът на *Arens* тества подобен подход, но при ларингоскопия в амбулаторни условия с ангиулирана ригидна оптика при 116 пациенти; в последствие находките са сравнени с резултати от биопсично изследване; АФ добавя 6% към чувствителността и 17% – към специфичността на конвенционалната ендоскопия с бяла светлина.²¹ По правило АФ може да се прилага и директно интраоперативно при лазерна резекция в ранни туморни стадии като се използват различни ендоскопи (флексибилни и ригидни).²² В 10% от случаите тази модалност на визуализация определя разширяване на резекционните граници в сравнение с определените чрез конвенционална ларингомикроскопия. Чувствителността и специфичността на допълнителната АФ за интраоперативно детектиране на чисти резекционни граници е съотв. 96.5% и 98.5%. Подобно интраоперативно прецизиране на обема на резекцията обуславя по-добър локален контрол и преживяемост.

Топикално прилагане на 5-аминолевулинова киселина (5-ALA). Тя индуцира флуоресценция в неопластични клетки, понеже те са с повишен пермеабилитет за веществото. В тях то се натрупва, метаболизира до протопорфирин, който има флуорофорни свойства.¹⁹ Чувствителността на метода за откриване на неоплазми (общо

за хипофаринкс плюс ларинкс) достига 96%.²³ Чувствителността и специфичността конкретно за ларинкс се определят съответно на 89% и 100%, но общо добавянето на 5-ALA към АФ не повишава диагностичната точност.²⁴ Подобно на АФ 5-ALA-индуцираната флуоресценция не може да се използва като точен корелат на хистологичната находка – не са в състояние да диференцират между степените на дисплазия или да посочат инвазивен карцином.¹⁹

Контактна ендоскопия. Тук се използва специфичен ригиден ендоскоп с оптично увеличение (x 60–x 150) и *in vivo* оцветяване с метиленово синьо, което позволява идентифициране на клетки с повишена митотична активност и неопластичност.¹⁹ Изследването става под обща анестезия. Чувствителността, специфичността и диагностичната му точност са сравними с тези на експресните хистологични изследвания (гефрир), но контактната ендоскопия е неинвазивна и се използва директно интраоперативно.²⁵ Тази диагностична методика не може да отидиференцира карцином *in situ* и инвазивен карцином на ларинкс поради невъзможност на използваната светлина да проникне в тъканта и да се отрази без изкривявания от дълбоките слоеве.²⁶

Конфокална ендомикроскопия (СЕМ). Този метод решава някои от горните проблеми. Използвайки лазер и филтрирайки нефокусираната светлина, СЕМ позволява изследване на лезии и в дълбочина (триизмерно), давайки точна информация и за области отвъд базалната мембрана. Конфокалният микроскоп сканира тъканта на определена дълбочина, заснима изображения от множество съседни фокусни точки и така се генерира плоскостното 2D-изображение. Използва се контрастно усилване с топикално приложен акрифлавин хидрохлорид (оцветява ядрата) и интравенозен флуоресцин (оцветява съдовете, прониква през тях и оцветява цитоплазмата и екстраце-

дуларния матрикс). Полученото изображение е черно-бяло. С промяна на фокусната равнина могат да се сканират тъкани на друга дълбочина.²⁶ Методът се нарича още *виртуална биопсия*. Първите резултати от прилагането му в областта на ларинкс показва висока чувствителност (100%), но много ниска специфичност (40%).²⁷ Делът на фалшиво положителни находки е неприемливо висок. В областта на горни дихателни пътища и глава и шия методът може да се прилага и с ригидни оптики.²⁸ Предстои да бъде изследвано до колко тази методика може да замести конвенционалните хистологични изследвания в случаи с гранични промени, при пациенти, при които истинска тъканна биопсия не е желателна.

Оптическа кохерентна томография (ОСТ). Представява образна методика, при която се използва инфрачервена светлина и принципът на интерферометрията. Получават се оптични разрези в дълбочина на тъканите до дълбочина от 2 mm.^{26, 29, 30} Допълнително усъвършенстване на метода представлява чувствителната към поляризация оптична кохерентна томография (PS-ОСТ) – отчита интензит и поляризация на отразената светлина от различните слоеве в тъканите. Колагенът представява естествено контрастно вещество и се получава много добро отграничаване на слоеве с различно колагеново съдържание.¹⁹ С чувствителност – 100%, специфичност – 95% и точност – 94% за откриване на малигноми на ларинкс ОСТ превъзхожда микроларингоскопията.³⁰ Способността на ОСТ да представя ултраструктурта на гласната връзка показва нейния потенциал за насочване на биопсии и резекции, както и за мониториране на прогресия на болестта или отговор на терапия.²⁶ С помощта на модифициран ригиден ендоскоп изследването може да се провежда и при буден пациент в амбулаторни условия.³¹

Раманова спектроскопия (РС). Тя е допълнителен неинвазивен образен метод за изследване на ларинкс, който може да покаже молекулярните граници на тумора чрез анализ на молекулярния състав на тъканите. Базира се на принципа, че интрамолекулярните връзки разсейват светлината по предвидим и измерим начин.^{19, 26} Използва се монохроматична светлина в близост до инфрачервения спектър. Отразената от тъканите светлина се сепарира по дължини на вълните чрез дифракция и филтриране. Чрез способността си да анализира молекулярната структура на тъканите РС може да спомогне за диференциране между здрави и малигнени тъкани. Тъканите притежават отличителни спектрални отпечатъци, отразяващи съставящите ги биологични молекули. Екипът на Stone тества метода върху материали от ларингеална лигавица; в тази малка група подходът разграничава нормални тъкани от малигнено променени със специфичност – 90% и чувствителност – 92%.

Строго селектирана дължина на вълна (NBI). Това е техника, при която интраепителната капилярна бримка се осветява последователно с тесни спектри червена, зелена и синя светлина. Това изследване на васкуларизацията на тъканите съответства на схващането, че всички тумори се нуждаят от ангажиране на околните съдове и на съдови ендотелни клетки за растежа си. Нововъзникналите от туморната индукция кръвоносни съдове имат типични морфологични особености. Използваните при NBI-филтри са за 415 nm и 540 nm и показват микросъдовете. Синята светлина (415 nm) се поглъща от хемоглобина – показва повърхността над интраепителна съдова мрежа. Зелената светлина (540 nm) прониква в по-дълбоките тъкани и показва субепителните съдове. Така NBI показва рисунъка на капилярите и може да идентифицира границите между различните типове тъкани, т.е. да спомогне за рано откриване на тумори.¹⁹ В областта на глава и шия NBI е тестван при патологии на оро-, хипофаринкс и устна

кухина. Екипът на *Piazza* анализират приложение на NBI при 279 пациенти в различни онкологични контексти; установяват обща чувствителност – 98% и специфичност – 90%. Екипът на *Kraft* сравнява NBI и конвенционална ендоскопия при suspectни за карцином ларингеални лезии³²; чувствителността на NBI (97%) превъзхожда тази на ендоскопия (79%); точността и специфичността на двата метода са съотв. 97% срещу 90% и 96% срещу 95%. Ендоскопията с NBI има приложение и при проследяване на пациенти след дефинитивно лъче- и лъчехимиолечение – една доста предизвикателна ситуация.³³ Проведеното при амбулаторни условия изследване се характеризира в точност – 88%, чувствителност – 92% и специфичност – 76%. Комбинацията с NBI води до откриване на 20% повече suspectни лигавични лезии в сравнение с конвенционална ендоскопия. Освен това, добавяне на NBI към конвенционално ендоскопско изследване повишава значително чувствителността му (от 53% на 87%) за откриване на втора първична неоплазма на горни отдели на храносмилателен и дихателен тракт.³⁴

Компютърно-автоматизиран анализ. В последно време се появяват и разработки за на ендоскопски ларингеални изображения, които постигат точност от 94% при класифициране на находките като нормални и патологични (нодуларни и дифузни)⁶ и 80% – при класифициране в седем класа (един нормален и шест патологични).⁶

Повечето от разгледаните по-горе методики на специфично осветяване, *in-vivo* оцветяване и физикодигитален анализ са с доказана клинична приложимост. Безспорна е ползата от тях за диференциране на suspectни лезии при ранна диагностика на карциноми или рецидиви и за интраоперативно определяне на границите на тумора. Някои от тях имат потенциал да прераснат в алтернатива на хистологичното изследване на биопсичен материал. В зависимост от тяхната наличност в отделните клинични центрове те следва да бъдат обединени в алгоритми за многостъпкова ендоскопска диагностика.¹³

В	Ендоскопски методи се препоръчват пред конвенционално огледално изследване като по-информативни и с по-висок комфорт и комплайнс на пациентите.
С	<ul style="list-style-type: none"> ■ При всеки първичен плоскоклетъчен карцином в областта на глава и шия се препоръчва активен скрининг за втори първичен тумор (особено при карцином на хипофаринкс), за предпочитане – с панендоскопия. ■ Препоръчва се панендоскопия да се осъществява с използване на флексибилна оптика, като по-безопасна от тази с ригидни системи. ■ С цел по-високи чувствителност и специфичност при диагностика и проследяване на тумори се обсъжда комбинация от различни ендоскопски техники в т.нар. многостепенна ендоскопия.



- **Ендоскопията е водещ диагностичен подход във всички етапи на онкологични болести на глава и шия (скрининг, диагностика, верификация, стадиране, проследяване).**
- **Трябва да се използват всички налични различни технически модалности, защото комбинирането им повишава чувствителността и специфичността.**
- **Видео- и фотодокументацията са добра практика при използване на ендоскопските техники.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Paul BC, Chen S, Sridharan S, Fang Y, Amin MR, Branski RC. Diagnostic accuracy of history, laryngoscopy, and stroboscopy. *The Laryngoscope* 2013; 123: 215-219
2. Chang JI, Bevans SE, Schwartz SR. Otolaryngology clinic of North America: evidence-based practice: management of hoarseness/dysphonia. *Otolaryngol Clin North Am* 2012; 45: 1109-1126
3. Barker M, Dort JC. Laryngeal examination: a comparison of mirror examination with a rigid lens system. *J Otolaryngol* 1991; 20: 100-103
4. Dunklebarger J, Rhee D, Kim S, Ferguson B. Video rigid laryngeal endoscopy compared to laryngeal mirror examination: an assessment of patient comfort and clinical visualization. *The Laryngoscope* 2009; 119: 269-271
5. Iglesias JB. [Indirect microlaryngoscopy]. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1991; 112: 89-90
6. Verikas A, Uloza V, Bacauskiene M, et al. Advances in laryngeal imaging. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 1509-1520
7. Eller R, Ginsburg M, Lurie D, Heman-Ackah Y, Lyons K, Sataloff R. Flexible laryngoscopy: a comparison of fiber optic and distal chip technologies-part 2: laryngopharyngeal reflux. *J Voice Off J Voice Found* 2009; 23: 389-395.
8. Gaudreau P, Fordham MT, Dong T, et al. Visualization of the supraglottis in laryngomalacia with 3-dimensional pediatric endoscopy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 142: 258-262
9. El-Demerdash A, Fawaz SA, Sabri SM, et al. Sensitivity and specificity of stroboscopy in preoperative differentiation of dysplasia from early invasive glottic carcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 2015; 272: 1189-1193
10. Nawka T, Konerding U. The interrater reliability of stroboscopy evaluations. *J Voice Off J Voice Found* 2012; 26: 812.e1-10.
11. Lippert D, Hoffman MR, Dang P, et al. In-office biopsy of upper airway lesions: safety, tolerance, and effect on time to treatment. *The Laryngoscope* 2015; 125: 919-923
12. Poels PJP, de Jong FICRS, Schutte HK. Consistency of the preoperative and intraoperative diagnosis of benign vocal fold lesions. *J Voice Off J Voice Found* 2003; 17: 425-433
13. Crosetti E, Pilolli F, Succo G. A new strategy for endoscopic staging of laryngeal carcinoma: multistep endoscopy. *Acta Otorhinolaryngol Ital Organo Uff Della Soc Ital Otorinolaringol E Chir Cerv-facc* 2012; 32: 175-181
14. Zbären P, de Bree R, Takes RP, et al. Which is the most reliable diagnostic modality for detecting locally residual or recurrent laryngeal squamous cell carcinoma after (chemo)radiotherapy? *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2013; 270: 2787-2791

15. Guardiola E, Pivrot X, Dassonville O, et al. Is routine triple endoscopy for head and neck carcinoma patients necessary in light of a negative chest computed tomography scan? *Cancer* 2004; 101: 2028-2033
16. Jain KS, Sikora AG, Baxi SS, Morris LGT. Synchronous cancers in patients with head and neck cancer. *Cancer* 2013; 119: 1832–1837.
17. Rodriguez-Bruno K, Ali MJ, Wang SJ. Role of panendoscopy to identify synchronous second primary malignancies in patients with oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2011; 33: 949-953
18. Priante AVM, Gross JL, Sztokfisz CZ, Nishimoto IN, Kowalski LP. Diagnosis of second primary tumor and long-term survival after single initial triple endoscopy in patients with head and neck cancer. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 2014; 271: 2285-2292
19. Tibbetts KM, Tan M. Role of Advanced Laryngeal Imaging in Glottic Cancer: Early Detection and Evaluation of Glottic Neoplasms. *Otolaryngol Clin North Am* 2015; 48: 565-584
20. Zargi M, Fajdiga I, Smid L. Autofluorescence imaging in the diagnosis of laryngeal cancer. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 2000; 257: 17-23
21. Arens C, Dreyer T, Glanz H, Malzahn K. Indirect autofluorescence laryngoscopy in the diagnosis of laryngeal cancer and its precursor lesions. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 2004; 261: 71-76
22. Succo G, Garofalo P, Fantini M, et al. Direct autofluorescence during CO2 laser surgery of the larynx: can it really help the surgeon? *Acta Otorhinolaryngol Ital Organo Uff Della Soc Ital Otorinolaringol E Chir Cerv-facc* 2014; 34: 174-183
23. Csanády M, Kiss JG, Iván L, et al. ALA (5-aminolevulinic acid)-induced protoporphyrin IX fluorescence in the endoscopic diagnostic and control of pharyngo-laryngeal cancer. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2004; 261: 262-266
24. Rydell R, Eker C, Andersson-Engels S, et al. Fluorescence investigations to classify malignant laryngeal lesions in vivo. *Head Neck* 2008; 30: 419-426
25. Cikojević D, Glunčić I, Pesutić-Pisac V. Comparison of contact endoscopy and frozen section histopathology in the intra-operative diagnosis of laryngeal pathology. *J Laryngol Otol* 2008; 122: 836-839
26. Hughes OR, Stone N, Kraft M, et al. Optical and molecular techniques to identify tumor margins within the larynx. *Head Neck* 2010; 32: 1544-1553
27. Volgger V, Girschick S, Ihrler S, et al. Evaluation of confocal laser endomicroscopy as an aid to differentiate primary flat lesions of the larynx: A prospective clinical study. *Head Neck* 2015. doi:10.1002/hed.24303
28. Just T, Stave J, Kreutzler H-J, Guthoff R, Pau HW. Confocal microscopic evaluation of epithelia of the larynx. *Laryngorhinootologie* 2007; 86: 644-648
29. Kraft M, Glanz H, von Gerlach S, et al. Clinical value of optical coherence tomography in laryngology. *Head Neck* 2008; 30: 1628-1635
30. Kraft M, Glanz H, von Gerlach S, et al. Optical coherence tomography : significance of a new method for assessing unclear laryngeal pathologies. *HNO* 2010; 58: 472-479
31. Guo S, Hutchison R, Jackson RP, et al. Office-based optical coherence tomographic imaging of human vocal cords. *J Biomed Opt* 2006; 11: 30501
32. Kraft M, Fostiropoulos K, Gürtler N, et al. Value of narrow band imaging in the early diagnosis of laryngeal cancer. *Head Neck* 2016; 38: 15-20
33. Zabrodsky M, Lukes P, Lukesova E, et al. The role of narrow band imaging in the detection of recurrent laryngeal and hypopharyngeal cancer after curative radiotherapy. *BioMed Res Int* 2014; 2014: 175398
34. Chung C-S, Lo W-C, Lee Y-C, et al. Image-enhanced endoscopy for detection of second primary neoplasm in patients with esophageal and head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2016; 38 Suppl 1: E2343-2349

2.1.2. Видеостробоскопия

Юлиян Рангачев

Ларингостробоскопията представлява метод на изследване на вибрациите на гласните връзки с повече от 120-годишна история.^{1,2} С напредване на дигиталните технологии в последните декади той претърпява съответно развитие.³⁻⁵ Най-общо при това изследване се използва синхронизирана по честота с гласа пулсова светлина. При синхронизацията светлинните импулси са с малко по-ниска скорост от вибрациите на гласните връзки, в резултат на което за наблюдаващия се създава композитна картина от различни фази на отделни цикли, създаващи илюзията за забавено движение. По този начин могат да се анализират вибрационните свойства на фонаторния епител на гласните връзки в различни фази.² За подаване на светлина до ларинкса и наблюдение се използват ригидни (най-често ангулирана оптика 90° или 70°) или флексибилни ендоскопи. Ригидните оптики осигуряват значително по-детайлна визуализация в сравнение с флексибилните, особено при стробоскопия. От друга страна обаче, типичен за ларингостробоскопията с ригидна оптика е по-ниският комплајнс на пациентите.^{4, 6} Добавянето на възможност за видео регистриране на находката е важно техническо допълнение в съвременната практика, позволяващо тя да бъде демонстрирана/обсъдена от повече от един консултанти. Последното е важно, като се има предвид значителната вариабилност в субективните оценки, характерна за ларингостробоскопията.^{7, 8}

Високоскоростно заснемане на фонация е друга диагностична модалност. При нея се заснемат хиляди изображения в секунда. Методът превъзхожда видеостробоскопията при диагностика на аperiодични вибрационни отклонения и такива в начална фаза на фонация (когато ларингостробоскопията още не е постигнала синхронизация), но ролята ѝ за диагностика на малигноми е същата.⁹

Видеостробокимографията представлява компютъризиран метод за анализ на видеостробоскопски записи.¹⁰ Все още няма публикации за диагностичната стойност на метода при онкологични болести.

Откривайки вариации във вибрациите на гласните връзки, ларингостробоскопията е подходящ метод за характеризиране на епителни лезии, като разкрива ред отклонения от нормата, включващи структурни промени, липса на вибрации и асиметрия във вибрациите.⁹ Хиперкератозата намалява амплитудата и подтиска мукозната вълна.¹¹ Пълното отсъствие на вибрации на мукозата в даден участък може да предположи наличие на микроинвазивен карцином, но може да е и резултат на компенсаторна фонотравма около бенигнена лезия. Стробоскопското „замръзване“ на епитела на гласна връзка (т.е. пълна липса на мукозна вълна) говори за проникване на патологичен процес към подлежащия мускул. Всяка подобна находка, която остане без промяна в продължение на няколко седмици, следва да бъде биопсирана.¹² Способността на ларингостробоскопията да открива аномалии на протичането на вибрационната вълна може да насочи вниманието към потенциални карциномни лезии и да мотивира допълнителното им диагностично уточняване, без обаче да представлява непременно показател за малигненост.⁹ Мукозна вълна липсва при 60% от случаите с тежка дисплазия и карцином и при 40% от случаите с лека до умерена дисплазия и папиломатоза. Мукозната вълна е налична, но ограничена, при 20% от случаите с тежка дисплазия и карцином и при 80% от случаите с лека до умерена дисплазия и папиломатоза. Всички тези резултати са сравнени с хистологично изследване на биопсичен материал. При липса на мукозна вълна се повишава вероятността за откриване на тежка патоанатомична диагноза. Наличието, обаче, на запазена мукозна вълна не може категорично да изключи вероятност за малигном. Наличието на мукозна вълна говори за липса на

засягане на вокалния лигамент, дори при категорично верифициран с хистология интраепителиален малигном.^{13, 8} Проследяване в динамика на наличие и амплитуда на мукозната вълна и амплитуда на трептене на гласни връзки може да се използва за индикатор за трансформация на преканцерози на глотис в ранен карцином.¹⁴ Показателят *намалена или липсваща мукозна вълна* е подходящ за диференциране между клинична левкоплакия (хистологично кератоза и умерена до тежка дисплазия) и инвазивен карцином съотв. с чувствителност – 92.8% срещу 96.8 %, специфичност – 96.8% срещу 92.8% и точност – 93.9% срещу 96.2%.⁸ Ларингостробоскопските критерии обаче не са достатъчни за диференциация между различни степени на дисплазия.¹⁵


Ларингостробоскопията може да промени следващите диагностични и терапевтични стъпки в 15% до 33% от стандартните пациенти в оториноларингологичните кабинети.¹⁶ В сравнение със стандартна ларингоскопия стробоскопията повишава чувствителността на изследването, което се потвърждава от няколко проучвания. Едно от най-големите проучвания обхваща 1900 пациенти за период от 4 години; ларингостробоскопията води до поставяне на допълнителна диагноза при 29%. С нейна помощ се установява, че в 18% от случаите предварително поставената с помощта на сравнителна ларингоскопия диагноза е неточна.¹⁷ При едно друго проспективно сравнение на ларингоскопия с последваща стробоскопия при 292 пациенти се установява, че добавянето на тази модалност на осветяване води до промяна на диагнозата и терапевтичното поведение при 14% от случаите.¹⁸ Конкретно в онкологичен контекст

комбинацията на индиректна ларингоскопия с HDTV-заснемане и добавено стробоскопско изследване се характеризира с чувствителност – 85%, специфичност – 40%, положителна прогностична стойност – 77.9% и отрицателна прогностична стойност – 51.6%.¹⁹ Следва да се подчертае необходимостта от видеодокументация на находките, понеже субективната оценка се характеризира със значителна вариабилност.⁷ Съществуват доказателства, че комбинацията от ларингостробоскопия плюс ексфолиативна ларингеална цитология представлява метод с висока чувствителност за доказване на ларингеален карцином (97%). Приложението на този подход е все още в експериментална фаза, не е разпространено, но носи потенциал да се утвърди като микроинвазивна диагностична процедура, която би могла да се осъществява под локална анестезия с цел проследяване на суспектни или посттерапевтични ларингеални находки при минимизиране на тъканна травма, свързана с конвенционална биопсия.²⁰

Само по себе си ларингостробоскопското изследване на гласни връзки (в различните му технически разновидности) има по-ограничено значение за онкологичната практика, понеже е насочено само към малък участък от ларинкс – фонаторен епител на гласни връзки, макар и това да е най-честа локализация на малигноми в ларинкс. Стробоскопията може да се използва и за изследване на вибраторни характеристики на други структури (хипофаринкс след ларингектомия) при заместителни фонаторни техники (шънтова гласова протеза) и би могла да идентифицира причината за незадоволителни резултати от протезиране.²¹

В

■ Стробоскопия се препоръчва като допълнение на ларингоскопия с конвенционално осветление.

В	<p>■ Препоръчва се трансорално използване на ригидна ангуларна оптика пред трансназално изследване с флексибилен ендоскоп (фиброоптичен или с чип на върха).</p>
С	<p>Ларингостробоскопия не се препоръчва за диференциране на различни степени на ларингеална дисплазия или като индикатор за провеждане или непровеждане на ларингомикроскопия с биопсия.</p>
	<p>■ Ларингостробоскопията представлява важен елемент на многостепенната ендоскопска диагностика и следва да се използва винаги, когато е възможно като метод за откриване на ранни промени в гласните връзки, месеци преди тяхната клинична изява.</p> <p>■ Видеодокументацията на находките е силно препоръчителна поради високата степен на субективизъм при оценка.</p>

ЛИТЕРАТУРА

- Mehta DD, Hillman RE. Current role of stroboscopy in laryngeal imaging. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 20: 429-436
- Rosen CA. Stroboscopy as a research instrument: development of a perceptual evaluation tool. *The Laryngoscope* 2005; 115: 423-428
- Verikas A, Uloza V, Bacauskiene M, Gelzinis A, Kelertas E. Advances in laryngeal imaging. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 1509-1520
- Chang JI, Bevans SE, Schwartz SR. Otolaryngology clinic of North America: evidence-based practice: management of hoarseness/dysphonia. *Otolaryngol Clin North Am* 2012; 45: 1109-1126
- Mau T. Diagnostic evaluation and management of hoarseness. *Med Clin North Am* 2010; 94: 945-960
- Eller R, Ginsburg M, Lurie D, et al. Flexible laryngoscopy: a comparison of fiber optic and distal chip technologies. Part 1: vocal fold masses. *J Voice Off J Voice Found* 2008; 22: 746-750
- Nawka T, Konerding U. The interrater reliability of stroboscopy evaluations. *J Voice Off J Voice Found* 2012; 26: 812.e1-10
- El-Demerdash A, Fawaz SA, Sabri SM, Sweed A, Rabie H. Sensitivity and specificity of stroboscopy in preoperative differentiation of dysplasia from early invasive glottic carcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2015; 272: 1189-1193
- Tibbetts KM, Tan M. Role of advanced laryngeal imaging in glottic cancer: Early detection and evaluation of glottic neoplasms. *Otolaryngol Clin North Am* 2015; 48: 565-584
- Sung MW, Kim KH, Koh TY, et al. Videostrobokymography: a new method for the quantitative analysis of vocal fold vibration. *The Laryngoscope* 1999; 109: 1859-1863
- Zhao RX, Hirano M, Tanaka S, Sato K. Vocal fold epithelial hyperplasia. Vibratory behavior vs extent of lesion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 1015-1018
- Bigenzahn W, Steiner E, Denk DM, Turetschek K, Frühwald F. Stroboskopie und bildgebung in der interdisziplinären diagnostik von fruhstadien des larynxkarzinoms. *Radiol* 1998; 38: 101-105

13. Gamboa J, Echeverría L, Molina B, Cobeta I. Stroboscopic assessment of chronic laryngitis. *Acta Otorrinolaringológica Esp* 2006; 57: 266-269
14. Song F, Zhang Q, Wang J, et al. Laryngostroboscopy in the monitoring of precancerous lesion of vocal cord and in canceration tracing. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2000; 35: 144-146
15. Djukic V, Milovanovic J, Jotic AD, Vukasinovic M. Stroboscopy in detection of laryngeal dysplasia effectiveness and limitations. *J Voice Off J Voice Found* 2014; 28: 262.e13-262.e21
16. Paul BC, Chen S, Sridharan S, et al. Diagnostic accuracy of history, laryngoscopy, and stroboscopy. *The Laryngoscope* 2013; 123: 215-219
17. Sataloff RT, Spiegel JR, Hawkshaw MJ. Stroboscopedaryngoscopy: results and clinical value. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100: 725-727
18. Casiano RR, Zaveri V, Lundy DS. Efficacy of videostroboscopy in the diagnosis of voice disorders. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 1992; 107: 95-100
19. Crosetti E, Pilolli F, Succo G. A new strategy for endoscopic staging of laryngeal carcinoma: multistep endoscopy. *Acta Otorhinolaryngol Ital Organo Uff Della Soc Ital Otorinolaringol E Chir Cerv-facc* 2012; 32: 175-181
20. Gugatschka M, Kiesler K, Beham A, et al. Hyperplastic epithelial lesions of the vocal folds: combined use of exfoliative cytology and laryngostroboscopy in differential diagnosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265: 797-801
21. Omori K, Kojima H. Neoglottic vibration in tracheoesophageal shunt phonation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999; 256: 501-505

2.2. ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2.2.1. Ултразвукова диагностика, компютър-томография и магнитнорезонансна томография

Марин Пенков

Образните методики придобиват все по-голяма роля при диагностициране, стадиране и следоперативно проследяване на епителни тумори на глава и шия (ТГШ). Ултразвукът (УЗ), компютър-томографията (КТ) и магнитнорезонансната томография (МРТ) са основните техники при образна диагностика на органи и структури в шията и техните болести. Всеки от методите има предимства и недостатъци при диагностика и стадиране, изборът на всеки трябва да се основава върху мултимодален подход за всяка една лезия, като се изисква оценка за всеки един пациент и всяка отделна клинична ситуация.¹

Епителните тумори на глава и шия (ТГШ) включват разнообразен набор от злокачествени болести, произхождащи от назофаринкс, орофаринкс, ларинкс, хипофаринкс, устна кухина, носна кухина, параназални синуси, цервикални лимфни възли и слюнчени жлези.

Обикновено диагнозата се установява клинично и с хистологична верификация, а основна роля на срезовите методики е точно определяне на разпространението на болестта с акцент върху характеристиките, влияещи върху избора на лечение или при планиране на хирургичен подход.⁸ Основни задачи пред диагностичните изследвания са: (1) местно разпространение на туморите; (2) ангажиране на локорегионални лимфни възли; (3) далечни метастази; (4) откриване на синхронни първични тумори; (5) оценка на ефекта от терапията; (6) ранно откриване на рецидив на болестта; (7) проследяване на пациенти.

Ултразвуково изследване. То е широко разпространена техника за изследване на щитовидна жлеза, шийни лимфни възли и слюнчени жлези. Методиката предлага визуализация на тези структури с висока разделителна способност на ниска цена и без използване на йонизираща радиация. Методът в комбинация с тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) е най-точен метод за стадиране на лимфни възли.⁴⁸ Като недостатък може да се изтъкне времеемкост на процедурата, резултатите са оператор-зависими⁵⁰ и при мултицентрични проучвания за стадиране на ТГШ при сравнение между КТ и УЗ извършването на ТАБ под УЗ-контрол няма сигнификантно предимство.⁵¹

Компютър-томография. Методът е за предпочитане пред МРТ при пациенти с клаустрофобия, нарушено съзнание или състояния като застойна сърдечна недостатъчност или дишателна недостатъчност в степен, непозволяваща продължително лежане по гръб. Компютър-томографията е метод на избор при пациенти с лезии, свързани с екссивна секреция на слуз, както и при изследване в условията на спешност. Тя е по-добър избор при оценка на вкълцвания или на ангажиране на кости, както и при пациенти с масивни метални импланти в тази зона, които биха довели до изразен артефакт при МРТ-изследване.^{2,11} При определени случаи, като неопластичен процес на база на черепа, освен КТ с цел максимално качествена оценка, може да се наложи и МРТ-сканиране. Модерните мултидетекторни КТ-апарати могат за кратко време да получат изображения с висока пространствена и времева разделителна способност.⁵ Независимо от клиничната ситуация, КТ-изследването при болни с ТГШ е необходимо да бъде извършено с контрастна интравенозна материя. Методът е подходящ за пре- и посттерапевтична оценка на основния тумор и е с висока чувствителност при анализ на екстракапсулно разпространение. При оценка на засягането на лимфни възли методът е с чувствителност – 70% и специфичност – 70%. Като основен недостатък се отчита невъзможност за отдефиниране на уголемени бенигнни от малигнни лимфни възли.

Протокол за КТ. Сканирането трябва да бъде извършено с контрастна материя, като покрие обем от база на черепа до горна торакална апертура.

Магнитнорезонансна томография. Тя е доказан и полезен инструмент за диагностика, оценка и проследяване на ТГШ, който в последно време се налага все повече в рутинната клинична практика. Предимствата на МРТ пред ултразвуковата диагностика (УЗГ) включват възможности за изобразяване на лезии в три равнини, оценка на костен мозък, по-добър тъканен контраст и разделителна способност и оценка на дълбоки структури. Методът на МРТ позволява отлично представяне на различните тъкани, като е възможна оценка за евентуално засягане на дурална обвивка, интракраниално разпространение, както и периневрално туморно разпространение.^{9, 23} Предимствата му пред КТ включват липса на йонизиращо лъчение, неизползване на йод-съдържащи контрастни материи и по-добра тъканна разделителна способност, разпространението може да бъде представено по-добре, по-добра визуализация на метастатична лимфаденопатия, по-добра оценка на туморна васкуларизация, допълнителна информация за структурата на тъкани, включваща плътност на клетките, интензитет и васкуларизация. Недостатъците му включват ситуации при откриване на малки тумори, подценяване на размерите спрямо КТ при посттерапевтични сканирания, клинични ситуации, при които е необходима седация, контраиндигирани феромагнитни импланти, артефакти от метални обекти, дълго време на изследване. В педиатричната популация поради наличие на йонизираща радиация при КТ се предпочита първоначално МРТ.¹¹

Протокол за МРТ. Изследването се провежда със стандартни антени за глава и шия, по възможност преди вземане на биопсия. За отдефиниране на граници на различни меки тъкани и структури T1 е най-добрата серия. За структури, обградени от ликвор, като

краниални нерви и вътрешни слухови канали, 3D T2 са най-подходящи серии. Бързите T2 (FSE T2 longTR/longTE) серии са предпочитани за предоставяне на по-голям детайл за кратко време и избягване на артефакти в образа. В протокола на действие е необходимо и наличие на серия с подтискане на сигнала от мастна тъкан и постконтрастна серия, както и серия с дифузия.^{2, 10}

T-стадиране. *Устна кухина.* Предпочитан метод е МРТ с възможност за оценка на ангажиране на корен на езика, но с възможни артефакти от зъбни импланти.¹⁵

Орофаринкс. Предпочитан метод е МРТ. За тонзили се извършва оценка на инвазията на меки тъкани около птеригоидните мускули и инфратемпоралната фоса; оценяват се и ретрофарангеални лимфни възли. За корена на езика се оценява ангажиране на валекули и преепиглотично пространство. За назофаринкс предпочитани методики са КТ/МРТ; извършва се оценка на парафарингеално пространство, ангажиране на синуси, интракраниална инвазия, ангажиране на инфратемпорална фоса и мастикаторно пространство.¹⁶

Хипофаринкс. Предпочитана методика е МРТ, а при контраиндикации – КТ. Оценява се ангажиране на ларинкс и параларингеално пространство, както и тиреоиден крикоиден хрущял, превертебрална фасция, щитовидна жлеза или хранопровод.

Ларинкс. Предпочитана методика е МРТ. При супраглотични тумори се оценява ангажиране на крикоиден, тиреоиден и/или аритеноиден хрущяли, ангажиране на върха на фоса пириформис, предна комисура, корен на езика, трансглотично разпространение. При инфраглотични тумори оценката включва ангажиране на тироиден хрущял изцяло (T4) вътрешна част (T3), ангажиране на аритеноиден и крикоиден хрущял, степен на ангажиране на контралатерална корда, субглотично разпространение.¹⁷

Слюнчени жлези. Предпочитани методи са КТ/МРТ. Прави се оценка на разпространение на туморите и отхвърляне на перинеурално разпространение.

Синуси. Предпочитани методи са комбинация КТ/МРТ, което подобрява точността на стадия.²⁴

Основа на череп. Предпочитани методи са КТ/МРТ. Необходимостта от двете методи е с цел подобряване на точността при поставяне на диагноза. Промените са следствие на патологията, псевдолезии или нормални варианти. От значение е времето, от което са промените – дълго и бавно растящи, ремоделиращи или агресивни деструктивни. Важно е определяне на достъпност и сигурност за биопсия.¹⁹

N-стадиране. Статуса на лимфните възли е от изключителна важност при решение за лечение и изготвяне на план за терапия, както и за цялостна прогноза.^{32, 33} Повечето образни методи зависят от размера на лимфните възли за доказване на ангажиране; трябва да надхвърлят 10 mm в аксиална равнина, за да бъдат оценени като вторично ангажирани, което довежда до 70% специфичност и чувствителност.³⁴⁻³⁶ Наличие на централна некроза е специфично за малигненост, но е късен белег.^{37, 39} Методът на МРТ разчита най-вече на серии с дифузия и рестрикцията в лимфни възли като ADC (< 1.0

$\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) се счита за най-силен независим предиктор за наличие на метастази.³⁸

M-стадиране. Отчетената честота на клинично идентифицирани далечни метастази варира между 2% и 18%.⁴⁰ Честотата им има директна връзка със стадия на болестта и в частност – с наличие на ангажирани лимфни възли и използвани диагностични методи.^{41, 42} Откриване на асимптоматични далечни метастази по време на проследяващи визити е с малко значение поради липса на адекватна дефинитивна терапия. За съжаление, няма проучвания, сравняващи КТ, МРТ и позитронноемисионна томография (PET).

Постерапевтичен контрол. Той е значително образно-диагностично предизвикателство поради наличие на множество различни промени, индуцирани от лъчехимиолечение, които могат да маскират евентуален рецидив.⁴⁵ Индуцираният мекотъкнен оток може да продължи от 6 месеца до 2 години и това довежда до необходимост от провеждане на серия от контролни КТ/МРТ-изследвания за откриване на нарастваща рецидивна формация.⁴⁶ Използването на функционални МРТ-серии, като дифузия и перфузия, може да бъде от полза при отдефиниране на рецидив, но още не са рутинно застъпени в клиничната практика.⁴⁷

В

- За откриване на интраорбитално и интракраниално разпространение на тумори се препоръчва магнитнорезонансна томография.
- При изследване на тумори на корен на език и при останалите тумори на устна кухина се препоръчва магнитнорезонансна томография.
- При оценка на назофарингеални, синоназални и паротидни тумори се препоръчва магнитнорезонансна томография.
- За оценка на тумори на орофаринкс, ларинкс и хипофаринкс се препоръчва компютър-томография.

В	<ul style="list-style-type: none"> ■ Магнитнорезонансна томография се препоръчва за оценка на разпространение на туморния процес в областта на глава и шия, ангажиране на лимфни възли, периневрално разпространение на процеса, както и за различаване на рецидив от посттерапевтични промени. ■ Магнитнорезонансна томография се препоръчва за планиране на клиничен мишенен обем при предстоящо лъчелечение.
С	<ul style="list-style-type: none"> ■ За диагностика и следлечебно проследяване на малигнени епителни тумори на глава и шия се препоръчват магнитнорезонансна томография и/или компютър-томография и/или ултразвук. ■ При изследване на първично туморно огнище с цел определяне на Т-стадий се препоръчва провеждане на компютър-томография или магнитнорезонансна томография. ■ За Т-стадиране на тумори в супрахиоидна част на шия, включващи тумори на черепна база, назофаринкс, орофаринкс, устна кухина, околоносни кухини и паротидна жлеза, се препоръчва провеждане на магнитнорезонансна томография. ■ За оценка на туморно засягане на черепна база, орбита, шиен гръбнак или невроаскуларни структури се препоръчва провеждане на магнитнорезонансна томография. ■ По време на изследване на първичен тумор на глава и шия се препоръчва провеждане на компютър-томография или магнитнорезонансна томография от ниво на черепна база до ниво на стерноклавикуларни стави за откриване и стадиране на шийна метастатична болест. ■ За откриване и стадиране на шийна нодална метастатична болест при първичен тумор на глава и шия се препоръчва магнитнорезонансна томография с включено дифузионно изследване. ■ При несигурни компютър-томографски или магнитнорезонансни данни за нодално стадиране се препоръчва ПЕТ/КТ, ПЕТ/МРТ или тънкоиглена аспирационна биопсия под ултразвуков контрол. ■ При тумори на инфрахиоидна част на шия (ларинкс, хипофаринкс) за първоначално образно изследване се предпочита компютър-томография. ■ При малигнени епителни тумори на глава и шия с висок риск се препоръчва компютър-томография на гръден кош.



- Целите при образна диагностика на тумори на глава и шия са свързани с оценка на разпространение на туморния процес, ангажиране на лимфни възли, перинеурално разпространение, както и различаване на рецидив от посттерапевтични промени.
- При невъзможност за провеждане на магнитнорезонансна томография като възможна алтернатива се обсъжда провеждане на компютър-томография.
- За стадиране в супрахиоидна част на шия се предпочита магнитнорезонансна томография пред компютър-томография, докато в инфрахиоидна част – компютър-томография пред магнитнорезонансна томография.

ЛИТЕРАТУРА

1. Som PM. The present controversy over the imaging method of choice for evaluating the soft tissues of the neck. *AJNR* 1997; 18: 1869-1872
2. Loevner LA, Sonners AI, Schulman BJ, et al. Reinterpretation of cross-sectional images in patients with head and neck cancer in the setting of a multidisciplinary cancer center. *AJNR* 2002; 23: 1622-1626
3. Ng SH, Chang TC, Ko SF, et al. Nasopharyngeal carcinoma: MRI and CT assessment. *Neuroradiology* 1997; 39: 741-746
4. Harnsberger HR, Glastonbury CM, Michel MA, Koch BL (eds). Diagnostic Imaging: Head and Neck. 2nd ed. Philadelphia, PA. Lippincott Williams & Wilkins; 2010
5. Sham ME and Nishat S. Imaging modalities in head and neck cancer patients – overview. *J Cancer Research Exper Oncol* 2011; 3 (3): 22-25
6. AJCC Cancer Staging Manual, 7th edition
7. Bree R, Deurloo EE, Snow GB, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000; 110: 397-400
8. Schoenfeld JD. Immunity in head and neck cancer. *Cancer Immunol Res* 2015; 3 (1): 12-17
9. Patel SG and Shah JP. TNM staging of cancers of the head and neck: Striving for uniformity among diversity. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 242-258
10. ACR–ASNR–SPR practice parameter for the performance of magnetic resonance imaging (MRI) of the head and neck. Available at: www.acr.org/guidelines
11. Meuwly JY, Lepori D, Theumann N, et al. Multimodality imaging evaluation of the pediatric neck: techniques and spectrum of findings. *Radiographics* 2005; 25: 931-948
12. Ng SH, Yen TC, Chang JT, et al. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4371-4376
13. NCCN guidelines. Version 2.2013 (05/29/13). Head and neck cancers, p.114, 2014 National Comprehensive cancer network, Inc. Available at: www.nccn.org
14. Hoang JK, Vanka J, Ludwig BJ, Glastonbury CM. Evaluation of cervical lymph nodes in head and neck cancer with CT and MRI: tips, traps, and a systematic approach. *AJR* 2013; 200: W17-W25
15. Wilson JA, editor. Effective head and neck cancer management: consensus document. London: British Association of Otorhinolaryngologists, Head and Neck Surgeons; 1998

16. Leslie A. Staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a comparison of MRI and CT in T- and N- staging. *J Comput Assist Tomog* 1999; 23: 43-49
17. Kaanders JH, Hordijk GJ, Dutch Cooperative H, Neck Oncology G. Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics, treatment, supportive care and rehabilitation. *Radiother Oncol* 2002; 63 (3): 299-307
18. Harnsberger HR. Global imaging anatomy of the neck. In: Harnsberger HR, Hudgins PA, Wiggins R, et al, eds. *Diagnostic Imaging: Head and Neck*. Salt Lake City, Utah: Amirsys, Inc; 2004:III-0-1-5
19. Chong VF, Fan YF. Skull base erosion in nasopharyngeal carcinoma: detection by CT and MRI. *Clin Radiol* 1996; 51: 625-631
20. Chong VF, Fan YF. Detection of recurrent nasopharyngeal carcinoma: MR imaging versus CT. *Radiology* 1997; 202: 463-470
21. Imaizumi A, Yoshino N, Yamada I, et al. A potential pitfall of MR imaging for assessing mandibular invasion of squamous cell carcinoma in the oral cavity. *AJNR* 2006; 27: 114-122
22. Ginsberg LE. Imaging of perineural tumor spread in head and neck cancer. *Semin Ultrasound CT MR* 1999; 20: 175-186
23. Ginsberg LE. MR imaging of perineural tumor spread. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002; 10: 511-525
24. Hahnel S, Ertl-Wagner B, Tasman AJ, et al. Relative value of MR imaging as compared with CT in the diagnosis of inflammatory paranasal sinus disease. *Radiology* 1999; 210: 171-176
25. Larson TL. Sinonasal inflammatory disease: pathophysiology, imaging, and surgery. *Semin Ultrasound CT MR* 1999; 20: 379-390
26. Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Savino PJ. Chapter 11: Visual pathways: embryology, anatomy and pathology. In: Som PM, Curtin HD, eds. *Head and Neck Imaging*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Mosby; 2003: 735-782
27. Ishikawa M, Anzai Y. MR imaging of lymph nodes in the head and neck. *Neuroimaging Clin N Am* 2004; 14: 679-694
28. Koch BL. Imaging extracranial masses of the pediatric head and neck. *Neuroimaging Clin N Am* 2000; 10: 193-214
29. Rumboldt Z, Gordon L, Gordon L, et al. Imaging in head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2006; 7 (1): 23-34
30. Westesson PL, Yamamoto M, Sano T, Okano T. Chapter 18: Temporomandibular joints: anatomy and pathology. In: Som PM, Curtin HD, eds. *Head and Neck Imaging*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Mosby; 2003
31. Pameijer FA, Mancuso AA, Mendenhall WM, et al. Can pretreatment computed tomography predict local control in T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy? Modern imaging techniques and ultrasoundguided aspiration cytology for the assessment of neck node metastases: a prospective comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37 (5): 1011-1021
32. Bittar RF, Ferraro HP, Ribas MH, Lehn CN. Predictive factors of occult neck metastasis in patients with oralsquamous cell carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol* 2015. Available at: doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.09.005
33. Schwartz LH, Bogaerts J, Ford R, et al. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. *Eur J Cancer* 2009; 45: 261-267
34. Curtin HD, Ishwaran H, Mancuso AA, et al. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases. *Radiology* 1998; 207: 123-130
35. Kaji AV, Mohuchy T, Swartz JD. Imaging of cervical lymphadenopathy. *Semin Ultrasound CT MR* 1997; 18: 220-249
36. Som PM. Detection of metastasis in cervical lymph nodes: CT and MR criteria and differential diagnosis. *AJR* 1992; 158: 961-969

37. Yousem DM, Som PM, Hackney DB, et al. Central nodal necrosis and extracapsular neoplastic spread in cervical lymph nodes: MR imaging versus CT. *Radiology* 1992; 182: 753-759
38. de Bondt RBJ, Hoebregts MC, Nelemans PJ, et al. Diagnostic accuracy and additional value of diffusion-weighted imaging for discrimination of malignant cervical lymph nodes in head and neck squamous cell carcinoma. *Neuroradiology* 2009; 51: 183-192
39. Takes RP. The value of ultrasound with ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy compared to computed tomography in the detection of regional metastases in the clinically negative neck. *Int J Oncol Biol Phys* 1998; 40: 1027-1032
40. Haughey BH, Gates GA, Arfken CL, Harvey J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101 (2 Pt 1): 105-112
41. de Bree R, Deurloo EE, Snow GB, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000; 110 (3 Pt 1): 397-401
42. Warner GC, Cox GJ. Evaluation of chest radiography versus chest computed tomography in screening for pulmonary malignancy in advanced head and neck cancer. *J Otolaryngol* 2003; 32 (2): 107-109
43. Arunachalam PS, Putnam G, Jennings P, et al. Role of computerized tomography (CT) scan of the chest in patients with newly diagnosed head and neck cancers. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002; 27 (5): 409-411
44. Hermans R. Posttreatment imaging in head and neck cancer. *Eur J Radiol* 2008; 66 (3): 501-511
45. Vandecaveye V, De Keyzer F, Nuyts S, et al. Detection of head and neck squamous cell carcinoma with diffusion weighted MRI after (chemo)radiotherapy: correlation between radiologic and histopathologic findings. *Inter J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67 (4): 960-971
46. Kim S, Loevner L, Quon H, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting and detecting early response to chemoradiation therapy of squamous cell carcinomas of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 986-994
47. Vandecaveye V, Dirix P, De Keyzer F, et al. Predictive value of diffusionweighted magnetic resonance imaging during chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Radiol* 2010; 20: 1703-1714
48. van den Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, et al. Occult metastatic neck disease: detection with US and US-guided fine-needle aspiration cytology. *Radiology* 1991; 180: 457-461
49. Takes RP, Knegt P, Manni JJ, et al. Regional metastasis in head and neck squamous cell carcinoma: revised value of US with US-guided FNAB. *Radiology* 1996; 198: 819-823
50. Takes RP, Righi P, Meeuwis CA, et al. The value of ultrasound with ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy compared to computed tomography in the detection of regional metastases in the clinically negative neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 1027-1032

2.2.2. Позитронноемисионна томография с компютър-томография

Павел Бочев, Ирена Костадинова

Епителните тумори на глава и шия (ТГШ), по-специално тези с плоскоклетъчна хистология, въпреки разнородната си локализация, имат сходно развитие, което предопределя еднотипното диагностично поведение при тях. За разлика от други органи локализации, тук клиничният преглед – визуален и ендоскопски – е от водещо значение, като данните от образната диагностика са предимно за оценка на разпространеност на болестта, а не за първична диагноза. До скоро анатомичните образни изследвания – компютър-томография (КТ) и конвенционална магнитнорезонансна томография (МРТ), се приемаха за методи на избор, но от рандомизирани проучвания и мета-анализи през последните две години се натрупаха данни, които не само доказват ролята на FDG позитронноемисионна компютър-томография (ПЕТ/КТ) при ТГШ в цялостния диагностичен алгоритъм, но го дефинират и като основен метод. Почти няма друга туморна локализация, при която предимствата на FDG ПЕТ/КТ да са така ясно изразени. В повечето от случаите ТГШ са плоскоклетъчни, които са принципно хиперметаболични и е възможна тяхната точна локализация, стадиране, рестадиране, лъчетерапевтично планиране и проследяване на терапевтичния ефект с функционално-морфологична хибридна образна техника.^{1,2} Някои ограничения на тази техника са свързани с нормалното биоразпределение на използвания радиофармацевтик – 18F-FDG – в областта на комплексните анатомични структури в шията, възникване на възможни артефакти от движения на главата, на метални дентални протези и възможността за натрупването му при някои доброкачествени тумори (Warthin tumour) и активни възпалителни процеси.^{3,4}

Роля на ПЕТ/КТ при стадиране на пациенти с ТГШ. Обичайното стадиране на ТГШ, специално на тези с плоскоклетъчна хистология, включва клинична оценка (вкл. ендоскопска) и образни изследвания като ехография, КТ с контраст (сеКТ) и МРТ. Все по-широко в практиката се налага и използването на FDG ПЕТ/КТ като метод с висока чувствителност и специфичност, чието приложение може да резултира в промяна в терапевтичния план при почти една трета от пациентите.² Независимо от високата честота на детекция на първичния тумор с ПЕТ/КТ (около 95%), методът не отменя извършването на КТ с контраст или МРТ, въпреки че съществуват проучвания, директно сравняващи КТ с ПЕТ/КТ и МРТ – с ПЕТ/КТ, при които се отчитат сходни характеристики по отношение оценката на локален статус, както и известно предимство на ПЕТ/КТ специално при тумори на устна кухина, особено при наличие на дентални импланти.⁶ Като оптимален вариант за оценка може да се обсъжда провеждане на ПЕТ/сеКТ като техника, превъзхождаща и трите образни метода поотделно.⁷ Въведената напоследък нова хибридна техника – ПЕТ/МРТ с възможности за много добър мекотъканен контраст и целотелесно изображение допринася за детайлно морфологично-метаболично характеризирание на тумора, обхващане на съседни структури, диагноза на синхронен тумор и такъв с неясна локализация при шийна лимфаденопатия.⁸ Въпреки че първите резултати са много обнадеждаващи,⁹ бъдещите проучвания ще покажат дали тази технология ще подобри детекцията на ТГШ, но със сигурност ще позволи провеждане на по-чести серийни изследвания за оценка на ефекта от терапията, както и по-широко приложение при деца поради редукция на лъчевото натоварване.

Голямото предимство на ПЕТ/КТ е във възможността за едноетапна оценка за ангиране на регионални лимфни възли и наличие на далечни метастази. Предимството на ПЕТ/КТ в детекцията на нодални метастази е добре известно и сравнително раз-

мер-независимо, т.е. позволява оценка и на метастатични лимфни възли под 10 mm, което е условната граница за норма от морфологични образни изследвания. Следва да се отбележи, че няма образен метод, който адекватно да регистрира микрометастази, но размерно най-независим образен метод си остава ПЕТ/КТ, тъй като, независимо от крайната разделителна способност от 4 mm (за 18F) и ефекта на частичен обем (partial volume effect), при достатъчно висока активност могат да се детектират малигнени лимфни възли и под този размер. Друг съществен момент е възможността за активране на лимфни възли с инфламаторни промени, което резултира във фалшиво позитивни резултати от FDG ПЕТ/КТ, но влиянието на този феномен е силно надценено в теоретичен план. Обобщават се и първи резултати от стадиране на регионални лимфни възли с ПЕТ/МРТ и възможност за детекция на минимални по размери метаболитно активни лезии⁸, като чувствителността и специфичността е по-висока от прилагането на ПЕТ/КТ – съответно 85% и 92%.⁸ По отношение на оценката на далечни метастази методът позволява едноетапно определяне на М-стадия. Най-честата метастатична локализация, белодробната, може да бъде по-адекватно оценена и със сeКТ, но наличието на костни метастази (втора най-честа локализация), както и вторични лезии в други органи, обикновено се пропускат при конвенционално стадиране.⁷ В данни от мета-анализи FDG ПЕТ/КТ постига висока сензитивност и специфичност по отношение на детекция на метастатични лимфни възли от порядъка на 84%. В сходен по дизайн мета-анализ сензитивността и специфичността по отношение на далечно метастазирание и при съмнение за рецидив е съответно 92% и 96%. Тъй като резултатите са от мета-анализи, независимо от сравнително по-малката тежест на индивидуални проучвания, методът може да се счита за високо информативен при стадиране и рестадиране на ТГШ както за наличие на нодално ангажиране, така и за системната дисеминация.^{10, 11} Това важи

в особено голяма степен за назофарингеален карцином, където рискът както от нодално, така и от далечно метастазирание е голям, както и в случаите на екстракапсулно обхващане на лимфни възли или периневрална инвазия.¹⁵ Към момента препоръките за приложение на ПЕТ/КТ като стадираща процедура се ограничават до пациенти с Т3-4 тумори или първоначални стадии III-IV, където рискът от далечно метастазирание е най-реален.^{11, 12} Друга особеност на ТГШ, която дефинира предимство на ПЕТ/КТ като методика на избор, е по-високата честота на синхронни тумори – в 3-8% от случаите¹⁶, като второ огнище се наблюдава най-често в бели дробове или гастроинтестинален тракт и приоритетно е свързано с първично огнище в хипофаринкс и ексцесивна употреба на алкохол или никотин.¹⁶

Характерна особеност при провеждане на ПЕТ/КТ при пациенти с ТГШ е опасността от компрометиране на образа поради активация на т.нар. кафява мастна тъкан, което засяга основно шийния регион и е свързано както с конституцията и възрастта на пациента (по-често при млади и слаби индивиди), така и с околната температура (изразена сезонност) и приема на адренергични стимули (най-често никотин и кофеин). Феноменът няма клинично значение, но може да деградира образа до степен на неинтерпретируемост, поне по отношение на нодалното ангажиране. Предлагани са редица варианти за намаляване честотата на случаи на активация, например с прием на бета-блокери или седативи, като съществува дори рандомизирано проучване, оценяващо ролята на седацията с *diazepam*, което обаче не отчита съществена разлика с плацебо и оценява техниката като безмислена.¹⁴ Като практическа препоръка за намаляване ефекта и честотата на компрометирани образи е поддържане на добре отоплени помещения за престой на пациенти и стриктно въздържане от тютюнопушене и прием на кофеинови напитки преди изследване.

Роля на ПЕТ/КТ при рестадиране и оценка на терапевтичен отговор. Основен проблем в нуклеарномедицинската практика, специално при изследвания с FDG, е стандартизация на оценката на терапевтичен отговор. Оценката може да се прави както след приключване на предвидения обем лечение (ПЕТ на края на лечението – ЕОТ ПЕТ, рПЕТ, sПЕТ) с цел скриниране за резидуална болест, така и по време на самото лечение (Interim ПЕТ, iPET). Оценката с iPET изглежда примамлива алтернатива за база за модификации на терапевтичния подход в хода на лечението, но като цяло е валидиран дефинитивно само при лимфоми и на този етап все още няма ясно структурирани данни за приложението му при ТГШ. На противоположния полюс е окончателното рестадиране с ЕОТ ПЕТ, където литературните данни, особено след 2015 г., са много, включително и от мащабни рандомизирани проучвания.

Скали за оценка на терапевтичен отговор. Широко прилаганата и проучвана оценка чрез използване на полуколичествения показател SUV (standardized uptake value) никога не е показвала достатъчна ефективност и в последните години е заменена от използване на чисто визуални критерии, с добро представяне в оценката на терапевтичния отговор. Повратен момент в концепцията на мониториране на отговора с FDG ПЕТ е валидиране на петстепенна скала за оценка при болест на *Hodgkin* (т.нар. Deauville criteria), а по късно и при неходжкинови лимфоми, като най-релевантен мониториращ и прогностичен показател. На тази база са разработени критерии за оценка и при ТГШ. Моделът на мониториране е чисто визуална оценка на активността на дадена лезия спрямо активността на медиастиналния кръвен пул и спрямо черния дроб, съответно със *степен 1* (липса на активност над фона), *степен 2* (активност, ненадвишаваща тази на медиастиналния кръвен пул), *степен 3* (активност между медиастинален кръвен пул и чернодробна активност), *степен 4* (активност, умерено повишена над чернодробна

и *степен 5* (активност значително над чернодробна). Тъй като активността в черен дроб е много стабилен показател (на практика повлияван само при хиперинсулинемия от инсулиноми или приложение на инсулин до 4 часа преди изследването), скалата е с отлична възпроизводимост, независимо от привидно опростения подход. Предложени са и вариации по типа на петстепенни Likert скали, които имат близка прогностична стойност. При всички сравнителни анализи използването на оценка чрез SUVmax е с по-лоши показатели и не може да бъде препоръчано.¹⁷ Чрез използване на визуална скала *Min et al.* отчитат много висока негативна предсказваща стойност както на iPET, така и на контролно сканира след приключване на предвидено лъчехимиолечение, при сравнително ниска позитивна предсказваща стойност.¹⁸ Като общо становище от литературните данни следва да се изведе фактът, че ПЕТ-негативните случай след приключване на лъчехимиолечение са с най-добра прогноза.

Освен оценка на отговор на първичния тумор, съществено значение за прогноза и за последващо поведение има и отговорът на ангажирани лимфни възли. В проучване на *Nishimura* се сравнява прогностичната стойност на четири образни метода – КТ, МРТ, ехография с тънкоиглена аспирационна биопсия и FDG ПЕТ; авторите приемат оценката на нодален отговор с КТ за недостатъчно адекватна, като подчертават водещата роля на ехография с цитология за позитивен мониториращ скрининг и на FDG ПЕТ/КТ за негативен скрининг 8-12 седмици след приключване на лечение.¹⁹ Тъй като все още се препоръчва провеждане на планова лимфна дисекция след приключване на предвиден обем лъчехимиолечение, тази констатация е важна за избор на последващо поведение. Проблемът е конкретно адресиран в рандомизирано проучване от 2015 г. (PET-NECK trial), сравняващо контингент от над 500 пациенти в две рамена – с провеждане на планирана лимфна дисекция след лъчехимиолечение и с провеждане на

скринингов ПЕТ след лъчехимиолечение и въздържане от лимфна дисекция при ПЕТ-негативните пациенти; резултатите не показват достоверна разлика в преживяемостта между двете рамена, обаче в рамото с ПЕТ/КТ честотата на лимфни дисекции е многократно по-ниска, както и честотата на усложнения след хирургия.²⁰ В този смисъл провеждането на ПЕТ/КТ след приключване на предвидения обем лъчехимиолечение (не по-рано от дванадесета седмица) може да се счита като основа за вземане на решение за последващо поведение.¹⁹

Роля на ПЕТ/КТ при доказване на рецидив. Засега липсват строги препоръки за проследяване на пациенти с ТГШ, но тъй като рецидивите най-често се появяват в рамките на първите две години, уместно е то да става на три месеца. Честотата на рецидиви е по-голяма при вече обхванати лимфни възли (N2-3), даже и при пълен клиничен отговор. Визуализацията им и доказването им с ПЕТ/КТ е с най-висока чувствителност и специфичност, съответно 92-94% и 78-96%, поради ограничените възможности на КТ и МРТ постоперативно или постлъчетерапевтично.¹⁶ Трябва да се има предвид и възможността за получаване на фалшиво положителен резултат при визуализация на шийни лимфни възли при засягането им от възпалителен процес; в тези случаи се препоръчва двуетапното или серийно сканиране (с оглед изследване за евентуално повишаващо се натрупване на 18F-FDG в суспектно огнище). Голямата полза от прилагане на хибриден метод е във високата му негативна предикативна стойност – 94-97%, при което не се налага по-нататъшно изясняване на статуса на регионалните лимфни възли с биопсия, но и не изключва периодично проследяване с образни методи.^{21,31} Методът е приложим както след ЛХТ, така и след хирургия, обикновено като контролно сканиране в рамките на първите 6 месеца след оперативно лечение.³²

Планиране на лъчелечение с ПЕТ/КТ. Молекулярното изображение, получено с помощта на позитронни радиофармацевтици и ПЕТ/КТ при ТГШ, е уникална възможност за определяне на таргетния обем и оптимизиране на лъчелечебния план благодарение на висока чувствителност на метода и отличен контраст. При съчетание с прецизни лъчелечебни техники (модулирано по интензитет лъчелечение, IMRT, триизмерно конформално и протонно лъчелечение) се постига по-добър туморен контрол и намаляване на странични токсични ефекти. В резултат на използването на хибридна образна техника е възможно да се промени таргетният обем, планиран само на базата на КТ-изследване, като се увеличи в резултат на визуализация на метаболитно активни лимфни възли с нормални размери, както и да се намали в резултат на фиброзни или вече некротични промени без витален тумор. Допълнително с целотелесна ПЕТ/КТ могат да се детектират и далечни метастази, с което радикално да се промени радиотерапевтичният план. Основен проблем е в липса на стандартизиран метод за очертаване на функционалния туморен обем, което значително може да промени формата и размера на облъчваното огнище, като повечето автори са на мнение, че то трябва да е на базата на 50% от максималната активност. Въпреки някои съображения около коректната делинеация на тумора и вариациите в определяне на туморния обем с FDG ПЕТ/КТ (главно при малки туморни обеми), методът все по-широко се използва директно за планиране на мишенен обем при лъчелечение. В пилотно проучване *Rasmussen et al.* визират вариабилност на мишенния обем, определен с ПЕТ/КТ в две последователни сканирания в рамките на няколко дни преди лъчелечение, отчитайки много ниска вариабилност и висока стабилност на параметрите на таргетния обем в две последователни сканирания както при мануално, така и при автоматизирано контуриране.²² Самото планиране с ПЕТ/КТ спрямо планирането с КТ резултира до 40%

намаление на обема.²³ Предимството на FDG ПЕТ/КТ е основно в определяне на мишенния обем на локално авансирани Т3-4 тумори, докато при оценка на малки тумори и нодално ангажиране разликата с КТ и МРТ не е достоверна. Друг съществен момент е промяната в стадия при някои пациенти.²⁴ В рандомизирано проучване при пациенти с локално авансирал назофарингеален карцином, сравняващо както обема, така и преживяемост, Wang *et al.* потвърждават значително по-малки мишенни обеми, определени с ПЕТ/КТ. Цитираното проучване сравнява и обща преживяемост след КТ-планиране и конвенционален режим на лъчелечение спрямо КТ-планиране с ескалация на дозата и ПЕТ/КТ-планиране с ескалация на дозата, като отчетената тригодишна преживяемост е съотв. 83.3%, 90.9% и 95.2%.²⁵ Доколкото предимството на FDG ПЕТ/КТ-планирането спрямо КТ е очевидно, отнасянето му към новите МРТ-техники е все още обект на проучване.²⁶ В чисто практически аспект работата с ПЕТ/КТ в режим на планиране на лъчелечение има редица специфики и изисква техническо обезпечаване и възпроизводимост на резултатите. В случаи, че образите ще се използват за директно планиране на мишенен обем, основно изискване е запазване на геометрията; това се постига чрез използване на стандартизирани (и сертифицирани) плоски маси, имобилизиращи устройства, подложки и др. От критично значение е тясната и стриктна колаборация между екип, извършващ изследването (лекар, рентгенов лаборант), и екип, провеждащ лъчелечението (лекар, физик, рентгенов лаборант).²⁷


Понастоящем продължават проучванията за доказване на определящата роля на ПЕТ/КТ при лъчелечебно планиране и на клиничния му ефект. Освен това се предлагат и други позитронни радиофармацевтици, каквито са ¹⁸F-FMISO и ¹⁸F-FAZA, за визуализация на хипоксия в туморни процеси, която е значително химио/лъчерезистентна; целта е увеличение на дозата в нея за получаване на по-добри терапевтични резултати.

Обнадеждаващи са и данните с ¹⁸F-FLT като маркер за степен на пролиферация и специфично диференциране на активен туморен процес/възпаление, но са необходими по-нататъшни проучвания.²⁸

Роля на ПЕТ/КТ при хистологични типове, различни от плоскоклетъчен. При тумори с хистология, различна от плоскоклетъчна, ролята на ПЕТ/КТ е недостатъчно проучена. Специално при тумори на големи слюнчени жлези предимствата на ПЕТ/КТ за стадиране са адресирани в малки серии с недобър дизайн и с наличие на конфликтни резултати спрямо конвенционалното стадиране/рестадирание. Следва да се отбележи, че методът не може да направи разлика между бенигни и малигнени тумори на големи слюнчени жлези и не следва да се използва като средство за диференциална диагноза. От друга страна, т.нар. инциденталомии в слюнчени жлези или метаболитно активни нодули, детектирани с FDG ПЕТ/КТ, провеждан по друг повод, са редки (0.4-2.4%) и честотата на малигнитет не надвишава 4% в данни от мета-анализ, поради което подходът към тях следва да е консервативен/изчаквателен, с изключение на лимфоми, където може да е необходимо допълнително уточняване поради значително по-висок малигнен риск.²⁹

³⁰ Тъй като липсват добре обосновани стандарти за поведение при редки неплюскоклетъчни хистологични варианти на ТГШ (аденокарциноми от малки слюнчени жлези, амелобластоми, естезионевробластоми и др.) и ролята на ПЕТ/КТ е неясна, уместно е включване на методиката на някакъв етап в диагностичния алгоритъм; мотивация е по-нелогичното поведение на аденокарциномите на глава и шия спрямо конвенционалната спиноцелуларна хистология, както и за набиране на литературна база-данни.

Роля на FDG ПЕТ/КТ при тумори с шийни метастази с неизвестна първична локализация (НПЛ). Виж. Раздел 8.1.2.

В	<ul style="list-style-type: none"> ■ FDG PET/КТ се препоръчва за рестадиране след дефинитивно лъчелечение/лъчехимиолечение за селектиране на кандидати за шийна лимфна дисекция. ■ FDG PET/КТ се препоръчва за първоначално стадиране на пациенти с висок риск за нодална и системна дисеминация (назофарингеален карцином, висок първоначален стадий III-IV, определен с други образни методи), при пациенти със симптоматика, неотговаряща на находки от конвенционално стадиране, или при наличие на некатегорични/дискутабилни находки от конвенционално стадиране. ■ FDG PET/КТ се препоръчва като метод на избор при доказване на рецидиви от малигнени епителни тумори на глава и шия. ■ FDG PET/КТ се обсъжда за прецизиране на планирания мишенен обем при лъчелечение. ■ FDG PET/КТ се препоръчва при пациенти с шийни метастази от тумори с неизвестна първична локализация, ако проведените диагностични мероприятия (образни, клинични) не са довели до идентифициране на първичния тумор.
С	<ul style="list-style-type: none"> ■ FDG PET/КТ се препоръчва за едноетапно рестадиране след приключване на предвидения терапевтичен обем, не по-рано от дванадесет седмици след приключване на лъчелечение. ■ FDG PET/КТ се препоръчва за едноетапно рестадиране след хирургия за оценка на окултни метастази и подбор на кандидати за шийна лимфна дисекция.
	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>При провеждане на FDG PET/КТ при пациенти с тумори на глава и шия е уместно, освен цялостно сканиране, да се проведе и прицелно сканиране по протокол за глава и шия.</i> ■ <i>Провеждането на FDG PET/КТ за цели на планиране на лъчелечение следва да се извършва в тясна колаборация с лъчетерапевтичен екип.</i> ■ <i>Провеждането на FDG PET/КТ за цели на планиране на лъчелечение следва да се извършва на плоска маса и с аксесоари (подложки, имобилизиращи устройства), съгласувани с лъчетерапевтичен екип.</i> ■ <i>За избягване на феномен на активация на кафява мастна тъкан пациентите следва да спазват правила за въздържане от тютюнопушене, прием на кафе и други алкалоидни напитки няколко часа преди изследването, да бъдат инструктирани да са топло облечени и да им се осигури престой в добре отоплени помещения; медикаментозни интервенции не се препоръчват.</i>



- *Оценка на ефект от проведено лъчехимиолечение следва да се прави не по-рано от осем-дванадесет седмици от последен ден на лъчелечение, освен в случаи, когато диагностичният въпрос касае находки извън облъчваното поле.*
- *Използването на SUVmax като дискриминатор на малигнени от бенигнени находки в областта на глава и шия, както и за оценка на терапевтичен отговор, трябва внимателно да се интерпретира.*
- *При пациенти с неизвестна първична локализация и планирани FDG ПЕТ/КТ и панендоскопия ендоскопското изследване със „слепи“ биопсии следва да се извърши след обратното изследване.*
- *При инцидентно визуализирани метаболитно активни нодули в паротидни жлези или асиметрия в тонзили при екстрацервикални туморни локализации пациентите следва да се консултират с лицево челюстен хирург и/или оториноларинголог.*
- *Шийни лимфни възли с леко до умерено повишено натрупване на ¹⁸F-FDG с образни характеристики на бенигненост трябва да бъдат проследявани в динамика.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Weckesser M, Schlegel P. Head and neck tumors. In: PET-CT Hybrid Imaging, ed. by O. Schober, W. Heindel, Thieme, Stuttgart, 2010, 75-85
2. Castaldi P, Leccisotti L, Bussu F, et al. Role of 18F-FDG PET-CT in head and neck squamous cell carcinoma. *Acta otorhinolaryngologica italica* 2013; 33: 1-8
3. Schwarz E, et al. FDG positive Warthin's tumors in cervical lymph nodes mimicking metastases in tongue cancer staging with PET-CT. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 140: 134-135
4. Бочев П, А. Клисарова, Ж. Данчева, Б. Чаушев, Б. Балева. Артефакти и грешки при регистрирането и интерпретацията на 18F-FDG ПЕТ/КТ. *Рентгенология и радиология* 2011; 4: 271-286
5. Evangelista L, Cervino AR, Chondrogiannis S, et al. Comparison between anatomical cross-sectional imaging and ¹⁸F-FDG PET/CT in the staging, restaging, treatment response, and long-term surveillance of squamous cell head and neck cancer: a systematic literature overview. *Nucl Med Commun* 2014; 35 (2): 123-134
6. Baek H, Chung M, Son I, et al. Tumor volume assessment by 18F-FDG PET/CT in patients with oral cavity cancer with dental artifacts on CT or MR images. *JNM* 2008; 49 (9): 1422-1428
7. Lonnew M, Hamoir M, Reychler H, et al. Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: A multicenter prospective study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1190-1195
8. Buchbender C, Heusner T, Lauenstein T, et al. Oncologic PET/MRI, part 1: tumors of the brain, head and neck, chest, abdomen, and pelvis. *JNM* 2012; 53: 928-938
9. Platzek I, et al. PET-MRI in head and neck cancer. *JNM* 2013; 41 (1): 6-11
10. Lu Yongkui, Li Jian, Wanghan, Li Jingui. ¹⁸F-FDG-PET/CT for the detection of regional nodal me-

- tastasis in patients with primary head and neck cancer before treatment: A meta-analysis. *Surgical Oncology* 2013; 22 (2): e11-e16
11. Gao S, Li S, Yang X, Tang Q. ¹⁸F-FDG PET-CT for distant metastases in patients with recurrent head and neck cancer after definitive treatment. A meta-analysis. *Oral Oncology* 2014; 50 (3): 163-167
 12. NCCN practice guidelines in oncology. Head and neck cancer. v.1.2016. Available at: www.nccn.org
 13. Yoo J, S. Henderson, C. Walker-Dilks. Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in head and neck cancer. *Clinical Oncology* 2013; 25 (4): e33-e66
 14. Sturkenboom MG, Hoekstra OS, Postema EJ, et al. A randomised controlled trial assessing the effect of oral diazepam on ¹⁸F-FDG uptake in the neck and upper chest region. *Mol Imaging Biol* 2009; 11 (5): 364-368
 15. Wenzel S, et al. The prognostic impact of metastatic pattern of lymph nodes in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2004; 261 (5): 270-275
 16. Lin E, Alavi A. Head and neck cancer. In: PET and PET-CT, II ed., Thieme, New York, 2008, 127-135
 17. De Bree, Hoekstra. Evaluation of neck node response after radiotherapy: minimizing equivocal results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 605-608
 18. Min M, Lin P, Lee M, et al. Prognostic value of 2-[¹⁸F] fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography-computed tomography scan carried out during and after radiation therapy for head and neck cancer using visual therapy response interpretation criteria. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016; doi: 10.1016/j.clon.2015.12.026. [Epub ahead of print]
 19. Nishimura G, Yabuki K, Hata M, et al. Imaging strategy for response evaluation to chemoradiotherapy of the nodal disease in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2015 Dec 28. [Epub ahead of print]
 20. Mehanna H, Wong W, McConkey L, et al. PET-NECK: A multi-centre, randomized, phase III, controlled trial (RCT) comparing PETCT guided active surveillance with planned neck dissection (ND) for locally advanced (N2/N3) nodal metastases (LANM) in patients with head and neck squamous cell cancer (HNSCC) treated with primary radical chemoradiotherapy (CRT). *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl.): Abstr. 6009
 21. Ryan W, et al. Positron-emission tomography for surveillance of head and neck cancer. *Laryngoscope* 2005; 115 (4): 645-650
 22. Rasmussen JH, Vogelius IR, Aznar MC, et al. Spatio-temporal stability of pre-treatment 18F-Fludeoxyglucose uptake in head and neck squamous cell carcinomas sufficient for dose painting. *Acta Oncol* 2015; 54 (9): 1416-1422
 23. Leclerc M, Lartigau E, Lacornerie T, et al. Primary tumor delineation based on (¹⁸)FDG PET for locally advanced head and neck cancer treated by chemo-radiotherapy. *Radiother Oncol* 2015; 116 (1): 87-93
 24. Chatterjee S, Frew J, Mott J. Variation in radiotherapy target volume definition, dose to organs at risk and clinical target volumes using anatomic (computed tomography) versus combined anatomic and molecular imaging (positron emission tomography/computed tomography): intensity-modulated radiotherapy delivered using a tomotherapy Hi Art machine: final results of the VortigERN study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; 24 (10): e173-179
 25. Wang J, Zheng J, Tang T. A randomized pilot trial comparing positron emission tomography (PET)-guided dose escalation radiotherapy to conventional radiotherapy in chemoradiotherapy treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One* 2015; 10 (4): e0124018
 26. Welsh L, Panek R, McQuaid D. Prospective, longitudinal, multi-modal functional imaging for radical chemo-IMRT treatment of locally advanced head and neck cancer: the INSIGHT study. *Radiat Oncol* 2015; 10: 112
 27. Thorwarth D, Beyer T, Boellaard R, et al. Integration of FDG-PET/CT into external beam radiation

- therapy planning. Technical aspects and recommendations on methodological approaches. *Nuklearmedizin* 2012; 51 (4): 111-160
28. Langen B, et al. Reproducibility of quantitative 18F-FLT using positron emission tomography. *EJNMMI* 2009; 36 (3): 389-395
29. Makis W, Ciarallo A, Gotra A, et al. Clinical significance of parotid gland incidentalomas on (18)F-FDG PET/CT. *Clin Imaging* 2015; 39 (4): 667-671
30. Bertagna F, Nicolai P, Maroldi R, et al. Diagnostic role of (18)F-FDG-PET or PET/CT in salivary gland tumors: A systematic review. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2015; 34 (5): 295-302
31. Gupta T. et al. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(11): 2083-2095
32. Taghipour M et al. FDG PET/CT in patients with head and neck squamous cell carcinoma after primary surgical resection with or without chemoradiation therapy. *Am J Roentgenol* 2016; 206 (5): 1093-1100

2.3. МОРФОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2.3.1. Биопсични техники

Павел Станимиров

Биопсия е диагностична процедура и означава вземане на тъкан от жив организъм за микроскопско диагностично изследване. Тя бива цитологична, инцизионна, ексцизионна, аспирационна.¹

Инцизионна биопсия. Извършва се чрез клиновидно изрязване на част от граничната зона на тумора на достатъчна дълбочина; материалът трябва да включва патологична и нормална тъкан.¹ При големи или клинично хетерогенни тумори се извършва повече от една биопсия.¹ Избягва се вземане на материал от централни зони на големи лезии поради наличие на некротични участъци с ниска диагностична стойност. Мястото на биопсията се избира, като се съобразява със специфични анатомични особености, наличие на нервни влакна и/или кръвоносни съдове.

Ексцизионна биопсия. Тя е диагностична процедура, при която се отстранява цялата патологична тъкан за целите на хистопатологичното изследване. Типично се използва при хирургичното отстраняване на малки доброкачествени лезии под 1-2 cm в диаметър.^{1,2} Цялата лезия се изрязва с 2-3 mm от нормалната заобикаляща тъкан.¹ Ширината на ексцизия може да варира в зависимост от предполагаемата диагноза. При съмнение за злокачествени болести, включително някои пигментни лезии, ексцизионната биопсия включва около 5 mm от заобикалящите меки тъкани.¹ С редки изключения ексцизионната биопсия не трябва да се извършва при съмнение за злокачествени лезии, освен в случаи, в които клиницистът, провеждащ биопсията, ще участва в окончателното


лечение.² Проблемът, който се наблюдава в подобни случаи е, че лигавицата на мястото на ексцизията оздравява напълно и при следваща консултация от специалист (хирург, лъчетерапевт, онколог) не може да се прецени точна локализация, разпространение на процеса и планиране на лечението. Освен това, при провеждане на реексцизия на туморно ложе е възможно в резектата да не се открие остатък от злокачествения тумор и това може да доведе до грешни преценки и тълкувания за необходимостта от проведената реексцизия. При ексцизионна биопсия на потенциално малигнен лезии резектатът се ориентира и се маркират резекционните граници с конец; прилага се скица с описание на материала. Това дава възможност за предоставяне на коректна информация за статуса на резекционните граници и адекватността на ексцизията. Хирургът получава информация за участъците с близки или ангажирани граници, което е от значение при планиране на последващо лечение.²

Биопсично изследване на замразени тъкани (gefrip, frozen section). Не се прилага, когато е планувано оперативно лечение на по-късен етап. Препоръчва се да се използва при следните непротиворечиви ситуации: (1) диагнозата оказва непосредствено влияние върху хирургичното поведение; (2) лезията не е достъпна за предоперативна биопсия; (3) проведена е неуспешна предоперативна биопсия; (4) стадиране на малигнен неоплазми; (5) оценка на резекционни граници и адекватност на ексцизията.³ Хирургът и патологът трябва внимателно да преценят следните възможности: (1) да не съществува риск за компрометиране на тъканните спесимени; (2) да има достатъчно тъкан за всички допълнителни изследвания; (3) да има висока вероятност за поставяне на правилна диагноза; (4) да има малка вероятност за предоставяне на неправилна диагноза.³

Аспирационна биопсия. Извършва се с игла и спринцовка и има следните цели: (1) изследване на лезията за съдържание на течност или (2) аспириране на клетки за цели на цитопатологичната диагностика. Методът е наричан тънкоиглена аспирационна биопсия. Индицирана е при наличие на формации на лице и шия. Намира рутинно прило-

жение при изследване на остеолитични лезии, съмнителни за съдов произход, както и при вътрекостни лезии за преценка на структурата на лезията (кистична или солидна). За провеждане на аспирационна биопсия се използва инжекционна игла 18G или 20G и спринцовка 20 cm³.¹

C	<ul style="list-style-type: none"> ■ При всички пациенти с тумори на глава и шия се препоръчва хистологична верификация чрез инцизионна, щипкова или ексцизионна биопсия от първичния тумор. ■ При шийна лимфаденомегалия и неясна първична локализация се препоръчва провеждане на хистологична верификация чрез биопсия от шийни лимфни възли. ■ При изолирана шийна лимфаденомегалия се препоръчва ексцизия на лимфния възел. ■ За предоперативно изследване на тумори в областта на глава и шия се препоръчва тънкоиглена аспирационна биопсия като ориентирувъчен морфологичен метод. ■ Ексцизионна биопсия не се препоръчва при съмнение за злокачествени лезии, освен в случаи, в които клиникът, провеждащ биопсията, ще участва в окончателното лечение.
D	<p>Тънкоиглена аспирационна биопсия не се препоръчва при съмнение за плеоморфен аденом на паротидна жлеза.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Разрезът при инцизионна биопсия се прави на достатъчна дълбочина и материалът трябва да включва патологична и нормална тъкан.</i> ■ <i>При тумори с клинична хетерогенност се извършват повече от една биопсии при нужда.</i> ■ <i>При анатомично сложни локализации инцизионната биопсия се извършва в най-далечния участък от важни анатомични структури, които са лимитиращ фактор за резекционната линия.</i> ■ <i>При ексцизионна биопсия на потенциално малигнени лезии резектатът се ориентира и се маркират резекционните граници; прилага се скица с описание на материала.</i>
---	--

ЛИТЕРАТУРА

1. Ellis E. Principles of differential diagnosis and biopsy. In: Hupp J, Ellis E, Tucker M. Contemporary oral and maxillofacial surgery. 6th Edition. Elsevier: Mosby. 2014
2. Kalmar JR, Allen CM. Differential diagnosis of oral disease. In: Miloro M, et al. Peterson's Principles of oral and maxillofacial surgery. 3rd Edition. People's Medical Publishing House. 2011
3. Michael McCoy J. Pathology of the oral and maxillofacial region: diagnostic and surgical considerations. In: Oral and maxillofacial surgery, 2nd Edition, Editor Fonseca R, Publisher WB Saunders 2008

2.3.2. Патологична диагноза и класификации на малигнени епителни тумори на глава и шия

Иван Терзиев

Общоприета класификация на туморите на глава и шията (ТГШ) е тази на СЗО от 2006 г.¹ Злокачествените епителни ТГШ са групирани по анатомичен принцип в следните групи: (1) тумори на носна кухина и параназални синуси; (2) тумори на назофаринкс; (3) тумори на хипофаринкс, ларинкс и трахея; (4) тумори на устна кухина и орофаринкс; (5) тумори на слюнчени жлези.

Злокачествени епителни тумори на носна кухина и параназални синуси. (1) Плоскоклетъчен карцином и варианти на плоскоклетъчния карцином – верукозен карцином, папиларен плоскоклетъчен карцином, базалоиден плоскоклетъчен карцином, лимфоепителен карцином. (2) Синоназален недиференциран карцином. (3) Аденокарцином: (а) интестинален тип синоназален карцином; (б) неинтестинален тип синоназален карцином. (4) Карциноми от малки слюнчени жлези: аденоиднокистичен карцином и мукоепидермоиден карцином.

Имунохистохимични характеристики на злокачествените епителни тумори на нос и параназални синуси. Плоскоклетъчният карцином експресира ЕМА, панцитокератини, СК5/6, СК34 бета Е12 и р63. Недиференцираните синоназални карциноми експресират ЕМА, СК7, СК19, NSE; не експресират СК5/6, СК34 бета Е12, хромогранин А и синаптофизин. Интестиналният тип аденокарцином показва типична за дебелочревния аденокарцином имунохистохимична констелация – позитивна реакция за СК20 и CDX2 и негативна за СК7. Неинтестиналният тип аденокарцином типично експресира СК7 и не експресира СК20 и CDX2.²⁻⁴

Злокачествени епителни тумори на назофаринкс. Класификацията на СЗО включва следните групи карциноми на назофаринкса: (1) тип 1 по СЗО – вроговяващ плоскоклетъчен карцином; (2) тип 2 по СЗО – некератинизиращ назофарингеален карцином; той се подразделя на тип 2А – некератинизиращ диференциран карцином и тип 2В – некератинизиращ недиференциран карцином; (2) базалоиден плоскоклетъчен назофарингеален карцином; хистологичните му характеристики са идентични с тези на същия карцином на ларинкс и с други локализации. Старият термин *лимфоепителиом* трябва да се избягва, тъй като води до терминологично объркване с лимфом.²⁻⁴

Имунохистохимични характеристики на некератинизиращите карциноми. Те експресират панцитокератини, ЕМА, СК5/6 и р63. При тях се доказва също инфекция с вируса на *Epstein-Barr* (EBV) с *in situ* хибридизация.²⁻⁴

Карциноми на орофаринкса. Орофарингеалните карциноми могат да се класифицират в подгрупи, които са базирани на наличието или отсъствието на инфекция с НРV.

Некератинизиращ тип плоскоклетъчен карцином. Тези карциноми са асоциирани с НРV-инфекция, при пациентите липсват рискови фактори като злоупотреба с тютюнопушени и алкохол. Индивидите са в по-млада възраст. Хистологично се характеризират с пролиферация на базалноподобни сквамозни клетки без кератинообразуване и дезмоплазия. Типично тези карциноми са с големи размери, но се приема, че са почувствителни на лъче- и химиотерапия и са с по-добра прогноза.

Некератинизиращ плоскоклетъчен карцином с плоскоклетъчна диференциация (матуриращ или хибриден карцином). При тези карциноми връзката с НРV-инфекция е неизяснена, но като биологично поведение са тясно свързани с некератинизиращите карциноми.

Кератинизиращ плоскоклетъчен карцином (конвекционален тип плоскоклетъчен карцином). Те се характеризират с ясно изразена кератинизация, дезмоплазия на стромата, не се свързани с HPV, а се свързват с тютюнопушене и алкохол.

Имунохистохимични характеристики на плоскоклетъчните карциноми на орофаринкс. Те са позитивни за панцитокератини, EMA, CK5/6 и p63. По правило HPV-асоцираните плоскоклетъчни карциноми експресират p16, който е сурогатен маркер, свързан с HPV16. Все още няма точен протокол за изследване на HPV при орофарингеален карцином. Около 10% от несвързани с HPV-инфекция карциноми експресират p16 поради друг тип активиране на сигналните механизми. Препоръчват се комбинирани методи между p16 и *in situ* хибридизация за прецизиране на диагнозата.²⁻⁴

Злокачествени епителни тумори на ларинкс, хипофаринкс и трахея. Най-честият епителен злокачествен тумор с тази локализация е плоскоклетъчният карцином. Важно е да се посочат различни хистологични подварианти на същия, които включват: верукозен плоскоклетъчен карцином, базалоиден плоскоклетъчен карцином, микропапиларен плоскоклетъчен карцином, акантолитичен плоскоклетъчен карцином и аденосквамозен карцином. Верукозен плоскоклетъчен карцином е описан е за първи път през 1949 г. като локално агресивен тумор без метастатичен потенциал. При изследване на резекционен материал е необходимо да се изследват множество срези с оглед изключване на трансформацията му в по-агресивен вариант плоскоклетъчен карцином. Базалоидният плоскоклетъчен карцином представлява особен вариант на плоскоклетъчния карцином, който има по-агресивен клиничен ход. Хистологично се характеризира с палисадно подреждане на ядрата на клетките в периферията на туморните гнезда, висока митотична активност и често „комедо“-некрози в туморните

гнезда. Той е вариант на плоскоклетъчния карцином, като често коекзистира с плоскоклетъчен карцином *in situ* или с конвенционален тип инвазивен плоскоклетъчен карцином. Освен в ларинкс и хипофаринкс, той се среща, макар и по-рядко, в орофаринкс, а напоследък се описва и в назофаринкс. Част от тези карциноми се свързват с HPV16 и се приема, че те имат по-добро повлияване от лъче- и химиотерапия.²⁻⁴

Имунохистохимични характеристики на епителните тумори на ларинкс, хипофаринкс и трахея. Плоскоклетъчният карцином и всичките му варианти, включително базалоидният, експресират панцитокератини, EMA, CK5/6 и p63.²⁻⁴

Злокачествени епителни тумори на слюнчени жлези. Тези тумори се развиват както в големите, така и в малки слюнчени жлези, но могат да се присъстват във всички органи на глава и шия: синоназален тракт, назофаринкс, орофаринкс и т.н. Тези тумори са с комплексна хистогенеза, в която участват, освен епителните клетки на ацини и каналчета, така и базални и миоепителни клетки. Класификацията им включва следните карциноми: (1) ацинарноклетъчен карцином, (2) мукоепителен карцином, (3) аденоиднокистичен карцином, (4) епителномиоепителен карцином, (5) малигнен смесен тумор, (6) карцином експолиморфен аденом и др. Най-честите хистологични варианти са мукоепидермоидния карцином и аденоиднокистични карциноми. Мукоепидермоидният карцином се характеризира със смес от муцинсекретиращи сквамозни и интермедиерни клетки. Според тяхното съотношение те биват с нисък интермедиерен или висок малигнен потенциал. Аденоиднокистичният карцином се характеризира с пролиферация на луминални каналчести, базални и миоепителни клетки. Според хистологичния му вид той може да бъде с формиране на крибриформни структури и натрупване на хиалинна субстанция в лумена им (оттам и старото наименование цилиндром), соли-

ден вариант и други. Според степента на малигненост той може да бъде с ниска, интермедиерна и висока малигненост (G1, G2, G3). Туморите с G1 и G2 имат склоност към локални рецидиви и периневрални инвазии. Туморите с G3, освен локални рецидиви, дават ранни лимфогенни метастази. Всички аденоиднокистични карциноми могат да дадат хематогенни метастази в бял дроб, черен дроб и кости в различни времеви интервали от първоначалната им диагноза.²⁻⁴

Имунохистохимични характеристики на тумори на слюнчените жлези. Аденоиднокистичните карциноми експресират различни епителни маркери: панцитокератини, ЕМА, СК7, маркери за базални клетки – СК5/6 и р63, миоепителни маркери – калпонин, гладкомускулен актин, S100 протеин. Важни маркери за диференциалната им диагноза са CD117 (c-kit), а при най-слабо диференцираните – CD43.²⁻⁴

В

- За изследване на екресия на HPV при злокачествени епителни тумори на глава и шия се препоръчва имунохистохимично изследване на сурогатния маркер p16 и чрез *in situ* хибридизация, като се предпочита комбинация от двата метода.
- Изследване за HPV, EBV и p16 се препоръчва при шийна метастаза от плоскоклетъчен карцином с неясна първична локализация с оглед търсене на първичен тумор в различни анатомични отдели на глава и шия (назофаринкс, орофаринкс и т.н.).
- Препоръчително е макроскопското описание да включва вид на орган и тумор, описание на резекционни линии, отношение на тумора към важни анатомични структури.
- Препоръчително е микроскопското описание да включва вид на злокачествения тумор, степен на диференциация, начин на туморен растеж (експанзивен или инфилтративен), наличие на лимфна, съдова и периневрална инвазия, наличие на *in situ* карциномен компонент, състояние на резекционни линии, отношение на тумора към важни анатомични структури.
- При описание на метастази в лимфни възли е препоръчително да се отбележи наличие на карциномна инвазия в капсула и перинодални меки тъкани.
- Препоръчително оцветяване е с хематоксилин-еозин, а при нужда е необходимо да се прилага максимално широк панел от хистохимични и имунохистохимични маркери.

ЛИТЕРАТУРА

1. Biopsy interpretation of the upper aerodigestive tract and ear. Stelow EB, Mills SE (Eds), Wolters-Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007
2. Pathology & genetics head and neck tumours. Edited by Leon Barnes, John W. Eveson, Peter Reichart, David Sidransky; IARCPress, Lyon, 2005
3. Gnepp DR. Diagnostic surgical pathology of the head and neck. 2nd ed, Saunders Elsevier, Philadelphia 2009
4. Head and neck pathology: A volume in foundations in diagnostic pathology series. Goldblum JR (Ed), Elsevier Health Sciences, 2006

2.3.3. Цитопатологична диагноза на епителни тумори на глава и шия

Светлана Христова

Предвид голямото разнообразие от доброкачествени, злокачествени тумори и тумороподобни процеси в областта глава и шия предоперативната диагностика е от първостепенно значение. Цитоморфологичното изследване намира място като инициращ или алтернативен диагностичен метод, включващ тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ), эксфолиативна/четкова биопсия.¹ Изборът е в пряка зависимост от клиничния статус на пациента и намира място при авансирани туморни лезии, когато инцизионна хирургична биопсия е рискова поради вероятност за локална дисеминация. Има частично значение за морфологична верификация с оглед определяне клиничното поведение и лечение. В съчетание със съвременните лабораторни технологии – течна цитология и изработване на парафинови клетъчни блокове, би могло да бъде метод на избор, даващ възможност за имунохистохимична фенотипизация с диференциална диагноза, както и за молекулярнопатологични изследвания.^{1,2}

Тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ). За диагностика на тумори в областта на глава и шия (ТГШ) за първи път е въведена през 1930 г. от *EH Martin* и *EB Ellis*.³ Методът е бърз, икономически изгоден и осигурява относително лесно разпознаване на възпалителни/туморни процеси. Основното клинично приложение е при формации в областта на орофаринкс, слюнчени жлези или оценка на шийни лимфни възли, подозрителни за метастаза.^{1,4} Диагностичната стойност е вариабилна и е в пряка зависимост от адекватността на предоставения за цитологично изследване материал, от оцветителния метод, от опита и квалификацията на патолога. Според множество клиноморфологични проучвания специфичността на ТАБ варира между 72.4% и 100%, а чувствителността – от 85.3% до

100%. Сравнено с паралелно хистологично изследване, максимално съвпадение може да достигне до 98%, но при фалшиво негативна цитологична оценка – 0-14.6%, фалшиво позитивна – 0-27.5% и неадекватни/недиагностични цитограми – 3-30%. В този аспект само позитивните за злокачествен епителен тумор резултати от ТАБ са от значение при обсъждане на последваща инцизионна/ексцизионна биопсия или радикална хирургия.^{2,5-9}

Десквамативна или четкова цитология. Не намира широко приложение в практиката. По клинична преценка може да се използва като скринингов метод за ранна диагностика и откриване на плоскоклетъчна атипия/дисплазия при процеси в устна кухина по типа на диагностиката, въведена от *Papanicolaou* за цитологично изследване на маточна шийка (PAP-тест).^{1,10}

Цитологична диагностика при плоскоклетъчен карцином, свързан с човешки папиломавирус (HPV). По статистически данни се наблюдава до 25% от всички плоскоклетъчни карциноми в областта на глава и шия и е с най-честа локализация в орофаринкс, тонзили или основа на език. Не е необичайно първата клинична проява да са метастази в шийни лимфни възли, които да бъдат диагностицирани чрез ТАБ.¹¹ В 85-90% от случаите се установява субтип HPV16, съответстващ на свръхекспресия на p16 ядрен протеин. Налична HPV-инфекция може да бъде доказана върху цитологични клетъчни блокове чрез имунохистохимия (ИХХ) и директни молекулярнопатологични методи: *in situ* хибридизация или PCR (виж *Раздел 2.4*).¹¹⁻¹³ Макар и несистемни, проучвания показват висока чувствителност на ИХХ за верификация на p16 (до 100%), но при специфичност – 80%.¹⁴ Ниската специфичност е свързана с локализацията и се дължи на факта, че и други тумори (вкл. дребноклетъчен, синоназален недиференциран карцином), дори и нормален епител в крипти на тонзили, може да експресират p16. Оценката чрез ИХХ на p16-ядрена позитивност трябва да е индивидуална и в контекста на клиничната находка.^{13,14}

C

- Тънкоиглена аспирационна биопсия се препоръчва като диагностичен метод на избор за предоперативно изследване на тумори или тумороподобни формации в областта на глава и шия.
- Течна цитология при тънкоиглена аспирационна и четкова биопсия с парафинови клетъчни блокове се препоръчва за имунохистохимична и молекулярнопатологична диагностика за доказване на HPV-свързани неоплазии – преканцерози и карциноми.



- Оценка на цитограмите трябва да се извършва от патолог с опит в цитоморфологична диагностика.
- При микроскопската оценка е задължително да се определи адекватността на клетъчния състав и диагностичната стойност на индивидуалното изследване.
- Препоръчителни оцветителни лабораторни техники са по May-Grunwald-Giemsa (Pappenheim) и Papanicolaou (Cytocolor).
- Препоръчително е въвеждане на течна цитология/парафинови клетъчни блокове с оглед имуноцитохимична диагностика и диференциална диагноза при иноперабилни туморни процеси.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gouldsbrough DR. YCN guidelines for the examination and reporting of head and neck cancer specimens (including salivary gland neoplasms and UAT cancers involving the skull base). 2013; v2.1. Available at: <http://www.ycn.nhs.uk/>
2. Tandon S, et al. Fine-needle aspiration cytology in a regional head and neck cancer center: comparison with a systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2008; 30: 1246-1252
3. Martin HE, Ellis EB. Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann Surg* 1930; 92: 169-181
4. Singh S, et al. FNAC in oral and maxillofacial lesions. *J Cytology* 2011; 28 (3): 93-97
5. Daskalopoulou D, et al. Fine-needle aspiration cytology in tumors and tumor-like conditions of the oral and maxillofacial region. Diagnostic reliability and limitations. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 1997; 81: 238-252
6. Gupta N, et al. Fine needle aspiration cytology of oral and oropharyngeal lesions with an emphasis on the diagnostic utility and pitfalls. *J Can Res Ther* 2012; 8: 626-629
7. Saleh HA, et al. Fine needle aspiration biopsy of intraoral and oropharyngeal mass lesions. *Cytojournal* 2008; 5: 4
8. Speight P, et al. Tissue pathways for head and neck pathology. The Royal College of Pathologists 2014; v10. Available at: www.nice.org.uk/accreditation
9. Badoual C, et al. Pre-therapeutic histological and cytological assessment in head and neck squamous cell carcinomas. French Society of Otorhinolaryngology Guidelines. *Eur Ann Otorhinolaryng*, Head and Neck diseases, 2012; 129: 319-326

10. Jha BM, et al. Scrape cytology – can it replace punch biopsy in diagnosing oral lesions? *Int J Med Sci Public Health* 2014; 3: 224-228
11. Krane JF. Role of cytology in the diagnosis and management of HPV-associated head and neck carcinoma. *Acta Cytologica* 2013; 57: 117-126
12. Marur S, et al. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 2010; 11: 781-789
13. Dona MG, et al. Cytology and human papilloma virus testing on cytobrushing samples from patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 2014; 120: 3477-3484
14. Schache AG, et al. Evaluation of human papilloma virus diagnostic testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: sensitivity, specificity, and prognostic discrimination. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 6262-6271

2.4. ТЕСТВАНЕ ЗА ВИРУС НА EPSTEIN-BARR (EBV) И ЧОВЕШКИ ПАПИЛОМАВИРУС (HPV)

Милка Георгиева, Радка Кънева

Вирус-свързаните и вирус-несвързаните тумори на глава и шия (ТГШ) се различават значително по отношение на епидемиология, молекулярна канцерогенеза, туморна генетика и клинична прогноза. Биомаркерите, използвани в рутинната клинична практика, засега са Epstein-Barr virus (EBV) за назофарингеален карцином (НФК) и Human Papilloma virus (HPV) за орофарингеални тумори (ОФТ).¹

Тестване на EBV за НФК. Назофарингеалният карцином е малигнен тумор с плоскоклетъчна диференциация, произхождаща от мукозата на назофаринкса, асоцииран с EBV вирусна инфекция. По правило EBV-кодирана РНК и кератин са важните диагностични маркери.² Известно е, че EBV е ДНК-вирус от семейството на херпесните вируси. Наличието само на EBV не е достатъчно за трансформиране на нормалните назофарингеални клетки в туморни, а вирусните му продукти са съществени за този процес.³ Вирусът е свързан с невроговяващи назофарингеални карциноми, включително диференцирани и недиференцирани подтипове, практически в 100% от случаите.

Най-надеждният метод за детекцията му е *in situ* хибридизация (ИСХ) за EBV-кодирана РНК (EBER), налична в латентно инфектирани с EBV клетки. Детекцията на EBV чрез ИСХ за EBER улеснява диагнозата на НФК и може да се използва и при случаи на метастатичен карцином на цервикални/шийни лимфни възли с неизвестен първичен тумор, когато наличието на силно позитивно оцветяване за EBER в невроговяващ карцином предполага произход от назофаринкс.⁴ Хромогенна *in situ* хибридизация (CISH)

за EBER е методът, използван в повечето лаборатории. Позитивен EBER CISH показва НФК. Това приложение се препоръчва в протокола на CAP за карциноми на фаринкс, както и в ръководството на NCCN за тумори на глава и шия.^{5,6}

Циркулираща EBV ДНК е силен, независим прогностичен биомаркер за пациенти с НФК. Повечето проучвания за изследване на EBV-вирусен товар използват количествен real-time PCR с BamH1-W ДНК-проба. Самият EBV-вирусен товар корелира с клиничните стадии на НФК. Докладвана е чувствителност от 91-100% за детекция на стадии II-IV. Чрез мета-анализ е доказано, че изследване на EBV-товара може да служи като маркер при назофарингеални карциноми и е полезен за мониториране на отговора към терапия и предикция на рецидив на тумора.⁷ В ръководството на NCCN за ТГШ, в секцията за проследяване, се препоръчва обсъждане на мониторинг с EBV ДНК.⁵ Засега всички невроговяващи карциноми трябва да се тестват за EBV (ИСХ на EBV РНК/CISH EBER).⁸

HPV-свързани плоскоклетъчни карциноми на глава и шия (HPV ПКГШ). Над 90% от ТГШ са предимно плоскоклетъчни карциноми, възникващи от плоскоклетъчния епител на устна кухина и орофаринкс. Установена е и патогенната роля на HPV при субтип тумори на глава и шия (ТГШ), наречени HPV-свързани плоскоклетъчни карциноми на глава и шия (ПКГШ).^{1,9} Такива орофарингеални карциноми (ОФК) е възможно да са малки и трудно да се детектират клинично с образна диагностика и могат да присъстват като метастази в шийни лимфни възли от неизвестен първичен тумор. По правило HPV-свързаният ОФК е уникален субтип ПКГШ. Скрининг не е възможен при ПКГШ, защото премалигнени клетки или лезии не могат да се детектират лесно и наличието на HPV в устна кухина или орофаринкс не е индикация, че пациентите ще развият ПКГШ. Типичният клиничен профил включва следните характеристики:

HPV-плоскоклетъчен карцином (ПК) възниква при млади пациенти с високорискови сексуални практики, по-често при непущачи, с по-чести лимфни метастази и по-висок N-стадий. Тези пациенти най-общо имат значително подобрена клинична прогноза в сравнение с пациенти с по-конвенционалния ПК, свързан с алкохол и тютюнопушене.⁹

Патогенеза на HPV ПККГШ. Около 90% от HPV-свързаните ОФК могат да бъдат определени като високорисков HPV тип 16 (HPV 16). Тези карциноми възникват главно в тонзили и корен на езика в орофаринкса и са с невроговяваща морфология. Експресията на вирусните онкопротеини E6 и E7 причинява бързо деградиране на два важни тумор-супресорни протеина – p53 и Rb, а персистиращата експресия на E6 и E7 е необходима за поддържане на тумора. Инактивирането на Rb от E7 води до свръхекспресия на p16, затова имунохистохимична (ИХХ) детекция на p16 в туморни клетки е често използвана като сурогатен маркер за високорискова HPV инфекция.^{1,9,10}

Тестване на HPV при ПККГШ. Рутинно тестване на високорискови HPV понастоящем е ограничено до първични карциноми на орофаринкс и шийни лимфни възли, които произхождат от първични орофарингеални тумори. Тъй като HPV 16 най-често е причина за орофарингеални HPV ПК, трябва да е включен във всеки вид тест за HPV. Останалите HPV ПК са причинени от други високорискови типове HPV, като 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69 и 82 и детекция на тези допълнителни типове също е необходима. Тестване се препоръчва и в контекста на метастатичен карцином на шийни лимфни възли с неизвестен първичен тумор. В този контекст се счита, че орофаринксът е мястото на първичния тумор. Тестването в тези случаи дава диагностична информация и е включено в препоръките на NCCN, CAP, Royal College of Pathologists and Cancer Care Ontario.^{5,6,11} В препоръките на NCCN се приема, че в бъдеще HPV-позитивност може да

повлияе върху планирането на лъчелечение при липса на макроскопски идентифициран тумор. В близко бъдеще идентифициране на транскрипционно-активен високорисков HPV може да се използва за ранна детекция и проследяване на туморите след терапия.

Методи за HPV-тестване. Съвременните практики са много различни и засега няма консенсус коя е най-добра. Прието е, че детекция на транскрипционно-активен високорисков HPV е задължителна за рутинната клинична практика. Засега три типа методи се използват най-често в повечето патологични лаборатории за детекция на вирусна ДНК и РНК: качествен и количествен PCR, *in situ* хибридизация (ИСХ) и p16 протеинова експресия с имунохистохимия (ИХХ). По правило PCR-техниките са много чувствителни, но дават сравнително голям брой фалшиво-позитивни резултати. *In situ* хибридизациите са техники, базирани се на белязани комплементарни ДНК или РНК за локализиране и количествено определяне на специфични ДНК- или РНК-секвенции в определена част от тъкан; те са по-малко чувствителни, но позволяват локализация на вируса в туморните ядра и показват наличие на вирусен товар. Изследването на p16 чрез ИХХ е валидирана и може да се използва като надежден сурогатен маркер за HPV-статус, засега само за орофаринкс и главно за тумори с невроговяваща морфология. Увеличена p16-експресия показва HPV-позитивен орофарингеален тумор. Интерпретацията на p16-оцветяването е директна и възпроизводима; туморната тъкан се счита позитивна, когато $\geq 70\%$ от клетките показват силно цитоплазматично и ядрено оцветяване. Специфичността на теста е ниска и затова употребата му като единствен тест е ограничена, особено в случаи, когато трябва да се селектират пациенти за таргетна терапия, базирана на HPV-статус.^{12,13} Детекция на E6 и E7 мРНК с RT PCR (PCR с обратна транскрипция) се счита за “златен стандарт” за определяне на клинично значима детекция на високорискови HPV, но рядко се използва и се извършва само в експериментални условия.¹⁴


Комбинирано тестване. Дава възможност да се използва силата на индивидуалните методи в комбинация, за оптимизиране общата сигурност и точност на HPV-детекцията. Съвременната стратегия на комбинирано тестване препоръчва в началото да се тества с p16 IXX; позитивните ОФК се анализират с по-точни HPV-специфични детекционни методи като HPV ДНК *in situ* хибридизация и/или PCR. Тези препоръки се базират на сравняване методите за HPV-диагностика в 13 ретроспективни кохортни изследвания; резултатите доказват, че при пациенти с ОФК прилагането на трите основни техники е равностойно.¹⁰ Комбинираното тестване дава най-точен анализ на HPV-статуса, но е по-скъпо, по-бавно и по-сложно.¹⁵

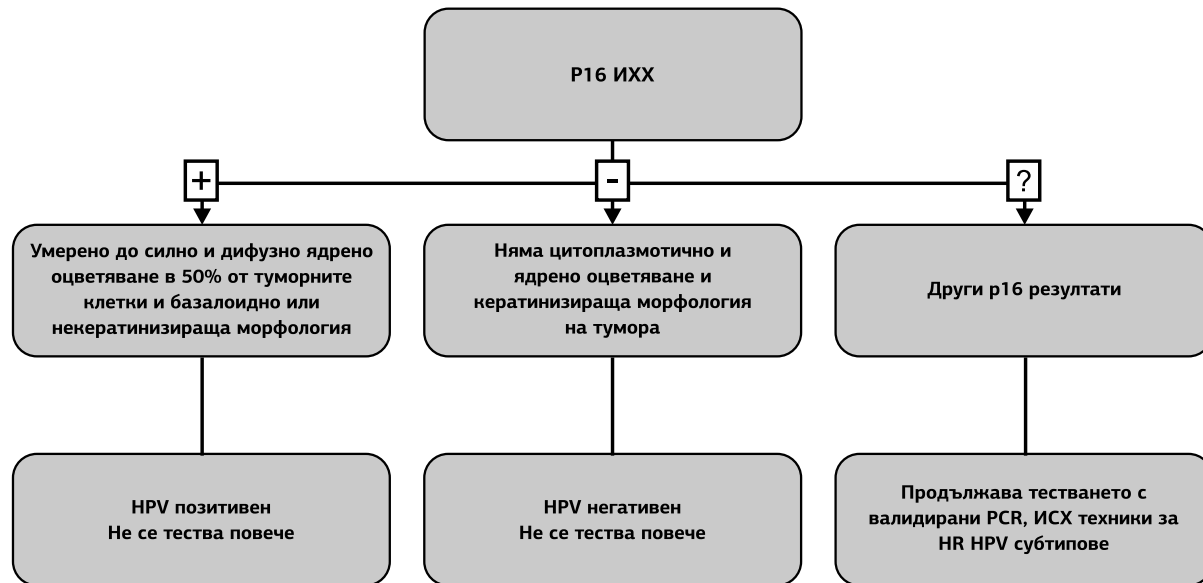
HPV-тестване на цитологични проби. Тънкоиглени и четкови биопсии от ОФК са много полезен материал. Различни методи са използвани за определяне на високорисков HPV-статус от цитологични проби, като p16 IXX, ISX сигнална амплификация и PCR с вариабилни резултати.^{15,16} Директният трансфер на цитологични проби в течна среда минимизира подготовката на пробите. През последните няколко години валидираните и одобрени от FDA методи за детекция на HPV в цервикална цитология са успешно усвоени и за ПККГШ: Hybrid capture 2 (HC-2) (Qiagen, Gaithersburg, MD), Cervista assay (Hologic Inc., Bedford, MA), Roche Cobas test (Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA) и АРТІМА HPV assay (Gen-Probe, Inc., San Diego, CA). Тънкоиглени биопсии от уголемени лимфни възли с белези на метастатичен ПКК трябва да се тестват за HPV, особено при пациенти с неизвестен първичен тумор. Тестването при такива пациенти има значителни диагностични и прогностични приложения.^{17,18} Универсално приет стандартен подход за високорискови HPV при ПККГШ тепърва ще се въвежда в тъканни проби. Понастоящем CAP разработва препоръки за HPV-тестване на ПККГШ в тъканни и цитологични проби. Тези препоръки ще посочат най-добрите детекционни

методи, както и интерпретация на резултатите за сигурна диагноза на HPV-свързани ПККГШ.¹⁹ Значението на стандартизирано тестване е очевидно. “Златен” стандарт за идентификация на пациенти с тумори, свързани с HPV инфекция, е детекция на HPV16 E6/E7 РНК – метод труден за въвеждане в рутинната клинична практика.

Молекулярно профилиране за оптимизиране терапията на ТГШ: MOSCATO 01. В последно време все повече се използват новите технологии следваща генерация секвениране (NGS) за идентифициране на активиращи мутации в индивидуални тумори. В няколко изследвания таргетни агенти, съчетани с туморни молекулярни промени, са асоциирани с подобрена прогноза, в сравнение с несъчетана терапия при пациенти с авансирани тумори.²⁰ В едно проспективно проучване (MOSCATO 01 trial), включващо 78 претретирани пациенти с ПКГШ, биопсичните проби от първични или метастатични лезии са изследвани чрез сравнителна геномна хибридизация (CGH) и следваща генерация секвениране за 74 таргетни гени. Резултатите са анализирани, за да се идентифицират активиращи молекулярни промени, за които са налични най-подходящи таргетни терапии чрез ранни клинични проучвания или одобрени лекарства. Това проучване показва ранни резултати на персонализирана стратегия при рецидивирал/метастазирал ПКГШ и по-нататъшните резултати се очакват с голям интерес.²¹ Важно е да се отбележи, че при прилагане на програма за персонализирана туморна медицина се изисква адекватна туморна тъкан, стандартизирана лаборатория за молекулярно профилиране, която да осигурява точност, надеждност и навременност на резултатите на пациентите, идентифициране на таргетни молекулярни аберации, както и наличност на таргетно лекарство, което да инхибира функцията на молекулярната промяна.²² Резултатите от провежданите сега и бъдещи клинични проучвания ще доведат до модифициране на лечебния подход според HPV-статуса, както и провеждането на изчерпателни анализи на всички соматични промени в туморните геноми.

A	<ul style="list-style-type: none"> ■ При всички възрастни пациенти с орофарингеален плоскоклетъчен карцином се препоръчва рутинно тестване за HPV-статус (предшествано от p16-тест). ■ Препоръчва се изследване за вирус на <i>Epstein-Barr</i> (EBV) при назофарингеален карцином.
B	При метастатичен плоскоклетъчен и недиференциран карцином в шийни лимфни възли с неизвестна първична локализация се препоръчва тестване за HPV- и EBV-статус като диференциалнодиагностичен метод.
C	Препоръчва се туморно профилиране с генетични панелни тестове.

	<ul style="list-style-type: none"> ■ При орофарингеален плоскоклетъчен карцином HPV-статусът трябва да се тества имунохистохимично първо за p16. ■ В определени случаи може да е необходимо потвърждение на p16-резултатите чрез валидирани PCR- и <i>in situ</i> хибридизационни методи според алгоритъм, показан на Фиг. 1. ■ При метастатична болест, когато не е възможно получаване на тъканна биопсия, трябва да се направят усилия да се получи достатъчно тъкан с тънкоиглена аспирационна биопсия, за да се изготвят клетъчни блокове. ■ Изследване за HPV-статус трябва да се извършва в акредитирани лаборатории, с валидирани тестове и резултатите да се интерпретират от обучени и опитни патолози и молекулярни биолози. ■ Самостоятелно прилагане на качествен, а не количествен HPV-PCR-базиран тест трябва да се избягва.
---	--



Фигура 1. Алгоритъм за потвърждаване на резултати за p16.

ЛИТЕРАТУРА

- Kang H, et al. Emerging biomarkers in head and neck cancer in the era of genomics. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12 (1): 11-26
- Bell D, Ehab Y. Hanna. Molecular testing of head and neck tumors; pps 331-344; G.M. Yousef and S. Jothy (eds.), *Molecular Testing in Cancer*, Springer Science 2014
- Baer R, Bankier AT, Biggin MD, et al. DNA sequence and expression of the B95-8 Epstein-Barr virus genome. *Nature* 1984; 310 (5974): 207-211
- Chan JKC, Bray F, McCarron P, et al. Nasopharyngeal carcinoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. Lyon, France: IARC Press; 2005:85-97. World Health Organization Classification of Tumours
- NCCN clinical practice guidelines in oncology. Head and neck cancers. Version 1.2016. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
- College of American Pathologists; Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the pharynx [updated 2015 Oct 1]. Available at: www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/Pharynx_13protocol_3300.pdf
- Zhang W, et al. The clinical utility of plasma Epstein-Barr virus DNA assays in nasopharyngeal carcinoma: The dawn of a new era? A systematic review and meta-analysis of 7836 cases. *Medicine* 2015; 94 (e845); pp 1-10
- Lewis JS Jr., Rebecca D. Chernock. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in head and neck carcinomas: suggestions for the new WHO classification). *Head and Neck Pathol* 2014; 8: 50-58
- Bishop JB, et al. HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck: an update on testing in routine pathology practice. *Seminars in diagnostic Pathology* 2015; 32 (5): 344-351
- Roy-Chowdhuri S, et al. The role of cytology in the era of HPV-related head and neck carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 2015; 32 (4): 250-257
- Lacchetti C, J., et al. Routine HPV testing in head and neck squamous cell carcinoma. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2013 May 13. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 5-9
- El-Naggar AK, Westra WH. p16 expression as a surrogate marker for HPV-related oropharyngeal carcinoma: a guide for interpretative relevance and consistency. *Head Neck* 2012; 34: 459-461
- Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 9-22
- Laudadio J, Anthony N. Snow. Head and neck tumors; 2015; pps 303-314 M.O. Idowu et al. (eds.), *Molecular oncology testing for solid tumors*; Springer International Publishing Switzerland
- William H. Westra Detection of human papillomavirus (HPV) in clinical samples: Evolving methods and strategies for the accurate determination of HPV status of head and neck carcinomas. *Oral Oncol* 2014; 50 (9): 771-779
- Baldassarri R, et al. Detection and genotype of high-risk human papillomavirus in fine-needle aspirates of patients with metastatic squamous cell carcinoma is helpful in determining tumor origin. *Am J Clin Pathol* 2015; 143: 694-700
- Holmes BJ, Westra WH. The expanding role of cytopathology in the diagnosis of HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck. *Diagn Cytopathol* 2014; 42: 85-93
- Krane JF. Role of cytology in the diagnosis and management of HPV-associated head and neck carcinoma. *Acta Cytol* 2013; 57: 117-126
- Faquin WC. Human papillomavirus (HPV) assays for testing fine-needle aspiration specimens in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Cytopathol* 2014; 122: 92-95
- Tsimberidou AM, Wen S, Hong DS, et al. Personalized medicine for patients with advanced cancer in the phase I program at MD Anderson: validation and landmark analyses. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 4827-4836
- Even C, Breuskin I, Ileana E, et al. Molecular screening for cancer treatment optimization in head and neck cancer (MOSCATO 01). Presented at: Fifth International Conference on Innovative Approaches in Head and Neck Oncology; February 2015; Nice, France; (abstr OC-0074)
- Tsimberidou AM, Eggermont AM, Schilsky RL, et al. Strategies to overcome clinical, regulatory, and financial challenges in the implementation of personalized medicine. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014; 34: 61-69

2.5. ГЕНЕТИЧНИ И МОЛЕКУЛЯРНИ ПРОФИЛИ НА МАЛИГНЕНИ ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

Драга Тончева, Радка Кънева

Малигнените епителни тумори на глава и шия (ТГШ) се проявяват като наследствени или спорадични.

Наследствени тумори на глава и шия. Те са редки. При фамилна история на болестта рискът за родственици от първа степен е по-висок в сравнение с общата популация (OR 5 1.7, 95% CI, 1.2-2.3) и нараства под въздействие на алкохол и тютюнопушене (OR 7.2, 95% CI 5.5–9.5).¹ Наследствените тумори са свързани с предаване в потомството на герминативни мутации в тумор-супресорни гени и възникване на допълнителни соматични мутации, засягаща втория алел на гена.² Тумор-супресорните гени могат да бъдат деактивирани и чрез метилиране на CpG острови.^{3,4} Герминативни мутации в гена за циклин-зависима киназа 4 (*CDK4*) могат да играят главна роля за развитието и прогресията на плоскоклетъчните ТГШ.⁵ Нормално функциониращият ген е свързана с регулацията на клетъчния цикъл. Циклин D и неговите партньори *CDK4* и *CDK2* координират фосфорилирането на Rb, при което се освобождава транскрипционен фактор и клетката навлиза в S-фаза. *CDK4* е амплифициран при голям брой тумори. Функцията на гена може да бъде променена от редки точкови герминативни мутации в екзон 2, който кодира мястото за свързване на p16^{INK4A}. Rb пътят (pRb1-CyclinD1-Cdk4/6-p16^{INK4}) е дерегулиран при липса на ген *Rb* или свръхрегулация на Cdk. Пациенти с наследствени параганглиален синдром (НПГС) имат множество гломусни тумори в съчетание с феохромоцитомии, а 5% развиват злокачествени тумори. По правило НПГС са свързани с мутации в гените *SDHD(PGL1)*, *SDHC(PGL3)* и *SDHB(PGL4)*, кодиращи

субединици на сукцинат-дехидрогеназа. Мутациите се предават в потомството с вероятност 50%. При пациенти с параганглиален синдром тип II (ПГС2) туморите са предимно гломусни и са свързани с мутация в друг ген – *SDHAF2 (PLG2-SDH5)*. Мутацията се наследява по бащина линия, тъй като генът е подложен на импринтинг.⁶

Генетична предразположеност към малигнени ТГШ. При изследване на 9000 пациенти се откриват полиморфизми в гени, кодиращи алдехид-дехидрогенази, асоциирани с понижен риск за развитие на карцином на горен гастроинтестинален тракт. В последващо геномно асоциативно изследване са валидирани тези находки и е идентифициран полиморфизъм в ген *HELQ*, свързан с ДНК-възстановяване, който се асоциира с риск от развитие на злокачествена болест. Като цяло, тези полиморфизми обясняват много малка част (4%) от фамилияния риск.⁷

Редки генетични болести, създаващи предразположеност към малигнени ТГШ. Анемията на *Fanconi* (FA), конгинеталната дискератоза (DC), синдромът на *Bloom* и синдром на *Rothmund-Thompson* са редки наследствени болести, които предразполагат към плоскоклетъчни ТГШ при отсъствие на въздействия от алкохол и тютюн.

Анемия на Fanconi. Тя е рядко автозомно-рецесивно заболяване с прогресивна панципотения, вродени аномалии – микроцефалия, нисък ръст, скелетни, сърдечни и бъбречни малформации.⁸ Кохортни изследвания показват 700 пъти по-висок риск за развитие на плоскоклетъчни ТГШ в сравнение с общата популация.⁹ Синдромът се дължи на мутации в 15 гена, кодиращи белтъци, участващи в активиране и изграждане на комплекс за поправка на ДНК-увреждания. Голяма част (80-90%) от случаите се дължат на мутации в три гена – *FANCA*, *FANCC* и *FANCG*, кодиращи белтъци от т.нар. FA-коров

комплекс, а останалите гени, кодиращи белтъци от този комплекс, също могат да доведат до заболяване. Герминативни мутации в тези гени водят до нарушена регулация на клетъчния цикъл, апоптоза и хромозомна нестабилност. Мутации и в други гени, свързани с репарационната система на клетката, като *BRCA2*, *BRIPI*, *PALB2*, *RAD51C*, *SLX4*, са свързани с анемия на *Fanconi*.¹⁰

Конгинетална дискератоз. Характеризира се с триадата: кожна пигментация, дистрофия на ноктите и мукозна левкоплакия. Клиничната хетерогенност се определя от множество мутации, нарушаващи функцията на гените: *DKC1* или *TERC*. Начините на наследяване могат да бъдат: X-свързано рецесивно, автозомно рецесивно и автозомно доминантно.

Синдром на Bloom. Той е наследствено заболяване, което се характеризира с нисък ръст, кожен обрив при излагане на слънце и силно повишен риск за карциноми. Дължи се на мутации в гена *BLM*, който кодира член на фамилията RecQ-хеликази. Хеликазите са ензими, които се свързват с ДНК и разплитат двойната спирала. Това е важно за осъществяване на няколко процеси – копиране (репликация) на ДНК при подготовка за клетъчно делене и възстановяване на ДНК нарушения.

Синдром на Rothmund-Thomson (RTS). Това е рядко генетично заболяване, което засяга много части на тялото. Характеризира се с аномалии на кожата, рядка коса, мигли и/или вежди, нисък ръст, скелетни и зъбни аномалии и повишен риск за рак. Синдромът се дължи на мутации в гена *RECQL4* при 2/3 от пациентите, а при останалите генетичният дефект не е определен.

Спорадични тумори. Плоскоклетъчните карциноми на глава и шия (ПККГШ) се характеризират с прогресивно натрупване на голям брой нарушения в гени, засягащи

важни молекулни процеси – клетъчен цикъл, митогени и сигнални пътища, ангиогенеза и клетъчна смърт.¹¹

Геномна нестабилност. Туморите на глава и шия (HPV+/HPV-) имат висока геномна нестабилност, свързана с амплификации/делеции и чести промени в броя на копията (CNAs) в около 39 хромозомни райони: делеции (най-често в 3p и 8p) и гейн (предимно в 3q, 5p и 8q). Ампликонът 3q26/28 включва транскрипционни фактори *TP63* и *SOX2* и онкоген *PIK3CA*.

Соматични мутации. При ПККГШ най-често свърхекспресиран ген е *EGFR* (90% от туморите), *TP53* е най-често засегнат от мутации (41%), а фосфатидил-инозитол-3-киназата (*PIK3CA*) е най-често амплифицирана (40%). *PIK3CA*-мутации и *PTEN*-делеции са молекулни събития, независими от HPV-туморен статус.¹² *TNFRSF10B*-ген (с алтернативно име *смъртен рецептор 5-DR5*) при автозомно рецесивна мутация (самостоятелна или в комбинация с мутация в други гени) може да предизвика ПККГШ. Генът *ING1* е член на фамилията на тумор-некротизиращия фактор; мутациите в него играят патогенетична роля при значителен брой пациенти.¹³

Плоскоклетъчните HPV-позитивни и HPV-негативни карциноми имат определени генни сигнали.¹⁴

Молекулна сигнатура на HPV-позитивни ПККГШ. Молекулните патогенетични нарушения при HPV-позитивни карциноми се характеризират с: (1) делеции (14%) и стоп-мутации (8%) в TNF-рецептор-асоцииран фактор 3 (*TRAF3*) и/или загуба на HLA, които нарушават антивирусния (срещу *Epstein-Barr*, HPV и HIV вируси) и антитуморния имунен отговор; (2) амплификация на гена *E2F1*, член на фамилията на транскри-

пционни фактори E2F, е свързана с регулацията на клетъчния цикъл; (3) активиращи мутации в *PIK3CA*.

По правило HPV-позитивните тумори рядко имат мутации в *TP53* или изменения в *CDKN2A*. Дивият тип *TP53* е по-добър прогностичен маркер в сравнение с мутантния ген.

Молекулна сигнатура на HPV-негативни ПМКГШ. Молекулните нарушения при HPV-негативните карциноми са по-многобройни в сравнение с HPV-позитивните. Те включват: (1) едновременна амплификация (коамплификация) на район 11q13 (съдържащ гени *CCND1*, *FADD* и *CTTN*) и 11q22 (*YAP1* и *BIRC2*) или мутации в гените *CASP8* и *HRAS*, които променят регулациите на клетъчния цикъл, клетъчната смърт, NF-kB и други онкогенни пътища. Коамплификацията на 11q13/22 нарушава взаимодействието на гени *BIRC2* и *FADD*, участващи в каспазната каскада, и води до потискане на програмираната клетъчна смърт (апоптоза)¹⁵; при голяма част от туморите амплификацията на 11q13 се съпровожда с голяма делеция на теломерен район в дългото рамо на хромозома 11 (включваща важни гени за апоптоза – *ATM* и *CASP1*); (2) най-честите дефекти при HPV-негативни карциноми (над 70%) засягат тирозин-киназни рецептори на растежни фактори (*EGFR/ERBB2* или *FGFR1/3*) и свързани с тях подлежащи гени [(RTK)/RAS/phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI(3)K) път, *PIK3CA* и рядко *HRAS* и *PTEN*], сигнални молекули (*PIK3CA*, *HRAS*) и регулатори на клетъчния цикъл (*CCND1*)¹⁶; (3) четири гени, свързани с клетъчния цикъл и преживяемост (*CDKN2A* и *TP53*) и I Wnt/b-catenin сигнализация (*FAT1* и *AJUBA*), са най-често засегнати от инактивиращи мутации (nonsense, frameshift или splice-site); мутациите в *TP53* са много по-чести при HPV-негативни (86%) в сравнение с HPV-позитивни тумори (3%); (4) инактивирането на *AJUBA*, *FAT1* и *NOTCH1* води до неконтролиран Wnt/b-catenin сигнален

път и нарушена регулация на клетъчния поляритет и диференциация¹⁷; доказани са делеции на гените *NSD1*, *SMAD4* и *CDKN2A*; (5) идентифициран е нов функционално значим ген (*NSD1*) при ПМКГШ, кодиращ histone 3 Lys 36 (H3K36) methyltransferase; действа като онкоген при образуване на фузионен ген с nucleoporin-98 (NUP98) при транслокация t(5;11)(q35;p15.5); функцията му е нарушена в резултат от инактивиращи мутации или хомозиготна делеция.

При тумори на устна кухина има по-малък брой копийни варианти (CNA). Тази молекула характеристика е специфична за клас 'M' тумори, при който водеща роля имат соматичните мутации, свързани с активиране на *HRAS*, инактивиране на *CASP8*, *NOTCH1*. Генът *TP53* има нормална функция.

Молекулна сигнатура на ПМКГШ при пушачи. Молекулните нарушения при карциноми, свързани с тютюнопушене, са по-многобройни в сравнение с тези при непущачи. Те се характеризират с мутации в *TP53*, *CDKN2A*, *NOTCH1*, *KRAS*, както и чести промени в броя на копията (CNAs).

Фенотип-генотип корелации. Генно експресионните профили са различни при отделните подтипове карциноми: атипични (24%), мезенхимни (27%), базални (31%) и класически (18%). Атипичният подтип се характеризира със липса на амплификация на хромозома 7, преобладаване на HPV-позитивни тумори и активиращи мутации в екзон 9 на *PIK3CA* ген. Мезенхималният тумори показват значителна промяна на гени, свързани с имунитета – висока експресия на маркер CD56 на клетките убийци и ниска честота на мутации в HLA клас I. При базален тип генът *NOTCH1* е неактивен, но при запазен път на оксидативен стрес; районът 3q е с по-малки дефекти и със значително намалена експресия на *SOX2* в

сравнение с други ПККГШ. Базалните тумори се различават основно от останалите туморни подтипове по експресията на гени *SOX2*, *TP63*, *NFE2L2* и *NOTCH1*, както и комутации на *HRAS-CASP8* и коампликации на 11q13/q22; при тях основното молекулно нарушение засяга процеса на програмирана клетъчна смърт (апоптоза). Класическият подтип се характеризира с мутации в *TP53*, загуба на функция на *CDKN2A*, 3q-амплификация, нарушена функция на гени за оксидативния стрес (*KEAP1*, *NFE2L2* или *CUL3*). При всички туморни локализации мутациите засягат най-често гените *TP53*, *CASP8*, *NSD1* и *CDKN2A*. *CASP8*-мутации преобладават при тумори на устна кухина (92%), докато *TP53*, *NSD1* и *CDKN2A* са по-редки при орофарингеални тумори в сравнение с други локализации.

Прогностични маркери. При мета-анализ на молекулни профили на ПККГШ са определени 181 диференциално експресирани гени, от които 122 участват в преплитачи се молекулни пътища, преминаващи през главни клъстърши (*MYC*, *FOS* и *HSPA4*). В 30% от карци-

номите шест гени имат променена експресия и представляват най-значими прогностични маркери – *ECT2*, *ANO1*, *TP63*, *FADD*, *EXT1*, *NCBP2*.¹⁸ Митохондриални гени се асоциират с лоша прогноза за развитието на ПККГШ при силно намалена активност на *SIRT3*-, *SIRT4*-, *MTUS1*-тумор-супресорни гени, при инактивиране на *OGG1*-гена за mtDNA репарация и при силно повишена експресия на пролиферативния маркер Ki-67.¹⁹ *FAT1*-мутационен статус е независим прогностичен фактор при пациенти с HPV-негативни ПККГШ. Свърх-експресираният *ERCC2*-ген се асоциира с по-агресивен туморен фенотип.²⁰

Мукозен меланом. Характеризира се със значително по-ниска честота на мутациите в сравнение с кожните меланоми и с по-различни типове генетични промени, като варианти в броя на копията и структурни изменения. Мукозните и кожни меланоми имат различни молекулни патогенетични механизми. Около 25% от мукозните меланоми имат мутации в *c-KIT*-гена.²¹

A

- При пациенти с малигнени тумори на глава и шия и с фамилна история или с наследствени парагангиални тумори, или с редки генетични болести, създаващи предразположеност (анемия на *Fanconi*, конгинетална дискератоза, синдром на *Bloom*, синдром на *Rothmund-Thomson*), се препоръчва насочване за генетична консултация към специалист по медицинска генетика.
- Генетичната консултация цели обсъждане на възможности за молекулярно-генетична диагностика, оценка на риск, семейно планиране, както и препоръки за превенция в семейството.
- Препоръчва се провеждане на генетично изследване за установяване на герминативни мутации при пациенти с редки генетични болести, създаващи предразположеност към тумори на глава и шия, както и установяване на носителски статус при родственици след откриване на патогенна мутация при пациента.

D

Засега в клиничната практика не се препоръчва генетични изследвания на прогностични и предиктивни генетични маркери, освен в рамките на клинични проучвания.



- *Генетични изследвания при редки наследствени болести се извършват в акредитирани медикогенетични лаборатории.*
- *Генетичните изследвания се извършват чрез прилагане на валидирани молекулярно-генетични методи, като секвениране от ново поколение, секвениране по Sanger и MLPA-анализ за откриване на големи делеции или инсерции в гени, свързани с болестта.*
- *Необходимо е да се положат усилия за ранно и ефикасно откриване на случаи на злокачествени образувания при пациенти с анемия на Fanconi и при други редки генетични синдроми, дължащи се на дефекти в ДНК-репарацията.*
- *При пациенти с анемия на Fanconi е предпочитано хирургично лечение и не следва да се прилага стандартна химиотерапия в комбинация с лъчелечение, както при спорадични случаи, поради висока токсичност и смъртност, свързани с терапия.*
- *Информацията за пациенти с редки болести, при които има повишен риск за развитие на малигнени тумори, трябва да се включи в национален регистър на редки болести, да се организират експертни центрове, участващи в европейски мрежи, и да се разработят препоръки за генетична диагностика, терапевтично поведение, превенция и проследяване на пациентите.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Negri E, Boffetta P, Berthiller J, et al. Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Int J Cancer* 2009; 124 (2): 394-401
2. Kim MM, Califano JA: Molecular pathology of head-and-neck cancer. *Int J Cancer* 2004; 112: 545-553
3. Dong SM, et al. Epigenetic inactivation of RASSF1A in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3635-3640.
4. Sanchez-Cespedes M, et al. Gene promoter hypermethylation in tumors and serum of head and neck cancer patients. *Cancer Res* 2000; 60: 892-895.
5. Kunst H, et al. SDHAF2 (PGL2-SDH5) and Hereditary Head and Neck Paraganglioma. *Human Cancer Biology* 2011; doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0420
6. Maimoona S, et al. Novel germline CDK4 mutations in patients with head and neck cancer. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2012; 10: 11
7. Brunotto M, et al. Risk genes in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis of last 5 years. *Oral Oncol* 2014; 50 (3): 178-188

8. Smith I, et al. Inactivation of the tumor suppressor genes causing the hereditary syndromes predisposing to head and neck cancer via promoter hypermethylation in sporadic head and neck cancers. *ORL* 2010; 72: 44-50
9. Alter BP and Kupfer G. Fanconi Anemia. In: GeneReviews at GeneTests Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2013. Available at: www.genetests.org
10. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003; 101 (4): 1249-1256
11. The cancer genome atlas network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015; 517: 576-582
12. Feldman R, et al. Molecular profiling of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2015; doi: 10.1002/hed.24290
13. Gunduz M, et al. Genomic structure of the human ING1 gene and tumor-specific mutations detected in head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer Res* 2000; 60: 3143-3146
14. Smeets S, et al. Genetic classification of oral and oropharyngeal carcinomas identifies subgroups with a different prognosis. *Cellular Oncol* 2009; 31: 291-300
15. Kim K, et al. Association between FAT1 mutation and overall survival in patients with human papillomavirus-negative head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2016; doi: 10.1002/hed.24372
16. Rysman B, et al. Human epidermal growth factor receptor 3 in head and neck squamous cell carcinomas. *Head Neck* 2016; doi: 10.1002/hed.24367
17. Agrawal N, et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science* 2011; 333: 1154-1157
18. Ram Bhupal R, et al. Meta-analyses of microarray datasets identifies ANO1 and FADD as prognostic markers of head and neck cancer. *PLoS One* 2016, doi:10.1371/journal.pone.0147409
19. Ishrat M, et al. Loss of mitochondrial tumor suppressor genes expression is associated with unfavorable clinical outcome in head and neck squamous cell carcinoma: Data from retrospective study. *PLoS One* 2016; doi:10.1371/journal.pone.0146948
20. Zafeer, M, et al. Increased expression of ERCC2 gene in head and neck cancer is associated with aggressive tumors: a systematic review and case-control study. *Int J Biol Markers* 2016; 31 (1): e17-e25
21. Tacastacas J, et al. Update on primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71 (2): 366-375

2.6. ИМУНОЛОГИЧЕН ПРОФИЛ НА ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

Милка Георгиева

Имунната система има ключова роля за развитие, създаване и прогресия на плоскоклетъчните тумори на глава и шия (ПКТГШ). Прогресията зависи от придобиване на свойства, позволяващи на туморните клетки избягване на имунния надзор и ефективния имунен отговор. По правило ПКТГШ са имunosупресивни болести с по-нисък абсолютен общ брой лимфоцити в сравнение със здрави индивиди, понижена активност на NK-клетките и слаба антиген-представяща функция.¹ Намаляване на тумор-инфилиращите Т-лимфоцити, съпроводено със силно повлияване на клиничния изход, е докладвано при ПКТГШ, както и при и други тумори.^{2,3} В допълнение, супресивните регулаторни Т-клетки (Tregs) се свързват с туморната прогресия: Tregs секретират супресивни цитокини, като TGF- β и IL-10, експресират цитотоксичен Т-лимфоцит-свързан протеин 4 (CTLA-4) и корелират с туморна прогресия.⁵ Затова имуномодулаторни терапии, които преодоляват имunosупресивните сигнали при пациенти с ПКТГШ, са много обещаващи; те включват туморни ваксини с туморни пептидни антигени или вирусни, бактериални и ДНК-базирани вектори, както и туморни антиген-специфични моноклонални антители. Клиничната ефективност на моноклоналните антители, таргетиращи имунни checkpoint-рецептори, като анти-CTLA-4 и анти-PD-1, потвърждава ползата от имуномодулаторни терапии според нови данни от клинични проучвания.⁶

Механизми за избягване на имунен отговор и супресия. Избягване на адаптивен отговор се осъществява чрез различни механизми, като намаляване експресията на МНС I или индуциране на апоптоза при Т-клетки.⁷ Ключов компонент за разпознаване от

имунната система на различни или променени клетки е HLA комплексът, който представя обработени туморни антигенни пептиди на Т-лимфоцитите.⁸ Туморните клетки могат да редуцират свързаното с Т-клетки разпознаване чрез промяна експресията на HLA клас I. Наскоро са открити мутации в специфични HLA-алели, β -2-микроглобулин и компонентите на антиген-обработващия комплекс (antigen processing machinery, АРМ) чрез молекулярно профилиране на голям брой ПКТГШ със секвениране от нова генерация (NGS), извършено от The Cancer Genome Atlas (TCGA).⁹ Процесът на антигенно представяне за разпознаване на туморните клетки от имунната система изисква напълно функционален АРМ. Хромозомни и регулиращи експресията дефекти в HLA/АРМ-кодиращите гени могат да доведат до селективна загуба на експресия на компоненти от HLA и АРМ при значителна група ПКТГШ и корелират с лоша прогноза.¹⁰⁻¹² В допълнение на онкогенната EGFR-експресия и митогенно сигнализиране имunosупресивен ефект може да се получи и от намаляване на експресията на компоненти от HLA, АРМ, както и активиране на STAT1, което води до супресивно STAT3-сигнализиране, цитокини и лиганди на клетки от ПКТГШ.

Друг начин за избягване на детекцията е индуциране на апоптоза в Т-цитотоксични клетки. FasL-рецепторният механизъм се експресира от активирани цитотоксични Т-клетки, които се свързват с FasL и задействат цитотоксичен отговор.⁷ Цитотоксичният отговор може да бъде намален и от супресия. Интратуморни цитотоксични CD8+ Т-клетки в ПКТГШ показват увеличена експресия на рецептора за програмирана смърт-1 (PD-1) – имунен checkpoint-рецептор и маркер за супресирана функция. Лигандът му PD-L1 е протеин, който блокира функцията на Т-лимфоцитите и се експресира на малигнени орални клетки от ПКТГШ и тумор-свързани фибробласти (cancer-associated fibroblasts – CAFs). PD-1 е интересен в HPV-позитивни орофарингеални плоскокле-

тъчни карциноми, защото лимфоцитен инфилтрат е една от разпространените им особености; инфилтрация на туморната микросреда с PD-1-позитивни Т-лимфоцити корелира с подобрена прогноза.⁷ Възпалителните цитокини, особено INF γ , увеличават експресията на PD-L1, което допълнително усилва имуносупресията.¹³

Идентифицирани са и няколко други рецептори, експресирани на дисфункционални лимфоцити, като CTLA-4, лимфоцит-активиращ ген (LAG-3; CD 223), Т-клетъчен имуноглобулин-муцин-протеин (TIM-3). CTLA-4 е от семейството на B7-рецепторите, експесиран от CD4-, CD8- и Tregs, и се конкурира с CD28 за свързване със стимулаторните лиганди CD80 и CD86. LAG-3 е друг рецептор, който усилва Treg-функцията. TIM-3 се изследва като маркер или медиатор за имуносупресия и резултатите показват корелация на нивата на TIM-3-експресия с лош клиничен изход.⁶

Имунопрофилиране като прогностично средство. По правило HPV-позитивните ПКТГШ имат различен имунологичен профил от HPV- негативните и е свързан с по-добър изход. *Wansom et al.* установяват, че пациенти с HPV-позитивен орофарингеален плоскоклетъчен карцином имат повече циркулиращи CD8+ Т-клетки и нивата им по-добре предсказват отговора към терапия, отколкото HPV16-статусът; това изследване разглежда по-скоро абсолютен брой CD8+ и проценти, отколкото HPV-специфичен отговор.¹⁴ Също така *Turksma et al.* докладват по-висок процент ефекторни паметови и ефекторни Т-клетки (срещу наивни и Т-клетки на централна памет) при пациенти с HPV-позитивни срещу HPV-негативни орофарингеален плоскоклетъчен карцином. Трябва да се установи корелация на техните резултати с клиничната прогноза.¹⁵ *Thurlow et al.* показват сходна схема чрез нива на генна експресия – повечето HPV-позитивни орофарингеални плоскоклетъчни карциноми имат профил, съвместим със

силен адаптивен имуен отговор (срещу естествената имунна генна сигнатура при HPV-негативните ПКТГШ). Тази генна сигнатура показва добра прогноза и е по-добър прогностичен маркер от HPV-статуса. И накрая *Nasman et al.* установяват, че по-силна туморна инфилтрация от CD8+ лимфоцити и висока пропорция от инфилтриращи CD8+/Fox3+ Т-клетки корелира добре с позитивна прогноза и при HPV-позитивни, и при негативни тонзиларни плоскоклетъчни карциноми. Тези автори показват също, че експресията на МНС клас I варира между HPV-позитивни и негативни тонзиларни плоскоклетъчни карциноми и заедно с HPV-статуса този анализ може да подобри стратифицирането на пациенти за прогностични, диагностични и терапевтични цели.¹⁸ Няколко изследвания разглеждат HPV-серопозитивността (на HPV 16 Е6, Е7 и L1) по отношение на преживяемост и установяват позитивна корелация; тези резултати подсказват, че HPV-серологията може също да бъде полезен прогностичен инструмент и е в очакване на по-нататъшно валидиране.¹⁹⁻²¹ Необходими са по-обширни анализи на различни подгрупи Т-клетки и цитокинови профили, както и валидиране на потенциални имунни маркери в големи проспективни клинични проучвания.

Имуни чекпойнт-биомаркери. Успехът на имуните чекпойнт-инхибитори при солидни тумори, заедно с увеличената честота на HPV-позитивните ПКТГШ, повиши интереса към нови имунотерапевтични подходи и създаване на съответни биомаркери. HPV-позитивните ПКТГШ възникват от дълбоките крипти в лимфоидната тъкан на тонзилите и корена на езика и имат характерни тумор-инфилтриращи лимфоцити (ТИЛ, TILs) в стромата и туморните гнезда.²² Експресията на PD-L1 става в дълбоките тонзиларни крипти както и в 70% от HPV-позитивните ПКТГШ.²³ Тъй като в ранни клинични проучвания PD-L1 експресията корелира с вероятен отговор с анти-PD-1 и анти-PD-L1 антитела, присъствието на ТИА и експресията на PD-L1 са добри по-

тенциални кандидати за предиктивни маркери за полза от имунни чекпойнт-инхибитори при ПККГШ.^{24, 25} Освен това, когато Т-клетъчен фенотип (ТКВФ), дефиниран от 12-генна хемокинна сигнатура (CCL2, CLL3, CLL4, CCL5, CCL8, CCL18, CCL19, CCL21, CXCL9, CXCL10, CXCL11 и CXCL13), създадена за меланом, е изследвана в две кохорти от 134 и 424 проби от ПККГШ, наличието на ТС1Р е асоциирано с инфилтрация на CD8+ клетки в специфична подгрупа: 21% HPV-негативни и 51% HPV-позитивни тумори демонстрират висок ТКВФ. По правило високият ТКВФ-фенотип е свързан с мезенхимен субтип и по-висока PD-L1-експресия, което значи, че той може да показва чувствителност към анти-PD-1/PD-L1 терапии.^{26, 27} След регистрационно фаза III рандомизирано клинично изпитване (CheckMate 141) друг анти-PD-1 чекпойнт-инхибитор – *nivolumab* е стандарт на терапевтичен избор при рецидивирал или метастатичен КГШ, прогресирал след платина-базирана терапия.²⁹ Клиничното проучване Keynote-012 с анти-PD-1-антитялото *pembrolizumab* (MK3475) демонстрира окуражаваща степен на обективен отговор и добра поносимост при пациенти с рецидивирал и/или метастатичен ПККГШ.²⁸ Допълнителен анализ за селекция на пациенти с добър отговор към *pembrolizumab* открива предиктивна стойност на експресия на PD-L1 и

PD-L2.³⁰ Стойността на точкуване ($\geq Q1$) с интерферон-гама-6-генна сигнатура достоверно корелира с общата преживяемост ($p < 0.001$).³⁰ И двете регистрационни проучвания показват нуждата от прецизно селектиране на пациенти с по-добри биомаркери.³¹

В допълнение към имунните чекпойнт-инхибитори също се изследват и таргетни костимулаторни молекули. Например *cetuximab* е човешко/мишо химерно IgG1 антитяло, насочено срещу EGFR; доказано е, че е полезно допълнение към стандартни терапевтични режими при пациенти с рецидивирал или метастатичен ПККГШ. Въпреки че директното инхибиране на EGFR-сигналния път може да допринася за антитуморния ефект на *cetuximab*, има доказателства, че важна част от терапевтичния ефект може да се дължи и на свързване на антитялото към EGFR. Например Fc на *cetuximab* може да се свърже с Fc-рецепторите на повърхността на различни имунни клетки, включително и с активиращия Fc-рецептор с нисък афинитет, експресиращ се на НК-клетки (CD16/FcγRIII); това взаимодействие индуцира антитяло-зависима клетъчно медирана цитотоксичност (ADCC) и степента, в която се случва, корелира с клинични отговори. Така *cetuximab* всъщност е първият „имунотерапевтичен“ агент, одобрен за терапия на ПККГШ.¹³

С Имунните прогностични и предиктивни биомаркери при плоскоклетъчни карциноми на глава и шия (PD-L1, PD-L2 и др.) все още не са валидирани за клинична употреба и засега се препоръчват само в рамките на клинични проучвания.

ЛИТЕРАТУРА

- Gildener-Leapman N, Ferris RL, Bauman JE. Promising systemic immunotherapies in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2013; 49: 1089-1096

- Whiteside TL. Immune cells in the tumor microenvironment: Mechanisms responsible for functional and signaling defects. *Adv Exp Med Biol* 1998; 451: 167-171
- Ferris RL. Progress in head and neck cancer immunotherapy: Can tolerance and immune suppression be reversed? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2004; 66: 332-340

4. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313: 1960-1964
5. Kammertoens T, Schüler T, Blankenstein T. Immunotherapy: Target the stroma to hit the tumor. *Trends Mol Med* 2005; 11: 225-231
6. Ferris RL. Immunology and immunotherapy of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33 (29): 3293-3304
7. Curry JM, et al. Tumor microenvironment in head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Oncol* 2014; 41: 217-234
8. Ferris R, Whiteside TL, Ferrone S. Clinical significance of downregulated antigen processing machinery in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3890
9. The Cancer Genome Atlas Network: Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015; 517: 576- 582
10. Grandis JR, Falkner DM, Melhem MF, et al. Human leukocyte antigen class I allelic and haplotype loss in squamous cell carcinoma of the head and neck: Clinical and immunogenetic consequences. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2794-2802
11. Lopez-Albaitero A, Nayak JV, Ogino T, et al. Role of antigen-processing machinery in the in vitro resistance of squamous cell carcinoma of the head and neck cells to recognition by CTL. *J Immunol* 2006; 176: 3402-3409
12. Ogino T, Shigyo H, Ishii H, et al. HLA class I antigen down-regulation in primary laryngeal squamous cell carcinoma lesions as a poor prognostic marker. *Cancer Res* 2006; 66: 9281-9289
13. David W, Schoppa, John B. Sunwoo. Immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 2015; 29: 1033
14. Wansom D, Light E, Worden F, et al. Correlation of cellular immunity with human papillomavirus 16 status and outcome in patients with advanced oropharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136: 1267-1273
15. Turksma A, Bontkes H, van den Heuvel H, et al. Effector memory T-cell frequencies in relation to tumour stage, location and HPV status in HNSCC patients. *Oral Dis* 2013; 19: 577-584
16. Thurlow JK, Pena Murillo CL, Hunter KD, et al. Spectral clustering of microarray data elucidates the roles of microenvironment remodeling and immune responses in survival of head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2881-2888
17. Nasman A, Romanitan M, Nordfors C, et al. Tumor infiltrating CD81 and Foxp31 lymphocytes correlate to clinical outcome and human papillomavirus (HPV) status in tonsillar cancer. *PLoS One* 2012; 7: e38711
18. Nasman A, Andersson E, Nordfors C, et al. MHC class I expression in HPV positive and negative tonsillar squamous cell carcinoma in correlation to clinical outcome. *Int J Cancer* 2013; 132 :72-81
19. Smith EM, Pawlita M, Rubenstein LM, et al. Risk factors and survival by HPV-16 E6 and E7 antibody status in human papillomavirus positive head and neck cancer. *Int J Cancer* 2010; 127: 111-117
20. Liang C, Marsit CJ, McClean MD, et al. Biomarkers of HPV in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2012; 72: 5004-5013
21. Furniss CS, McClean MD, Smith JF, et al. Human papillomavirus 16 and head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2007; 120: 2386-2392
22. Westra WH. The changing face of head and neck cancer in the 21st century: the impact of HPV on the epidemiology and pathology of oral cancer. *Head Neck Pathol* 2009; 3: 78-81
23. Lyford-Pike S, et al. Evidence for a role of the PD-1:PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2013; 73: 1733-1741
24. Brahmer JR, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2455-2465
25. Topalian SL, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-2454

26. Messina JL, et al. 12-chemokine gene signature identifies lymph node-like structures in melanoma: potential for patient selection for immunotherapy? *Sci Rep* 2012; 2: 765
27. Saloura V, et al. T cell-inflamed phenotype correlates with mesenchymal subtype, expression of PD-L1 and other immune checkpoints in head and neck cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl.): a6009
28. Gillison ML, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator's choice for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: CheckMate-141. 2016 AACR Annual Meeting. Abstract CT099. Presented April 19, 2016
29. Seiwert TY, et al. A phase Ib study of MK-3475 in patients with human papillomavirus (HPV)-associated and non-HPV-associated head and neck (H/N) cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl.): a6011
30. Chow LQ, et al. Biomarkers and response to pembrolizumab (pembro) in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl; Abstr 6010)
31. Mehra R, Seiwert TY, Mahipal A, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): Pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl; Abstr 6012)

2.7. ОЦЕНКА НА КОМОРБИДНОСТ И КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ

Христина Лалабонова

Оценка на коморбидност. Като коморбидно се дефинира състояние, което съществува едновременно с друга основна болест, но освен това повлиява протичането ѝ, а често изявата и симптоматиката му променят подхода към провежданото лечение и имат съществено значение върху крайната прогноза. Освен в клиничен аспект, коморбидните състояния имат и икономически аспекти, повишавайки здравните разходи на пациентите и на обществото като цяло, отразявайки се в по-чести хоспитализации, по-голяма продължителност на хоспитализации, резултиращи във временна нетрудоспособност. Коморбидните състояния могат да бъдат разглеждани и образно разграничени в няколко различни аспекта: (1) конкордантни, при които е налице подобен цялостен патофизиологичен рисков профил, и (2) дисконкордантни, които нямат причинноследствена връзка и съвместното им протичане е само хронологично. Коморбидните състояния могат да се разделят и на симптоматични и не-симптоматични хронични състояния. Лечението на симптоматичните болести се основава на подобряване на оплакванията, на функционалния капацитет и качеството на живот; лечението на асимптоматичните хронични състояния се фокусира върху влошените допълнителни усложнения и ранната смъртност. Клинично доминиращите тежки състояния, като сърдечна недостатъчност, диабет, миокарден инфаркт, инсулт, хипертония, чернодробна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, ревматоиден артрит, метастатична болест, алкохолизъм, депресивни състояния, оказват

съществено влияние върху терапевтичния план, ефекта от приложеното лечение, качеството и продължителността на живот.

Много изследвания се опитват да стандартизират „теглото“ или стойността на съпътстващите болести – дали те са вторични, или третични. Всеки тест се опитва да консолидира всяко отделно съпътстващо условие в една единствена, предсказуема променлива, която измерва смъртност или други резултати. Индексът на коморбидност на *Charlson*¹ оценява риск от смърт в рамките на година за пациент, който може да има редица съпътстващи болести. Всяка съпътстваща болест се оценява с една, две, три или шест точки, които се сумират и общият резултат има предсказваща стойност. За всяка декада над 50-годишна възраст се добавя 1 точка (*Табл. 1*). Съществуват много варианти на този коморбиден индекс. Стойности на индекса 1-2 в период след хоспитализация определят например риск от смъртност в рамките на година от около 20%, стойности 3-4 определят риск около 50%, а стойности над 5 определят риск за смъртност при същите показатели от около 78-85%.¹ Индексът на *Charlson*, особено версията *Charlson/Deyo*, е най-често използваният в сравнителни проучвания за коморбидност.² Оценката на коморбидността и използването на индекси помага на лекаря и пациента при обсъждане и вземане на решение за терапия, тъй като понякога съпътстващите болести могат да бъдат толкова тежки, че рисковете при лечение на новопоявила се болест могат да надхвърлят краткосрочната полза.^{3,4}

Таблица 1. Скала на Charlson.

Скала на Charlson	Състояние/заболяване
1 точка	миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност, периферна съдова болест, цереброваскуларна болест, деменция, хронична белодробна болест, хронична чернодробна болест (без портална хипертензия, вкл. хроничен хепатит), диабет без усложнения, язвена болест на стомаха, болест на съединителната тъкан
2 точки	хемиплегия, бъбречна недостатъчност, диабет с усложнения (ретинопатия, невропатия, нефропатия), тумор без метастази, левкемия (остра или хронична), лимфом
3 точки	чернодробна недостатъчност (средно тежка и тежка форма)

6 точки	метастатичен тумор СПИН (не само HIV-позитивен пациент)
50-59 години: +1 точка 60-69 години: +2 точки 70-79 години: +3 точки	

Оценка на качество на живот (КнЖ). Представява степен на благополучие и лична удовлетвореност на даден човек или група хора. Определя се от физическото, психологическото и социалното благосъстояние. Физическото благосъстояние най-общо включва добро здравословно състояние, физически комфорт, режим на хранене и физическа активност, предпазване от болки и болести, както и способност за самостоятелно извършване на дейности, свързани с лични потребности на индивида – степен на независимост при всекидневна активност. Психологическото благосъстоянието е свързано с психическото здраве и комфорт, състояния на стрес, емоционални състояния и самооценка. Социалното благосъстояние се определя от много и разнообразни субективни фактори, трудно определимо и измеримо е. Известни са повече от 40 скали за проследяване на промените в КнЖ при здрави хора и хора с различни болести. Те са разработени и апробирани в редица международни здравни проучвания.⁵ Злокачествените тумори в областта на глава и шия (ТГШ) и тяхното лечение се отразяват на всички аспекти на КнЖ. Тези пациенти имат значително и трайно физическо неблагоприятие (свързано със степен на хирургично лечение, лъчелечение и химиотерапия) и психосоциални проблеми (депресия, козметични дефекти в областта на глава и шия, предизвикващи социална изолация).⁶ Хирургичното лечение на ТГШ е причина за формиране на дефекти,

които често засягат повече от две анатомични области. Разхерметизирането на устната, носната, синусните кухини, разкриването на съдовонервния сноп на шията, следрезекционните дефекти на езика, както и значителната загуба на тъкани, довеждат до функционални смущения в храненето и говора.^{7,8} Големината и видът на следоперативните дефекти зависят от локализацията, размера и разпространението на туморния процес.^{9,10} Развиващите се понякога следоперативни усложнения могат да са причина за възникване на ерозивни кръвоизливи, груби неестетически cicatrices и деформации.⁷

Сериозните естетични, функционални и психоемоционални проблеми в резултат на трайни увреждания и дефекти, свързани с хирургичното лечение, определят важността на проблема за рехабилитация на тези болни в медико-социален и моралноетичен аспект. Рехабилитацията е процес на практическа реализация на оптимална за всеки болен програма, която да създаде за него най-благоприятни физически, психически и социални условия за живот. Въпросът за КнЖ след хирургично лечение на туморни болести с тази локализация за повечето болни е свързан с формиране на различни по вид дефекти и деформитети. Това внася коренна промяна в обичайния им начин на живот както в личен, така и в обществен план. Между трите вида рехабилитация (медицинска, професионална и социална) съществува взаимна връзка и зависимост.^{9, 11, 12} Медицинската рехабилитация включва методи за възстановяване на анатомичната цялост и коригиране на тежки функционални нарушения, възникващи при хирургично лечение. В психосоциален аспект тя за-

почва от момента на първия контакт между лекуващ лекар и болен. Той трябва да бъде запознат с тежестта на болестта, с обема на предстоящата операция и последиците от нея, възможностите за възстановяване на социалната му пълноценност и реадаптация в обществото.^{12, 13}

Най-често използваните въпросници за оценка на КнЖ са EORTC и UW-QOL. Широко използван въпросник в рутинната клинична практика е UW-QOL (University of Washington questionnaire), чиято текуща версия UW-QOL-R4 се състои от 12 въпроса, фокусирани върху текущото здраве на пациента в рамките на 7 дни, и оценяват болката, активността на пациента, преглъщането, дъвченето, говора, вкуса, настроението, тревожността, отношенията им със семейство и приятели в скала от 0 до 100. Този тест е кратък, лесен за изпълнение и има минимална тежест върху пациента като оценява добре както физическата, така и социално-емоционалната функция.

Европейската организация за изследвания и лечение на злокачествени болести (EORTC) през 1980 г. създава Quality of Life Group, която през 1986 г. започва разработка на модулна процедура за оценка на КнЖ на пациентите и води до създаването на въпросника EORTC QLQ-C30.¹⁴ Към днешна дата стотици проучвания водят до усъвършенстване на тази интегрирана система за оценка на КнЖ при пациенти със злокачествени ТГШ. Това води до създаването на последна модифицирана версия на този въпросник QLQ-H&N43 с 43 въпроса, които оценяват физическото и социално-емоционалното състояние на пациентите в скала от 1 до 4.

В

- При наличие на придружаващи болести у пациенти с малигнени епителни тумори на глава и шия се препоръчва предварителна оценка чрез индекс на коморбидност на *Charlson*.
- На различни етапи от протичане на болестта при пациенти с малигнени тумори на глава и шия се препоръчва оценка на качеството на живот чрез валидиран въпросник (EORTC QLQ-H&N43 или UW-QOL-R4).



- При наличие на коморбидност се препоръчва точна оценка на състоянието на пациент с малигнен тумор на глава и шия при обсъждане и вземане на решение за лечението му.
- Препоръчва се всеки пациент с малигнен тумор на глава и шия да бъде запознат с тежестта на болестта, с обема на предстоящата операция и последиците от нея, възможностите за възстановяване на социалната му пълноценност и реадaptация в обществото.
- Препоръчително е лечението и последващите медицинска, професионална и социална рехабилитация да се осъществяват по оптимална за всеки болен програма, която да му създаде най-благоприятни физически, психически и социални условия за живот.
- Препоръчително е на различни етапи от лечение и рехабилитация да се оценява качеството на живот чрез специфични валидирани въпросници.

ЛИТЕРАТУРА

1. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases* 1987; 40 (5): 373-383
2. Sharabiani M, Aylin P, Bottle A. Systematic review of comorbidity indices for administrative data. *Medical Care* 2012; 50 (12): 1109-1118
3. Chen JH, Yen YC, Yang HC, et al. Curative-intent aggressive treatment improves survival in elderly patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma and high comorbidity index. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (14): e3268
4. Kim J, Kim S, Albergotti WG, et al. Selection of ideal candidates for surgical salvage of head and neck squamous cell carcinoma: Effect of the Charlson-Age Comorbidity Index and oncologic characteristics on 1-year survival and hospital course. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 141 (12): 1059-1065
5. Европейска формация за подобряване на условията на живот и труд. Първо европейско проучване за качеството на живот – качеството на живот в България и Румъния. 2006. Available at: www.eurofound.eu.int

6. Morton R, Davies D, Baker J, et al. Quality of life in treated head and neck cancer patients: a preliminary report. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1984; 9: 181-185
7. Заболеваемост от рак в България, 2010. Български национален раков регистър. Ред. Н. Димитрова, М. Вуков, З. Валерианова. Том XXI, София, 2012
8. Кръстев З., и съав. Орална медицина. стр. 480. София, 2009
9. Угринов Р. Тумори в лицевочелюстната и шийна области. Стр. 382. ИК *Киви*, София, 2009
10. Угринов Р. Лицевочелюстна и орална хирургия. Стр. 664. София, МУ – София, 2006
11. Gregoire V, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v184-v186
12. Hupp J, et al. Contemporary oral and maxillofacial surgery. 2014
13. Malik N. Textbook of oral and maxillofacial surgery. 2008, *JRBMP*, pp. 817
14. Velikova G, Coens C, Efficace F, et al. Health-related quality of life in EORTC clinical trials—30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. *Eur J Cancer Suppl* 2012; 10: 141-149

3

Стадиране

3

3.1. TNM-СТАДИРАНЕ НА ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

Надя Димитрова, Павел Станимиров

При стадиране на злокачествени епителни тумори на глава и шия (ТГШ) се прилагат основните правила на TNM-системата¹: описват се три основни компонента – Т (първичен тумор), N (регионални лимфни възли) и М (далечни метастази); всички случаи трябва да са потвърдени с микроскопски методи; при колебание между две съседни стойности за стадий се избира по-ниската (по-малко напреднала болест); когато има множествени първични тумори с една и съща хистология, диагностицирани едновременно в един и същи орган, туморът с най-високата Т категория се избира при определяне на стадия; при наличие на двустранни множествени тумори, диагностицирани едновременно в чифтни органи, стадирането се извършва отделно за всеки орган; метакронни първични тумори (втори и следващ) в един и същи или в различни органи, които не са рецидивни, се стадират отделно като нов тумор; когато няма доказателства за първичен тумор или локализацията на първичния тумор е неизвестна (НПО), стадирането може да се основе на предположения на клинициста за локализация на първичния тумор, като се кодира T0 и се използват резултати от изследвания за определяне на N и M; използването на Tx трябва да бъде само тогава, когато не е извършен минимум изследвания, изискващи се за определяне на категория Т

при съответна локализация¹¹; категорията Nx трябва да се използва в много редки случаи, когато не са резецирани или не са изследвани никакви лимфни възли, или не е извършен посочения в TNM-системата минимум диагностични изследвания.

Повечето стадиращи системи, представени в този раздел, са за клинично стадиране (cTNM), основаващо се на възможно най-добрата оценка на степента на разпространение на болестта преди започване на лечение. След като се извърши хирургично лечение, може да се определи и патоанатомичен стадий (pTNM), използвайки цялата налична информация както от клиничната оценка, така и от хистологичното изследване на резецирания материал. Патоанатомичният стадий не замества клиничния и трябва да се запише отделно от него в медицинската документация. В случаи, когато се провежда неoadювантно лечение или основното лечение започва със системно или лъчелечение, се определя още един стадий, за който се използва информация, получена след това лечение и който се отбелязва с представките *ус* или *ур* (усTNM или урTNM). В тези случаи също трябва да се определи и клиничен стадий (преди започване на лечение) и да се отбележи в медицинската документация, за да може да се използва за сравнение и оценка на ефекта от проведеното лечение. Първоначалният стадий, определен при поставяне на диагноза, не трябва да се променя, когато се установи рецидив или прогресия на болестта; определя се друг стадий – rTNM, когато се планира лечение по повод рецидив след период без болест, като се използва цялата информация (клинична и патоанатомична), налична към момента на започване на лечението при рецидив.

Въз основа на категории cT, cN и cM и/или pT, pN и c/pM се определя прогностична стадираща група по алгоритъм, специфичен за отделните локализации, представени по-долу.²⁻⁸

Устна и устна кухина²

Дефиниране на първичен тумор (T)	
Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
T0	Няма доказателства за първичен тумор
Tis	Карцином <i>in situ</i>
T1	Тумор ≤ 2 cm, ≤ 5 mm дълбочина на инвазия (DOI) DOI е дълбочина на инвазия, а не туморна дебелина
T2	Тумор ≤ 2 cm, DOI > 5 mm и ≤ 10 mm или тумор > 2 cm, но ≤ 4 cm, и ≤ 10 mm DOI
T3	Тумор > 4 cm или всеки тумор > 10 mm DOI
T4	Умерено или много авансирала локална болест
T4a	Умерено авансирала локална болест (устна); тумор, навлизащ през костен кортекс или инвазиращ долен алвеоларен нерв, под на устна кухина или кожа на лице (напр. брада или нос) (устна кухина); тумор, навлизащ само в съседни структури (напр. през костен кортекс на мандибула или максила или въвличащ максиларен синус или кожа на лице) <i>Бележка:</i> Самостоятелна повърхностна ерозия на кост/зъбна алвеола от първичен тумор на гингива не е достатъчна, за да се класифицира като тумор T4
T4b	Много авансирала локална болест; тумор, навлизащ в дъвкательното пространство, птеригоидна ламина или основата на череп и/или обгръща вътрешна каротидна артерия

Дефиниране на регионални лимфни възли (N) Клинична N (cN)	
Nx	Регионалните лимфни възли (ЛВ) не могат да бъдат оценени
N0	Няма метастази в регионални ЛВ
N1	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, 3 cm или по-малък в максималния си размер, без екстранодално разпространение [ENE (-)]
N2	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, по-голям от 3 cm, но не по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или в ипсилатерални или контралатерални ЛВ, не е по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или в двустранни или контралатерални лимфни възли, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N2a	Метастаза в единичен ипсилатерален ЛВ, по-голям от 3 cm, но не по-голям от 6 cm, и ENE (-)
N2b	Метастази в множествени ипсилатерални ЛВ, не е по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N2c	Метастази в двустранни или контралатерални ЛВ, не е по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N3	Метастаза в ЛВ, по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или метастаза във всеки възел(и) и клинично изявено ENE (+)
N3a	Метастаза в ЛВ, по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N3b	Метастаза във всеки възел(и) и клинично изявено ENE (+)

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МАЛИГНЕНИ ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

Клинично ръководство, основано на доказателства

НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД



Бележка: Обозначения с *U* или *L* могат да се употребяват за всяка N-категория, за да се посочват метастази над долния крикоиден ръб (*U*) или под долния крикоиден ръб (*L*). По подобен начин клиничното или патологичното ENE трябва да бъдат регистрирани като ENE (-) или ENE (+)

Патологична N (pN)	
Nx	Регионалните лимфни възли (ЛВ) не могат да бъдат оценени
N0	Няма метастази в регионални ЛВ
N1	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, 3 cm или по-малък в максималния си размер, и ENE (-)
N2	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, 3 cm или по-малко в максималния си размер, и ENE (+); или по-голям от 3 cm, но не по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или метастази в множествени ипсилатерални или контралатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или в двустранни или контралатерални лимфни възли, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N2a	Метастаза в единичен ипсилатерален или контралатерален ЛВ, 3 cm или по-малък в максималния си размер, и ENE (+); или в единичен ипсилатерален ЛВ, по-голям от 3 cm, но не по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N2b	Метастази в множествени ипсилатерални ЛВ, не е по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)

N2c	Метастази в билатерални или контралатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N3	Метастаза в ЛВ, по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или в единичен ипсилатерален ЛВ, по-голям от 3 cm в максималния си размер, и ENE (+); или множествени ипсилатерални, контралатерални или двустранни ЛВ, всички с ENE (+)
N3a	Метастаза в единичен ипсилатерален ЛВ, по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N3b	Метастаза в единичен ипсилатерален ЛВ, по-голям от 3 cm в максималния си размер, и ENE (+); или множествени ипсилатерални, контралатерални или двустранни ЛВ, всички с ENE (+)
<i>Бележка:</i> Обозначения с <i>U</i> или <i>L</i> могат да се употребяват за всяка N-категория, за да се посочват метастази над долния крикоиден ръб (<i>U</i>) или под долния крикоиден ръб (<i>L</i>). По подобен начин клиничното или патологичното ENE трябва да бъдат регистрирани като ENE (-) или ENE (+)	
Дефиниране на далечни метастази (M)	
M0	Няма далечни метастази
M1	Има далечни метастази

Прогностични стадиращи групи

T	N	M	Стадий
1	0	0	I
2	0	0	II
3	0	0	III
1, 2, 3	1	0	III
4a	0, 1	0	IVA
1, 2, 3, 4a	2	0	IVA
Всяко	3	0	IVB
4b	Всяко	0	IVB
Всяко	Всяко	1	IVC

Фаринкс

Назофаринкс³

Дефиниране на първичен тумор (T)	
Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
T0	Няма идентифициран тумор, но е налице въвличане на EBV-позитивен цервикален лимфен възел
T1	Туморът е ограничен в назофаринкс или се разпространява към орофаринкс и/или носна кухина, без парафарингеално въвличане
T2	Тумор с разпространение в парафарингеалното пространство и/или със съседно мекотъканно въвличане (средна птеригоидна кост, превертебрални мускули)
T3	Туморът с инфилтрация на костни структури на черепна основа, цервикални прешлени, птеригоидни структури и/или параназални синуси
T4	Тумор с интракраниално разпространение, въвличане на черепномозъчни нерви, хипофаринкс, орбита, паротидна жлеза и/или разпространена мекотъканна инфилтрация отвъд латералната повърхност на латералния птеригоиден мускул
Дефиниране на регионални лимфни възли (N)	
Nx	Регионални лимфни възли (ЛВ) не могат да бъдат оценени
N0	Няма метастази в регионални ЛВ

N1	Едностранна метастаза в цервикален ЛВ(и) и/или едностранни или двустранни метастази в ретрофарингеален ЛВ(и), 6 cm или по-малки в максималния си размер, над каудална граница на крикоидния хрущял
N2	Двустранни метастази в цервикални ЛВ(и), 6 cm или по-малки в максималния си размер, над каудална граница на крикоидния хрущял
N3	Едностранни или двустранни метастази в цервикален ЛВ(и), по-големи от 6 cm в максималния си размер, и/или разпространение под каудална граница на крикоидния хрущял
Дефиниране на далечни метастази (M)	
M0	Няма далечни метастази
M1	Има далечни метастази

1, 0	2	0	III
2	2	0	III
3	0	0	III
3	1	0	III
3	2	0	III
4	0	0	IVA
4	1	0	IVA
4	2	0	IVA
Всяко	3	0	IVA
Всяко	Всяко	1	IVB

Прогностични стадиращи групи

T	N	M	Стадий
is	0	0	0
1	0	0	I
1, 0	1	0	II
2	0	0	II
2	1	0	II

Орофаринкс

Тестването за p16 е задължително за всички орофарингеални плоскоклетъчни карциноми, но не и за хипофарингеални тумори. Ако p16-тестване не е извършено, случаят се стадира по TNM-системата за p16-негативни тумори.^{4,5}

HPV-свързани (p16+) карциноми на орофаринкс⁴	
Дефиниране на първичен тумор (T)	
T0	Първичен тумор не е идентифициран
T1	Тумор 2 cm или по-малко в максималния си размер
T2	Тумор по-голям от 2 cm, но не по-голям от 4 cm в максималния си размер

T3	Тумор по-голям от 4 cm в максималния си размер или разпространение към лингвалната повърхност на епиглотис
T4	Умерено авансирала локална болест; тумор, навлизащ в ларинкс, външен мускул на език, медиален птеригоид, твърдо небце или долна челюст или отвъд*
*Бележка: Лигавично разпространение към лингвална повърхност на епиглотис от първичен тумор на основа на език и валекула не се счита за ангажиране на ларинкс	
Дефиниране на регионални лимфни възли (N)	
Клинична N (cN)	
Nx	Регионалните лимфни възли (ЛВ) не могат да бъдат оценени
N0	Няма метастази в регионални ЛВ
N1	Един или повече ипсилатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm
N2	Контралатерален или двустранни ЛВ, не по-големи от 6 cm
N3	Лимфен възел(и) по-големи от 6 cm
Патологична N (pN)	
Nx	Регионалните лимфни възли (ЛВ) не могат да бъдат оценени
pN0	Няма метастази в регионални ЛВ
pN1	Метастази в 4 или по-малко ЛВ
pN3	Метастази в повече от 4 ЛВ
Дефиниране на далечни метастази (M)	
M0	Няма далечни метастази
M1	Има далечни метастази

Прогностични стадиращи групи

Клинични			
T	N	M	Стадий
0, 1 или 2	0 или 1	0	I
0, 1 или 2	2	0	II
3	0, 1 или 2	0	II
0, 1, 2, 3 или 4	3	0	III
4	0, 1, 2 или 3	0	III
Всяко	Всяко	1	IV

Паталогични			
T	N	M	Стадий
0, 1 или 2	0, 1	0	I
0, 1 или 2	2	0	II
3 или 4	0, 1	0	II
3 или 4	2	0	III
Всяко	Всяко	1	IV

p16-негативен орофаринкс ⁵	
Дефиниране на първичен тумор (T)	
Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
T0	Няма доказателства за първичен тумор
Tis	Карцином <i>in situ</i>
T1	Тумор 2 cm или по-малък в максималния си размер
T2	Тумор по-голям от 2 cm, но не по-голям от 4 cm в максималния си размер
T3	Тумор по-голям от 4 cm в максималния си размер или или разпространение към лингвална повърхност на епиглотис
T4	Умерено или много авансирала локална болест
T4a	Умерено авасирала локална болест; тумор, навлизащ в ларинкс, външен мускул на език, медиален птеригоид, твърдо небце или долна челюст*
T4b	Много авансирала локална болест; тумор, навлизащ в латерален птеригоиден мускул, птеригоидна пластинка, латерален назофаринкс или основа на череп или обгръща каротидна артерия
*Бележка: Лигавично разпространение към лингвална повърхност на епиглотис от първичен тумор на основа на език и валекула не се счита за ангажиране на ларинкс	

Дефиниране на регионални лимфни възли (N) Клинична N (cN)	
Nx	Регионалните лимфни възли (ЛВ) не могат да бъдат оценени
N0	Няма метастази в регионални ЛВ
N1	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, 3 cm или по-малък в максималния си размер, без екстранодално разпространение [ENE (-)]
N2	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, по-голям от 3 cm, но не по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или множествени метастази в ипсилатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или в двустранни или контралатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm, и ENE (-)
N2a	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, по-голям от 3 cm, но не по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N2b	Множествени метастази в ипсилатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N2c	Метастази в двустранни или контралатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N3	Метастази в лимфен възел, по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или метастази във всеки ЛВ(и) и клинично изявено ENE (+)
N3a	Метастаза в ЛВ, по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N3b	Метастази във всеки ЛВ(и) и и клинично изявено ENE (+)

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МАЛИГНЕНИ ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

Клинично ръководство, основано на доказателства

НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД



<i>Бележка:</i> Обозначения с <i>U</i> или <i>L</i> могат да се употребяват за всяка N-категория, за да се посочват метастази над долния крикоиден ръб (<i>U</i>) или под долния крикоиден ръб (<i>L</i>). По подобен начин клиничното или патологичното ENE трябва да бъдат регистрирани като ENE (-) или ENE (+)	
Патологична N (pN)	
Nx	Регионалните лимфни възли (ЛВ) не могат да бъдат оценени
N0	Няма метастази в регионални ЛВ
N1	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, 3 cm или по-малък в максималния си размер, и ENE (-)
N2	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, 3 cm или по-малко в максималния си размер, и ENE (+); или по-голям от 3 cm, но не по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или метастази в множествени ипсилатерални или контралатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или в двустранни или контралатерални лимфни възли, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N2a	Метастаза в единичен ипсилатерален или контралатерален ЛВ, 3 cm или по-малък в максималния си размер, и ENE (+); или в единичен ипсилатерален ЛВ, по-голям от 3 cm, но не по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N2b	Метастази в множествени ипсилатерални ЛВ, не е по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)

N2c	Метастази в двустранни или контралатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N3	Метастаза в ЛВ, по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или в единичен ипсилатерален ЛВ, по-голям от 3 cm в максималния си размер, и ENE (+); или множествени ипсилатерални, контралатерални или двустранни ЛВ, всички с ENE (+)
N3a	Метастаза в единичен ипсилатерален ЛВ, по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N3b	Метастаза в единичен ипсилатерален ЛВ, по-голям от 3 cm в максималния си размер, и ENE (+); или множествени ипсилатерални, контралатерални или двустранни ЛВ, всички с ENE (+)
<i>Бележка:</i> Обозначения с <i>U</i> или <i>L</i> могат да се употребяват за всяка N-категория, за да се посочват метастази над долния крикоиден ръб (<i>U</i>) или под долния крикоиден ръб (<i>L</i>). По подобен начин клиничното или патологичното ENE трябва да бъдат регистрирани като ENE (-) или ENE (+)	
Дефиниране на далечни метастази (M)	
M0	Няма далечни метастази
M1	Има далечни метастази

Прогностични стадиращи групи

T	N	M	Стадий
Is	0	0	0
1	0	0	I
2	0	0	II
3	0	0	III
1, 2, 3	1	0	III
4a	0, 1	0	IVA
1, 2, 3, 4a	2	0	IVA
Всяко	3	0	IVB
4b	Всяко	0	IVB
Всяко	Всяко	1	IVC

Хипофаринкс⁵

Дефиниране на първичен тумор (T)	
Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
T0	Няма доказателства за първичен тумор
Tis	Карцином <i>in situ</i>
T1	Тумор, ограничен в една подобласт на хипофаринкс и/или 2 cm или по-малко в максималния си размер
T2	Туморът ангажира повече от една подобласт на хипофаринкс или съседна структура, или е с размер по-голям от 2 cm, но не по-голям от 4 cm в максималния си размер, без фиксация на хемиларинкс
T3	Тумор по-голям от 4 cm в максималния си размер или с фиксация на хемиларинкс, или разпространен към хранопровод
T4	Умерено и много авансирала локална болест
T4a	Умерено авансирала локална болест; тумор, навлизащ в тироиден/крикоиден хрущял, хиоидна кост, щитовидна жлеза или централното отделение на меките тъкани*
T4b	Много авансирала локална болест; тумор, навлизащ в превертбрална фасция, обгръщащ каротидна артерия или въвличащ медиастинални структури

*Бележка: Централното отделение на меките тъкани включва предларингеалния лентовиден мускул и подкожната мазнина

Дефиниране на регионални лимфни възли (N) Клинична N (cN)	
Nx	Регионалните лимфни възли (ЛВ) не могат да бъдат оценени
N0	Няма метастази в регионални ЛВ
N1	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, 3 cm или по-малък в максималния си размер, без екстранодално разпространение [ENE (-)]
N2	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, по-голям от 3 cm, но не по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или множествени метастази в ипсилатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или в двустранни или контралатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm, и ENE (-)
N2a	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, по-голям от 3 cm, но не по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N2b	Множествени метастази в ипсилатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N2c	Метастази в двустранни или контралатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N3	Метастази в лимфен възел, по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N3a	Метастаза в ЛВ, по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)

N3b	Метастази във всеки ЛВ(и) и клинично изявено ENE (+)
<i>Бележка:</i> Обозначения с <i>U</i> или <i>L</i> могат да се употребяват за всяка N-категория, за да се посочват метастази над долния крикоиден ръб (<i>U</i>) или под долния крикоиден ръб (<i>L</i>). По подобен начин клиничното или патологичното ENE трябва да бъдат регистрирани като ENE (-) или ENE (+)	
Патологична N (pN)	
Nx	Регионалните лимфни възли (ЛВ) не могат да бъдат оценени
N0	Няма метастази в регионални ЛВ
N1	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, 3 cm или по-малък в максималния си размер, и ENE (-)
N2	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, 3 cm или по-малко в максималния си размер, и ENE (+); или по-голям от 3 cm, но не по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или метастази в множествени ипсилатерални или контралатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или в двустранни или контралатерални лимфни възли, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N2a	Метастаза в единичен ипсилатерален или контралатерален ЛВ, 3 cm или по-малък в максималния си размер, и ENE (+); или в единичен ипсилатерален ЛВ, по-голям от 3 cm, но не по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)

N2b	Метастази в множествени ипсилатерални АВ, не е по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N2c	Метастази в двустранни или контралатерални АВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N3	Метастаза в АВ, по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или в единичен ипсилатерален АВ, по-голям от 3 cm в максималния си размер, и ENE (+); или множествени ипсилатерални, контралатерални или двустранни АВ, всички с ENE (+)
N3a	Метастаза в АВ, по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N3b	Метастаза в единичен ипсилатерален АВ, по-голям от 3 cm в максималния си размер, и ENE (+); или множествени ипсилатерални, контралатерални или двустранни АВ, всички с ENE (+)
<i>Бележка:</i> Обозначения с <i>U</i> или <i>L</i> могат да се употребяват за всяка N-категория, за да се посочват метастази над долния крикоиден ръб (<i>U</i>) или под долния крикоиден ръб (<i>L</i>). По подобен начин клиничното или патологичното ENE трябва да бъдат регистрирани като ENE (-) или ENE (+)	
Дефиниране на далечни метастази (M)	
M0	Няма далечни метастази
M1	Има далечни метастази

Прогностични стадиращи групи

T	N	M	Стадий
Is	0	0	0
1	0	0	I
2	0	0	II
3	0	0	III
1, 2, 3	1	0	III
4a	0, 1	0	IVA
1, 2, 3, 4a	2	0	IVA
Всяко	3	0	IVB
4b	Всяко	0	IVB
Всяко	Всяко	1	IVC

Ларинкс⁶

Дефиниране на първичен тумор (Т)	
<i>Супраглотис</i>	
Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
Tis	Карцином <i>in situ</i>
T1	Туморът е ограничен в една подобласт на супраглотис с нормална подвижност на гласни връзки
T2	Тумор, навлизащ в мукоза на повече от една съседни подобласти на супраглотис или глотис, или регион извън супраглотис (напр. лигавица на основа на език, валекула, медиална стена на пириформен синус), без фиксиране на ларинкс
T3	Тумор, ограничен в ларинкс, с фиксация на гласни връзки и/или инвазиращ някоя от следните: посткрикоидна област, преепиглотисно пространство, параглотисно пространство и/или вътрешен кортекс на тироиден хрущял
T4	Умерено или много авансирал
T4a	Умерено авансирала локална болест; тумор, навлизащ през външен кортекс на тироиден хрущял и/или инвазиращ тъкани отвъд ларинкс (напр. трахея, меки тъкани на шия, включително дълбоки външни мускули на език, инфрахиоидни мускули, щитовидна жлеза или хранопровод
T4b	Много авансирала локална болест; тумор, навлизащ в превертребрално пространство, обгръщаш каротидна артерия или инвазиращ медиастинални структури

<i>Глотис</i>	
Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
Tis	Карцином <i>in situ</i>
T1	Тумор, ограничен в гласна връзка(и) (може да въвлочи предна или задна комисура) с нормална подвижност
T1a	Тумор, ограничен в една гласна връзка
T1b	Тумор, обхващащ двете гласни връзки
T2	Тумор, навлизащ към супраглотис и/или субглотис, и/или с нарушена подвижност на гласни връзки
T3	Тумор, ограничен в ларинкс с фиксация на гласни връзки и/или инвазия на параглотисно пространство и/или на вътрешен кортекс на тироиден хрущял
T4	Умерено или много авансирал
T4a	Умерено авансирала локална болест; тумор, навлизащ през външен кортекс на тироиден хрущял и/или инвазиращ тъкани отвъд ларинкс (напр. трахея, крикоиден хрущял, меки тъкани на шия, включително дълбоки външни мускули на език, инфрахиоидни мускули, щитовидна жлеза или хранопровод
T4b	Много авансирала локална болест; тумор, навлизащ в превертребрално пространство, обгръщаш каротидна артерия или инвазиращ медиастинални структури

Субглотис	
Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
Tis	Карцином <i>in situ</i>
T1	Тумор, ограничен в субглотис
T2	Тумор, разпространен към гласна връзка(и) с нормална или нарушена подвижност
T3	Тумор, ограничен в ларинкс с фиксация на гласни връзки и/или инвазия на параглотисно пространство и/или на вътрешен кортекс на тироиден хрущял
T4	Умерено или много авансирал
T4a	Умерено авансирала локална болест; тумор, навлизащ в крикоиден или тироиден хрущял и/или инвазиращ тъкани отвъд ларинкс (напр. трахея, меки тъкани на шия, включително дълбоки външни мускули на език, инфрахиоидни мускули, щитовидна жлеза или хранопровод)
T4b	Много авансирала локална болест; тумор, навлизащ в превертебрално пространство, обгръщащ каротидна артерия или инвазиращ медиастинални структури

Дефиниране на регионални лимфни възли (N) Клинична N (cN)	
Nx	Регионалните лимфни възли (ЛВ) не могат да бъдат оценени
N0	Няма метастази в регионални ЛВ
N1	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, 3 cm или по-малък в максималния си размер, без екстранодално разпространение [ENE (-)]
N2	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, по-голям от 3 cm, но не по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или множествени метастази в ипсилатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или в двустранни или контралатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm, и ENE (-)
N2a	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, по-голям от 3 cm, но не по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N2b	Множествени метастази в ипсилатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N2c	Метастази в двустранни или контралатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N3	Метастази в лимфен възел, по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или метастази във всеки ЛВ(и) и клинично изявиено ENE (+)

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МАЛИГНЕНИ ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

Клинично ръководство, основано на доказателства

НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД



N3a	Метастаза в АВ, по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N3b	Метастази във всеки АВ(и) и клинично изявено ENE (+)
<i>Бележка:</i> Обозначения с <i>U</i> или <i>L</i> могат да се употребяват за всяка N-категория, за да се посочват метастази над долния крикоиден ръб (U) или под долния крикоиден ръб (L). По подобен начин клиничното или патологичното ENE трябва да бъдат регистрирани като ENE (-) или ENE (+)	
Патологична N (pN)	
Nx	Регионалните лимфни възли (АВ) не могат да бъдат оценени
N0	Няма метастази в регионални АВ
N1	Метастаза в един ипсилатерален АВ, 3 cm или по-малък в максималния си размер, и ENE (-)
N2	Метастаза в един ипсилатерален АВ, 3 cm или по-малко в максималния си размер, и ENE (+); или метастаза в един ипсилатерален АВ, по-голям от 3 cm, но не по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или метастази в множествени ипсилатерални АВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или метастази в двустранни или контралатерални лимфни възли, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N2a	Метастаза в единичен ипсилатерален или контралатерален АВ, 3 cm или по-малък в максималния си размер, и ENE (+); или метастази в единичен ипсилатерален АВ, по-голям от 3 cm, но не по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)

N2b	Метастази в множествени ипсилатерални АВ, не е по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N2c	Метастази в двустранни или контралатерални АВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N3	Метастаза в АВ, по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или метастази в единичен ипсилатерален АВ, по-голям от 3 cm в максималния си размер, и ENE (+); или метастази в множествени ипсилатерални, контралатерални или двустранни АВ, всички с ENE (+)
N3a	Метастаза в АВ, по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N3b	Метастаза в единичен ипсилатерален АВ, по-голям от 3 cm в максималния си размер, и ENE (+); или множествени ипсилатерални, контралатерални или двустранни АВ, всички с ENE (+)
<i>Бележка:</i> Обозначения с <i>U</i> или <i>L</i> могат да се употребяват за всяка N-категория, за да се посочват метастази над долния крикоиден ръб (U) или под долния крикоиден ръб (L). По подобен начин клиничното или патологичното ENE трябва да бъдат регистрирани като ENE (-) или ENE (+)	

Дефиниране на далечни метастази (M)	
M0	Няма далечни метастази
M1	Има далечни метастази

Прогностични стадиращи групи

T	N	M	Стадий
Is	0	0	0
1	0	0	I
2	0	0	II
3	0	0	III
1, 2, 3	1	0	III
4a	0, 1	0	IVA
1, 2, 3, 4a	2	0	IVA
Всяко	3	0	IVB
4b	Всяко	0	IVB
Всяко	Всяко	1	IVC

Носна кухина и параназални синуси⁷

Дефиниране на първичен тумор (T)	
Максиларен синус	
Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
Tis	Карцином <i>in situ</i>
T1	Тумор, ограничен в лигавица на максиларен синус, без ерозия или деструкция на кост
T2	Тумор, причиняващ ерозия или деструкция на кост, включително разпространяващ се към твърдо небце и/или среден носен ход, без разпространение към задна стена на максиларен синус и птеригоидно пространство
T3	Тумор, навлизащ в някоя от следните: кост на задна стена на максиларен синус, подкожни тъкани, под или медиална стена на орбита, птеригоидна ямка, етмоидални синуси
T4	Умерено или много авансирала локална болест
T4a	Умерено авансирала локална болест; тумор, навлизащ в съдържанието на предна орбита, кожа на буза, птеригоиден израстък, инфратемпорална ямка, крибриформена ламина, сфеноидален или фронтален синуси
T4b	Много авансирала локална болест; тумор, навлизащ в някоя от следните: орбитален апекс, твърда мозъчна обвивка, мозък, средна черепна ямка, черепномозъчни нерви, различни от максиларен клон на троичния нерв (V2), назофаринкс или кливус

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МАЛИГНЕНИ ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

Клинично ръководство, основано на доказателства

НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД



Носна кухина и етмоидален синус	
Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
Tis	Карцином <i>in situ</i>
T1	Тумор, ограничен в една подобласт, със или без костна инвазия
T2	Тумор, навлизащ в две подобласти на един регион или инвазиращ съседни региони в рамките на назоетмоидален комплекс, със или без костна инвазия
T3	Тумор, разпространен към медиална стена или под на орбита, максиларен синус, небце или кривозна ламина
T4	Умерено или много авансирала локална болест
T4a	Умерено авансирала локална болест; тумор, навлизащ в някоя от следните: съдържание на предна орбита, кожа на нос или буза, минимално разпространение към предна черепна ямка, птеригоиден израстък, сфеноидален или фронтален синуси
T4b	Много авансирала локална болест; тумор, навлизащ в някоя от следните: орбитален апекс, твърда мозъчна обвивка, мозък, средна черепна ямка, черепномозъчни нерви, различни от максиларен клон на троичния нерв (V2), назофаринкс или кливус

Дефиниране на регионални лимфни възли (N) Клинична N (cN)	
Nx	Регионалните лимфни възли (ЛВ) не могат да бъдат оценени
N0	Няма метастази в регионални ЛВ
N1	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, 3 cm или по-малък в максималния си размер, без екстранодално разпространение [ENE (-)]
N2	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, по-голям от 3 cm, но не по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или множествени метастази в ипсилатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или в двустранни или контралатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm, и ENE (-)
N2a	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, по-голям от 3 cm, но не по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N2b	Множествени метастази в ипсилатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N2c	Метастази в двустранни или контралатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N3	Метастази в лимфен възел, по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или метастази във всеки възел(и) и клинично изявено ENE (+)

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МАЛИГНЕНИ ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

Клинично ръководство, основано на доказателства

НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД



N3a	Метастаза в АВ, по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N3b	Метастази във всеки АВ(и) и клинично изявено ENE (+)
<i>Бележка:</i> Обозначения с <i>U</i> или <i>L</i> могат да се употребяват за всяка N-категория, за да се посочват метастази над долния крикоиден ръб (U) или под долния крикоиден ръб (L). По подобен начин клиничното или патологичното ENE трябва да бъдат регистрирани като ENE (-) или ENE (+)	
Патологична N (pN)	
Nx	Регионалните лимфни възли (АВ) не могат да бъдат оценени
N0	Няма метастази в регионални АВ
N1	Метастаза в един ипсилатерален АВ, 3 cm или по-малък в максималния си размер, и ENE (-)
N2	Метастаза в един ипсилатерален АВ, 3 cm или по-малко в максималния си размер, и ENE (+); или по-голям от 3 cm, но не по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или метастази в множествени ипсилатерални АВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или метастази в двустранни или контралатерални лимфни възли, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N2a	Метастаза в единичен ипсилатерален или контралатерален АВ, 3 cm или по-малък в максималния си размер, и ENE (+); или единичен ипсилатерален АВ, по-голям от 3 cm, но не по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)

N2b	Метастази в множествени ипсилатерални АВ, не е по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N2c	Метастази в двустранни или контралатерални АВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N3	Метастаза в АВ, по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или в единичен ипсилатерален АВ, по-голям от 3 cm в максималния си размер, и ENE (+); или в множествени ипсилатерални, контралатерални или двустранни АВ, всички с ENE (+)
N3a	Метастаза в АВ, по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N3b	Метастаза в единичен ипсилатерален АВ, по-голям от 3 cm в максималния си размер, и ENE (+); или множествени ипсилатерални, контралатерални или двустранни АВ, всички с ENE (+)
<i>Бележка:</i> Обозначения с <i>U</i> или <i>L</i> могат да се употребяват за всяка N-категория, за да се посочват метастази над долния крикоиден ръб (U) или под долния крикоиден ръб (L). По подобен начин клиничното или патологичното ENE трябва да бъдат регистрирани като ENE (-) или ENE (+)	

Дефиниране на далечни метастази (M)	
M0	Няма далечни метастази
M1	Има далечни метастази

Прогностични стадиращи групи

T	N	M	Стадий
Is	0	0	0
1	0	0	I
2	0	0	II
3	0	0	III
1, 2, 3	1	0	III
4a	0, 1	0	IVA
1, 2, 3, 4a	2	0	IVA
Всяко	3	0	IVB
4b	Всяко	0	IVB
Всяко	Всяко	1	IVC

Големи слюнчени жлези (паратидна, субмандибуларна и сублингвална)⁸

Дефиниране на първичен тумор (T)	
Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
T0	Няма доказателства за първичен тумор
Tis	Карцином <i>in situ</i>
T1	Тумор 2 cm или по-малко в максималния си размер, без извънпаренхимно разпространение*
T2	Тумор, по-голям от 2 cm, но не по-голям от 4 cm в максималния си размер, без извънпаренхимно разпространение*
T3	Тумор, по-голям от 4 cm и/или тумор, притежаващ извънпаренхимно разпространение*
T4	Умерено или много авансирала болест
T4a	Умерено авансирала болест; тумор, навлизащ в кожа, мандибула, ушен канал и/или лицев нерв
T4b	Много авансирала болест; тумор, навлизащ в основа на череп и/или птеригоиден израстък и/или обгръща каротидна артерия

*Бележка: Извънпаренхимно разпространение е клинично или макроскопско доказателство за инвазия на меки тъкани; самостоятелното микроскопско доказателство не представлява извънпаренхимно разпространение за целите на класификацията

Дефиниране на регионални лимфни възли (N) Клинична N (cN)	
Nx	Регионалните лимфни възли (ЛВ) не могат да бъдат оценени
N0	Няма метастази в регионални ЛВ
N1	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, 3 cm или по-малък в максималния си размер, без екстранодално разпространение [ENE (-)]
N2	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, по-голям от 3 cm, но не по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или множествени метастази в ипсилатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или в двустранни или контралатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm, и ENE (-)
N2a	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, по-голям от 3 cm, но не по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N2b	Множествени метастази в ипсилатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N2c	Метастази в двустранни или контралатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N3	Метастази в лимфен възел, по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или метастази във всеки възел(и) с клинично изявено ENE (+)

N3a	Метастаза в ЛВ, по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N3b	Метастази във всеки ЛВ(и) с клинично изявено ENE (+)
<i>Бележка:</i> Обозначения с <i>U</i> или <i>L</i> могат да се употребяват за всяка N-категория, за да се посочват метастази над долния крикоиден ръб (<i>U</i>) или под долния крикоиден ръб (<i>L</i>). По подобен начин клиничното или патологичното ENE трябва да бъдат регистрирани като ENE (-) или ENE (+)	
Патологична N (pN)	
Nx	Регионалните лимфни възли (ЛВ) не могат да бъдат оценени
N0	Няма метастази в регионални ЛВ
N1	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, 3 cm или по-малък в максималния си размер, и ENE (-)
N2	Метастаза в един ипсилатерален ЛВ, 3 cm или по-малко в максималния си размер, и ENE (+); или по-голям от 3 cm, но не по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или метастази в множествени ипсилатерални ЛВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или метастази в двустранни или контралатерални лимфни възли, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N2a	Метастаза в единичен ипсилатерален или контралатерален ЛВ, 3 cm или по-малък в максималния си размер, и ENE (+); или единичен ипсилатерален ЛВ, по-голям от 3 cm, но не по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)

N2b	Метастази в множествени ипсилатерални АВ, не е по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N2c	Метастази в двустранни или контралатерални АВ, не по-големи от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N3	Метастаза в АВ, по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-); или в единичен ипсилатерален АВ, по-голям от 3 cm в максималния си размер, и ENE (+); или в множествени ипсилатерални, контралатерални или двустранни АВ, всички с ENE (+)
N3a	Метастаза в АВ, по-голям от 6 cm в максималния си размер, и ENE (-)
N3b	Метастаза в единичен ипсилатерален АВ, по-голям от 3 cm в максималния си размер, и ENE (+); или множествени ипсилатерални, контралатерални или двустранни АВ, всички с ENE (+)
<i>Бележка:</i> Обозначения с <i>U</i> или <i>L</i> могат да се употребяват за всяка N-категория, за да се посочат метастази над долния крикоиден ръб (<i>U</i>) или под долния крикоиден ръб (<i>L</i>). По подобен начин клиничното или патологичното ENE трябва да бъдат регистрирани като ENE (-) или ENE (+)	

Дефиниране на далечни метастази (M)	
M0	Няма далечни метастази
M1	Има далечни метастази

Прогностични стадиращи групи

T	N	M	Стадий
Is	0	0	0
1	0	0	I
2	0	0	II
3	0	0	III
0, 1, 2, 3	1	0	III
4a	0, 1	0	IVA
0, 1, 2, 3, 4a	2	0	IVA
Всяко	3	0	IVB
4b	Всяко	0	IVB
Всяко	Всяко	1	IVC

A

За стадиране на епителни тумори на глава и шия се препоръчва Осма редакция на TNM-класификацията на AJCC (2017).



- *Правилното стадиране на пациенти със злокачествени епителни тумори на глава и шия определя избора на лечение и прогнозата за развитие на болестта.*
- *След доказване на първичен тумор същият се стадира клинично по TNM, като се поставя префикс “с” (сTNM); след провеждане на патохистологично изследване туморът се класифицира патологично по TNM, като се поставя префикс “р”; при развитие на рецидив след период без болест туморът се класифицира като се използва префикс “r”; по време или след провеждане на мултимодално лечение стадият се означава с „ус” или „ур”*
- *Медицинската документация трябва да включва сTNM и рTNM или определените категории, за които има доказателства.*
- *Когато няма доказателства за първичен тумор или локализацията на първичния тумор е неизвестна (НПО), стадирането може да се основе на предположенията на клинициста за локализацията на първичния тумор, като се кодира T0 и се използват резултатите от направените изследвания за определяне на N и M; използването на Tx трябва да бъде само тогава, когато не е извършен минимум изследвания, изискващи се за определяне на категория T при съответна локализация; категорията Nx трябва да се използва в много редки случаи, когато не са резецирани или не са изследвани никакви лимфни възли, или не е извършен посочения в TNM-системата минимум диагностични изследвания.*
- *Тестването за p16 е задължително за всички орофарингеални плоскоклетъчни карциноми, но не и за хипофарингеални тумори; ако p16-тестване не е извършено, случаят се стадира по TNM-системата за p16-негативни.*
- *Карциномите, развиващи се от малки слюнчени жлези на горни храносмилателни и дихателни пътища, се класифицират според анатомичната им локализация.*
- *При карцином на гингива наличието на повърхностна ерозия на челюстни кости или зъбни алвеоли не е достатъчно, за да се класифицира туморът като T4.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Gress DM, Edge SB, Greene FL, et al. Principles of cancer staging. In: Amin MB (ed.). *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th Edition. *Springer*, 2017, pp. 3-30
2. Ridge JA, Lydiatt WM, Patel SG, et al. Lip and oral cavity. In: Amin MB (ed.). *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th Edition. *Springer*, 2017, pp. 79-94
3. Lee AWM, Lydiatt WM, Colevas AD, et al. Nasopharynx. In: Amin MB (ed.). *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th Edition. *Springer*, 2017, pp. 103-111
4. O'Sullivan B, Lydiatt WM, Haughey BH, et al. HPV-mediated (p16+) oropharyngeal cancer. In: Amin MB (ed.). *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th Edition. *Springer*, 2017, pp. 113-121
5. Lydiatt WM, Ridge JA, Patel SG, et al. Oropharynx (p16-) and hypopharynx. In: Amin MB (ed.). *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th Edition. *Springer*, 2017, pp. 123-135
6. Patel SG, Lydiatt WM, Glastonbury CM, et al. Larynx. In: Amin MB (ed.). *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th Edition. *Springer*, 2017, pp. 149-161
7. Kraus DH, Lydiatt WM, Patel SG, et al. Nasal cavity and paranasal sinuses. In: Amin MB (ed.). *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th Edition. *Springer*, 2017, pp. 137-147
8. Lydiatt WM, Mukherji SK, O'Sullivan B, et al. Major salivary glands. In: Amin MB (ed.). *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th Edition. *Springer*, 2017, pp. 95-101

3.2. ОЦЕНКА НА ОБЩО СЪСТОЯНИЕ (ПЪРФОРМАНС СТАТУС)

Росица Кръстева, Димитър Калев

В онкологията, както и в другите области на медицината, оценката на общото (функционално) състояние на пациента е опит за количествено определяне на състоянието му и справянето му с ежедневните дейности. С оценката може да се определи дали пациентите могат да започнат, или да продължат с химиотерапевтично лечение, дали се налага коригиране на дозата, необходими ли са палиативни грижи и какви точно. Съществуват различни системи за оценка за общо състояние на пациенти. Най-разпространени са скалите на *Karnofsky* и *Zubrod*. Друга обща система е тази на Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Спецификата на туморите на глава и шия (ТГШ) налага разработването на специфична система за оценка на общото състояние на пациентите и това е Скала за пърформанс статус при пациенти с онкологични заболявания на глава и шия (СПС-ГШ) (performance status scale for head and neck cancer patients, PSS-HN). Тя предоставя уникална информация, независима от оценката по *Karnofsky*.⁶ Инструментът е достоверен, валидиран, лесно приложим и може да се използва за адекватно определяне на пърформънс статус (PS) при пациенти с ТГШ.

Скала на *Karnofsky*. В този инструмент оценката е от 100 до 0, където 100 е „идеално“ здраве и 0 е смърт. Тази система носи името на *David A. Karnofsky*, който създава скалата с *Walter H. Abelmann*, *Lloyd F. Craver* и *Joseph H. Burchena* през 1948 г., за да даде възможност на лекарите да оценят способността на пациента да понесе химиотерапия.

100% – нормално състояние, без оплаквания, без белези на болест

90% – възможност за нормална активност, няколко симптома или белези на болест

80% – нормална активност с известна трудност, симптоми и белези на болест

70% – може да се грижи за себе си, невъзможност за нормална активност или труд

60% – нуждае е се от малко помощ, може да извършва по-голяма част от грижите за себе си

50% – нуждае се често от помощ, нуждае се често от медицински грижи

40% – неспособен, нуждае се от специални грижи и помощ

30% – крайно неспособен, показан за хоспитализация, но без риск за живота

20% – тежко болен, спешна нужда от хоспитализация, нуждае се от поддържащи мерки или лечение

10% – морибунден, бързо прогресиращи процеси на фатална болест

0% – смърт.

Скала на *ECOG/Zubrod*. Публикувана е от *Oken et al.* през 1982 г. и се нарича също скала на *Zubrod* (на името на *Charles Gordon Zubrod*). Оценката е от 0 до 5, като с 0 се обозначава идеално здраве, а с 5 – смърт. Предимството ѝ пред скалата на *Karnofsky* се състои в опростеността на оценката.

- 0 – без симптоми (напълно активен, може да извършва всички дейности от преди разболяването без ограничения)
- 1 – със симптоми, но напълно амбулаторен (ограничения във физическа активност, но възможност за извършване на лека работа, например лека домашна дейност или работа в офис)
- 2 – със симптоми, < 50% от деня прекарва на легло (амбулаторен, възможност да се грижи изцяло за себе си, но невъзможност за каквато и да е трудова дейност)
- 3 – със симптоми, > 50% от деня прекарва на легло, но не е прикован към него (възможност само за ограничени грижи за себе си)
- 4 – прикован към леглото (напълно неспособен, невъзможност да се грижи за себе си, напълно прикован към леглото или стола)
- 5 – смърт.

Скала PSS-HN. За пациенти с ТГШ е разработена специална СПС-ГШ, чиято последна редакция е на 17 юни 2010 г. (Фиг. 1). Тя е инструмент за оценка на дейности, които най-вероятно могат да бъдат засегнати от ТГШ и неговото лечение, по-специално – нормалност на хранене, хранене на обществени места и разбираемост на говора. Всяка подскала се оценява от 0 до 100, като по-високите резултати показват по-добър PS. Скалата различава нива на функциониране в широкия спектър на ТГШ, доказала е надеждност по отношение на съпоставимост на резултати на различни оценители, както и чувствителност към различия в PS и промените с течение на времето.

Клинично значими промени. Сбор от точките ≤ 50 представлява умерено до тежко увреждане.^{1,3,5} Добрият PS за всяка подскала може да бъде определен като > 50 .

Инструкции за ползвателите. Тези скали могат да бъдат оценявани от здравни специалисти (лекари, медицински сестри, диетолози) или други (статистици, анализатори на данни, помощен персонал). Оценките се определят чрез събеседване в свободен формат.

Време за прилагане. Пет минути (или по-малко).

Начин на оценяване. *Нормалност на храненето.* Питайте пациента какви храни консумира и какви храни му е трудно да приема. Въз основа на отговора му изберете съответната цифра в долния край на скалата. Придвижете се нагоре по скалата, като давате примери за храни във всяка категория и питайте пациента дали консумира съответния тип храна. Спрете на и над позицията на храната, която пациентът не може да консумира – той получава точките под тази позиция. Ако пациентът посочи, че консумира всичко, питайте го дали има нужда да приема повече течности от обикновено по време на хранене; яденето на всякаква храна с прием на допълнително количество течности се маркира с 90. Ако пациентът може да се храни през устата, но използва и тръба за хранене, направете оценка въз основа на приема на твърда храна и поставете съответна отметка. Използвайте тези насоки и когато оценявате пациенти, които могат да ядат някоя храни, но не могат да приемат течности през устата.

Хранене на обществени места. Питайте пациента къде (в ресторант, у дома, в домовете на приятели/роднини и т.н.) и с кого се храни (винаги сам, със семейство/приятели, и т.н.). Питайте го дали избира различни храни (по-меки, по-компактни и т.н.), когато яде с други хора.

Кога за последно пациентът се е хранил в ресторант, кафене, на пикник, на семейна среща? Изберете точките до описанието, което най-добре отговаря на получената от пациента информация. Пациент на строга диета (например с тръба за хранене, на пюрирани храни), който не яде на обществени места, но би се присъединил към другите в обстановка на обществено хранене, трябва да бъде оценен със 75. Оценете с 999 хоспитализираните пациенти.

Разбираемост на говора. Оценката се прави въз основа на способността на интервюиращия да разбере пациента по време на разговора (в този случай – на базата на разговор за хранене и социални дейности на пациента). Изберете резултата до описанието, което най-добре отговаря на статуса на пациента. Проверете дали можете да го разберете, без да го гледате, докато говори.

Специални съображения за хоспитализирани пациенти. При тези пациенти прилагането на СПС-ГШ е различно. Оценете нормалността на храненето и разбираемостта на говора, както е посочено. Храненето на обществено място не е приложимо, тъй като хоспитализираните пациенти по принцип имат малко възможности да се хранят с други хора или да напускат своите болнични стаи. Хоспитализираните пациенти получават оценка 999 за хранене на обществено място.

Качеството на живот и PS са признати като важни променливи за резултат при оценка на лечението на ТГШ. Пациенти, разделени на групи с високи спрямо ниски резултати от СПС-ГШ (> 50 спрямо < 50), са изследвани за разлики в резултатите по *Karnofsky*; липсват значими разлики в средните или усреднените резултати по *Karnofsky* между групите по скалата за нормалност на хранене и хранене на обществени места. Например, пациенти, които се хранят само с течни или меки храни, не се различават по цялостна функционалност (способност за работа, независим живот) от пациенти, които ядат твърди храни. Има сигнификантни разлики обаче, когато пациентите са групирани по разбираемост на речта (> 50 спрямо < 50); речта има по-голямо влияние върху ежедневните дейности, включително и трудовата заетост, и по този начин показва по-голяма свързаност с резултатите по *Karnofsky*. Разгледани заедно, данните потвърждават, че в сравнение с *Karnofsky*, СПС-ГШ е по-чувствителна към специфичните проблеми на пациентите с ТГШ и предоставя независима и допълнителна информация за тяхното състояние. Като функционална скала за специфична болест, СПС-ГШ осигурява по-големи подробности за уникалните функционални увреждания на пациенти с ТГШ.³

А

■ Скалите за пърформанс статус по *Karnofsky* и/или ECOG/WHO се препоръчват за оценка развитието на болестта и отражението ѝ върху ежедневната дееспособност на болните.

■ Количествена оценка на пърформанс статус се препоръчва като критерий за избор на терапевтично поведение и за прогноза.

В

За специфична и детайлна оценка на пърформанс статус при пациенти с малигнени епителни тумори на глава и шия се препоръчва инструментът PSS-HN.



При всички пациенти с епителни тумори на глава и шия задължително се извършва оценка на пърформанс статус по скали на Karnofsky и/или ECOG.

ЛИТЕРАТУРА

1. List MA, Ritter-Sterr C, Lansky SB. A performance status scale for head and neck cancer patients. *Cancer* 1990; 66 (3): 564-569
2. List MA, Ritter-Sterr CA, Baker TM, et al. Longitudinal assessment of quality of life in laryngeal cancer patients. *Head Neck* 1996; 18 (1): 1-10
3. List MA, D'Antonio LL, Cella DF, et al. The performance status scale for head and neck cancer patients and the functional assessment of cancer therapy-head and neck scale: A study of utility and validity. *Cancer* 1996; 77 (11): 2294-3201
4. List MA, Mumby P, Haraf D, et al. Performance and quality of life outcome in patients completing concomitant chemoradiotherapy protocols for head and neck cancer. *Qual Life Res* 1997; 6 (3): 274-284
5. Vokes EE, Kies M, Haraf D, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer: Impact on the natural history of the disease. *J Clin Oncol* 1995; 13: 876-883

Фигура 1. Скала за пълноценност при пациенти с онкологични болести на глава и шия (List MA, et al. Cancer 1990; 66: 564-569).

Име на пациента _____ ИД № /_/_/ / / /_/_/_/ Дата /_/_/_

НОРМАЛНОСТ НА ХРАНЕНЕТО /_/_/_/_/

100 Консумира всичко (без ограничения)

90 Консумира всичко (помага си с течности)

80 Всякакво месо

70 Сурови моркови, целина

60 Сух хляб и крекери

50 Меки храни, които лесно се дъвчат (например, макарони, компоти/меки плодове, стотвени зеленчуци, риба, хамбургер, малки парчета месо)

40 Меки храни, които не трябва да се дъвчат (напр. картофено пюре, ябълков сок, пудинг)

30 Пюрирани храни (в блендер)

20 Топли течности

10 Студени течности

0 Храненето не се извършва през устата (хранене през тръба)

ХРАНЕНО НА ОБЩЕСТВЕНИ МЕСТА /_/_/_/_/

100 Няма ограничения за място, храна или компания (храни се на обществено място при всяка възможност)

75 Няма ограничения за място, но ограничава храненето си на обществени места (храни се навсякъде, но може да ограничи храненето си до „по-малко цапаци“ храни (напр. течности)

50 Храни се само в присъствието на избрани хора и на избрани места

25 Яде само в дома си в присъствието на избрани лица

0 Винаги се храни сам

999 Хоспитализиран пациент

РАЗБИРАЕМОСТ НА ГОВОРА /_/_/_/_/

100 Винаги разбираем

75 Разбираем през повечето време; от време на време се налага да повтаря

50 Обикновено разбираем; необходим е контакт лице в лице

25 Трудно разбираем

0 Неразбираем; може да използва писмена форма на общуване

4

Хирургично поведение

4

4.1. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПЪРВИЧЕН КАРЦИНОМ НА УСТНИ, УСТНА КУХИНА, МАКСИЛА И МАНДИБУЛА

4.1.1. Хирургично лечение

Павел Станимиров

Резекционни граници (РГ). Цел на хирургичната ексцизия/резекция е да се премахне тумора с най-малко 1 cm в здрави нормални тъкани от всички страни. Състоянието на РГ е независим прогностичен фактор за обща преживяемост (ОП) и за преживяемост без рецидив (ПБР). Успешният локален контрол на болестта зависи не само от макроскопското, но и от микроскопичното отстраняване на тумора. В научната литература не съществува единен консенсус за широчината на РГ, като мненията варират от хирург до хирург. Ширината на адекватна РГ зависи от размер, вид на неоплазма, локализация и вид на операция (радикална, консервативна, палиативна). Адекватна РГ се постига с изрязване на 1.5-2 cm от видимата палпираща се нормална мукоза. За карцином на глотис резекционната линия е 1 до 2 mm. При трансорална лазерна микрохирургия РГ са 1.5 до 2 mm. За орален и орофарингеален карцином триизмерната РГ от 1 cm се приема за адекватна. В резултат от тъканно свиване хирургични граници с ширина 1 cm ще осигуряват патологични граници > 5 mm. Микроскопски РГ са чисти при отстоене от тумора на ≥ 5 mm; от 1 до 5 mm са близки и при по-малко от 1 mm са

ангажирани, като трябва да се оценят и мукозните и дълбоките граници. Spiro et al.18 дефинира понятието близки граници в случаите, при които туморът и резекционната линия се виждат в едно зрително поле при малко увеличение. При неблагоприятен модел на инвазия (разпръснати малки групи от клетки или острови от туморни клетки) микроскопската границата от 5 mm не може да се приеме за чиста. Големи тумори, периневрална инвазия, съдова инвазия, некохезивен инвазивен фронт и шийни метастази се асоциират с позитивни граници. Интраоперативен контрол на границите се извършва в случаи с неясни туморни граници. Провеждането на бързо интраоперативно изследване чрез замразяващ микротом не се използва рутинно от много хирурзи, като причини за това са висока цена на изследването, съобщенията, че не предотвратява позитивни финални граници и трудна релокация на биопсичното поле. Неадекватното отстраняване на тумора довежда до високи нива на рецидиви и снижена преживяемост. Нивата на локални рецидиви са по-високи в случаи с близки и ангажирани граници, независимо от проведено следоперативно лъчелечение, в сравнение с тези, при които са постигнати чисти граници при първична операция. Рискът от локален рецидив се повишава при интраоперативно пресичане на тумора от резекционна линия, независимо че в края на операцията може да се достигне до хистологично здрави граници. Ангажирането на резекционните линии при макроскопски чиста ексцизия може да се разглежда като хистологичен индикатор за агресивно поведение на болестта. Интерпретирането на статуса на резекционната линия е от основно значение. Наличието на дисплазия, карцином in situ или инвазивен карцином в резекционна линия не могат да се поставят в една категория. Наблюдаваната петгодишна преживяемост е 94% за случаи с дисплазия, 71% – за карцином in situ и 43% – при наличие на инвазивен карцином в резекционна линия. От патологична гледна точка тежка дисплазия, карци-

ном *in situ* и микроинвазивни карцином имат съпоставимо биологично значение. При рутинна оценка на РГ трябва да се взима под внимание тъканно свиване, което може да бъде 30-47% от ширината на РГ към момента на операцията. При рутинно патологично стадиране трябва да се взима под внимание тъканно свиване от фиксация, което е около 15% от обема на резектата и (следователно) отстоянието от резекционната линия ще бъде по-малко при микроскопско измерване в сравнение с макроскопско измерване.¹

Хирургично лечение според локализация. Карцином на долна устна. Ранните лезии (T1 и T2) могат да бъдат лекувани съпоставимо чрез операция или лъчелечение.¹ Вариант на избор е ексцизия на първичния тумор с резекционна линия ≥ 10 mm.³ Като предимства на хирургичното лечение се посочват ниска свързана заболяемост, по-добри козметични резултати,² възможност за оценка на РГ, избягване на усложнения на лъчелечение (ЛЛ) и бърза рехабилитация.⁴ По-агресивно поведение изискват лезии, по-големи от 3 cm, G3-G4, тумори с N+ към диагнозата, както и локализирани на горна устна и комисура.⁵ При ранни лезии, засягащи по-малко от една трета от долна устна, се извършва W-ексцизия и пластика. При лезии на долна устна, ангажиращи от една до две трети, намират приложението методите на *Abbe-Estlander*, *Karapandzic*⁶⁻¹¹, *Bernard-Webste*¹⁰, *Bernard-Burow*¹¹. При големи лезии, ангажиращи повече от две трети, реконструкцията може да се извърши по метода на *Webster-Bernard*¹⁰, метода на *Gillies*⁸ и други описани методи за реконструкция на долна устна¹¹. При много авансирани първични или рецидивиращи/персистиращи тумори след ЛЛ приложение намират васкуларизирани свободни мекотъканни ламба¹⁵ или композитни свободни васкуларизирани ламба при блок-резекция на долна устна и мандибула¹⁶. Карциномът на долна устна е с нисък метастатичен потенциал, като са докладвани шийни метастази в 10-15-20%.^{5, 12-14} Приема се, че при карцином на устна не се налага провеждане на профилактична

шийна дисекция¹³, защото честотата на окулатни метастази е ниска и само 5-10% от случаите развиват метастази в хода на болестта.^{14, 17}

Карцином на предни две трети на език (орален език). Резекцията на тумора се извършва с триизмерна ширина на РГ от ≥ 10 mm. Дори при клинично чисти граници в 10% се установява ангажиране на РГ.¹⁹ Карциномът на езика метастазира в ниво I и II на лимфни възли (ЛВ), като туморите на страничната повърхност често метастазират директно в ниво II.²⁰ Съобщава се за развитие на метастази директно в ниво IV с прескачане на ниво I-III, като рядко се наблюдава директно метастазиране в ниво V.^{21, 22} Препоръчва се при провеждане на елективна шийна дисекция да се дисецират нива I-IV.²² Елективна шийна дисекция или елективно ЛЛ се обмисля при тумори с дебелина 3-4 mm²³⁻²⁴, T2- и T1-тумори с лоши патохистологични характеристики, като ниска диференциация или ниска диференциация и неблагоприятен модел на инвазия на инвазивния фронт.^{25, 26} Елективната шийна дисекция значително подобрява локационалния контрол.²⁴ Регионалните рецидиви в случаи с наблюдение на шия са 47%, докато при проведена елективна шийна дисекция са 9%.²⁷ Елективната шийна дисекция повишава значително преживяемостта: петгодишната е 35% при провеждане на терапевтична шийна дисекция, докато при случаи с елективна шийна дисекция е 69%.²⁸ Има и доклади, които не установяват достоверна разлика в преживяемостта при двете групи.^{19, 24} Следоперативното ЛЛ е показано при позитивни граници^{19, 25}, множествени лимфни възли²⁶, извънкапсулна инвазия²⁶ и туморна дебелина > 9-10 mm^{22, 30}.

Карцином на под на устна кухина. Изисква агресивно лечение.³¹ Препоръчват се резекционни граници от 10 до 20 mm.³² Съобщава се за висока честотата на ангажиране на РГ (до 47%) дори и при опитни хирурзи³³, независимо от провеждане на интраопе-

ративен контрол на границите³⁴. Анатомичната близост с долна челюст и език определя нужда от маргинална резекция или сегментна мандибулектомия при определени случаи.³³ Лъчелечението за T1/2 дава резултати, съпоставими с тези при хирургия.^{35, 36} Метастазите при карцином на пода на устна кухина са ипсилатерални в нива I-III, като при срединно разположени лезии могат да се наблюдават двустранни метастази.^{20, 37} Решението за провеждане на елективна шийна дисекция е свързано с туморния размер и дълбочината на инвазия. При лезии в T2 или по-големи се провежда елективна дисекция на нива I-III/IV.^{33, 38} Препоръчва се провеждане на елективна шийна дисекция и при T1.^{35, 39} При тумори с дебелина 1.5-2 mm рискът за метастази е > 20%.^{38, 41} Критичната туморна дебелина за пода на устна кухина е 4 mm, като честотата на окулни шийни метастази е > 20%.⁴⁰ Препоръчва се провеждане на елективна шийна дисекция при туморна дебелина > 4 mm.⁴⁰ Индикациите за следоперативно ЛЛ включват два или повече метастатични лимфни възли, извънкапсулна инвазия, позитивни граници или стадий III и IV.^{33, 42, 43}

Карцином на буза. Общоприето лечение е хирургично със следоперативно ЛЛ за селектирани случаи.^{44, 45} При T1/2 може да се извърши перорална резекция, докато при T3/4 се налага лицев достъп и резекция на максила или мандибула в различен обем.^{44, 45} Ширината на резекционната линия е между 10 mm¹¹⁶ при малки тумори и достига до 20 mm при лезии, ангажиращи кожа⁴⁷. Дълбоката граница трябва да включва букален мускул.⁴⁷ Може да се наложи да се лигира или репозиционира паротидният канал. В зависимост от разпространението на тумора може да се извърши блок-резекция, включваща сегмент от максила или мандибула. Карциномът на буза най-често метастазира в ипсилатерални лимфни възли на ниво I и II.^{20, 48} При уголемени лимфни възли (палпиращи се и/или налични на образно изследване) се извършва пълна лимфна ди-

секция (comprehensive neck dissection) като в случаи с патологични възли, засягащи само ниво I, може да се обмисля и селективна дисекция на ниво I-III. Дисекцията трябва да включва мандибуларния лимфен възел.⁴⁹ При лезии в T2 или по-големи с туморна дебелина > 5 mm се провежда елективна шийна дисекция.^{44, 50} Някои институции препоръчват провеждане на елективна шийна дисекция при тумори с дебелина 3-4 mm и/или при инфилтрация в лимфни съдове.⁴⁴ Индикации за следоперативна терапия включват две или повече шийни метастази, извънкапсулна инвазия, позитивни граници или стадий III/IV.⁵¹ Някои автори препоръчват провеждане на следоперативно ЛЛ дори и в T1 и T2^{51, 52}, както и при лезии с туморна дебелина > 10 mm⁵³.

Карцином на ретромолярно пространство. Лечението е резекция с предоперативно или следоперативно ЛЛ или лъчехимиолечение (ЛХЛ) според стадий и хистологични характеристики.^{54-56, 58} Резекцията на първичния тумор се извършва с ширина на РГ от ≥ 10 mm, като се съобщава за висока честота на позитивни граници.²⁵ Малки тумори могат да се оперират с интраорален подход, докато при по-напреднали се налага мандибулотомия за осигуряване на достъп.^{47, 58} При авансирани лезии, инвазиращи дъвкателното пространство, може да се наложи цервикофациален достъп, паротидектомия, със или без остеотомия на ябълчна кост, или преден лицев достъп с максилектомия.⁵⁹ При пациенти без предходно ЛЛ и без рентгенови данни за костна инвазия задна маргинална мандибулектомия е онкологично приемлива.^{58, 60} При пациенти с образни данни за кортикална костна инвазия, както и при проведено предходно ЛЛ, се препоръчва сегментна мандибуларна резекция. Задна максилектомия се провежда, когато е показана. Комбинация от мандибулотомия и задна маргинална мандибулотомия за големи мекотъкани лезии трябва да се избягва поради повишен риска от остеорадионекроза; в тези случаи се препоръчва сегментна резекция.⁶² Карциномът на ретромолярно

пространство метастазира в нива I и II на АВ, като в тези случаи метастазите могат да засегнат и лимфни възли на нива III-V.⁶¹ Елективна шийна дисекция (нива I – III/IV) е показана при всеки тумор, по-голям от T1.^{54, 58, 60, 61}

Карцином на гингива на горна челюст/алвеоларен израстък и твърдо небце. Достъпът до първичния тумор може да бъде чрез интраорален или лицев достъп с горно фациално ламбо. Цел на хирургичното лечение е премахване на тумора с РГ от 1 cm. В зависимост от размер и разпространение на тумора се прилагат резекция на алвеоларен гребен, резекция на твърдо небце, частична резекция на максила, субтотална, тотална и разширена резекция на максила.⁵⁷ Елективна шийна дисекция се провежда в ниво I-III за лезии > T2. Следоперативно ЛЛ се предлага за случаите с T3 или по-големи, позитивни резекционни линии или съдова и неврална/периневрална инвазия, или множествени шийни лимфни възли, както и при извънкапсулна инвазия.⁶³

Карцином на гингива на мандибула. Приема се за хирургична болест.⁶⁴ При малки карциноми на алвеоларния израстък, без клинични и образни доказателства за засягане на алвеоларна кост, може да се извърши перорална маргинална мандибулектомия с 3D-резекционни мекотъканни и костни граници от 10 mm. При по-големи тумори с костна инвазия се извършва сегментна резекция с екстраорален достъп. Сегментна резекция се провежда при масивни мекотъканни тумори, съседни на долна челюст, при дълбока костна инвазия, ангажиране на долен алвеоларен нерв, при първични или вторични вътрекостни тумори. Карциномът на гингива/алвеоларен израстък на долна челюст обичайно метастазира в ипсилатерални лимфни възли на нива I-III. Елективна шийна дисекция (при cN0) на нива I-III е показана при \geq T2-лезии, както и при дълбока костна инвазия.⁶⁵ Тумори в областта на средна линия (symphysis mandibulae)

се приемат за по-високо рискови за шийни метастази и се препоръчва извършване на двустранна шийна дисекция.⁶⁵ При доказана шийна метастаза се препоръчва шийна дисекция, включваща лимфните възли от нива I-V.⁶⁵ Следоперативно ЛЛ се препоръчва при близки или ангажирани мекотъканни/костни граници, множествени pN(+), както и при извънкапсулна инвазия.⁶⁶

Частична и сегментна резекция на мандибула. Спрямо челюстни кости туморът се оценява като инвазиращ, фиксиран, съседен (много близко разположен, нито определено фиксиран, нито подвижен), близък (подвижен).⁸⁶ Инвазията в челюстни кости е директна^{87, 88}, през алвеоларен гребен⁸⁹ или през лингвален кортикалис⁹⁰. Моделът на инвазия в челюстни кости е: (1) инфилтративен; (2) ерозивен и (3) смесен.^{88, 91, 92} Съдовонервният сноп на мандибулата може да бъде инфилтриран по съседство^{86, 89, 90, 93} и рядко на разстояние от основна туморна маса⁸⁶. Съдовонервният сноп и костномозъчните пространства осигуряват лесен начин за разпространение на тумора в костта.^{60, 89} Перистотът е значителна предпазна бариера^{88, 89}, но неговите протективни функции намаляват след провеждане на ЛЛ^{88, 89}. След ЛЛ се наблюдава по-агресивна мултифокална инвазия в различни участъци на мандибула.⁸⁹

Мандибулотомия. Тя е органосъхраняващ метод за осигуряване на достъп до устна кухина или орофаринкс, когато резекцията не може да се осъществи с трансорален достъп или чрез долен лабиобукален достъп.^{94, 95} Препоръчва се извършване на парамедианна мандибулотомия.^{95, 96}

Маргинална мандибулектомия. Тя е показана за: (1) постигане на триизмерни резекционни граници; (2) при близко разположени тумори до долна челюст; (3) при мини-

мална ерозия на алвеоларния израстък на мандибула.^{95, 97-99} Маргинална мандибулектомия е противопоказана при: (1) предварително облъчвани обеззъбени пациенти; (2) наличие на значителна алвеоларна атрофия на алвеоларен израстък; (3) наличие на инвазия в спонгиозната кост; (4) масивна мекотъканна инвазия.^{95, 97, 99, 98}

Сегментна мандибулектомия. Провежда се при: (1) масивна инвазия в мандибула; (2) близко разположение на тумор при предходно облъчвана долна челюст; (3) първични тумори на долна челюст; (4) метастатични тумори на мандибула; (5) инвазия на мандибуларен канал и долени алвеоларен нерв; (6) масивна мекотъканна инвазия близка до мандибула.^{96, 100, 101} Запазването на мандибуларния кондил може да е предпоставка за локален рецидив.¹⁰² Сегментна мандибулектомия не трябва да се приема като възможност за осъществяване на достъп до първичния тумор в устна кухина или

орофаринкс.^{94, 95} През долна челюст не преминават лимфни канали и същата не трябва да бъде включвана в т.нар. „блок-резекция“ или „composit resection“.^{94, 95} Операциите от типа „commando operation“ с жертване на неангажирана долна челюст с цел осъществяване на достъп или за постигане на континуитетна блок-резекция не са оправдани.¹⁰³

Блок-резекцията със сегментна мандибулектомия. Известна е като „commando operation“ (COMbined MANDibulectomy and Neck DissectionOperation). При нея се извършва комбинирано премахване на първичния тумор, заедно със сегмент от мандибула (сегментна мандибулектомия, хемимандибулектомия) и шийна дисекция като операцията се извършва в континуитет. Резектатът включва първичен тумор, долна челюст и шиен лимфен басейн (моноблок-резекция).¹⁰³

В	Маргинална мандибулектомия не се препоръчва при предварително облъчвани обеззъбени пациенти, наличие на значителна атрофия на алвеоларен израстък, наличие на инвазия в спонгиозна кост и масивна мекотъканна инвазия.
С	<ul style="list-style-type: none"> ■ При планиране на ширина на резекционна линия се препоръчва да се взема под внимание вид на неоплазма, туморен размер, локализация, вид на операция и негативни патохистологични прогностични фактори (съдова и периневрална инвазия, некохезивна инвазия на инвазивния туморен фронт). ■ При неблагоприятен модел на инвазия под фрома на единични или малки групи от туморни клетки се препоръчва планиране на по-широка ексцизия, която да осигури чисти микроскопски граници > 5 mm. ■ При рутинно патологично стадиране, както и при рутинна оценка на резекционни линии, се препоръчва да се взема под внимание тъканното свиване на резектата след ексцизия и свиването от фиксация.

D

- При онкологично неадекватна ексцизионна биопсия или ексцизия на първичен тумор с позитивни или близки граници се препоръчва провеждане на реексцизия (ререзекция) на туморното ложе.
- При невъзможност за провеждане на реексцизия се препоръчва провеждане на следоперативно лъчелечение.



- При тумори, разположени на широка основа, обграждащи и/или близкостоящи до долна челюст, границите на сегментна резекция се определят от възможността за постигане на 3D чисти мекотъканни граници.
- Маргинална резекция трябва да се извършва при онкологична допустимост.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Rajhi N, Khafaga Y, El-Husseiny J. Early stage carcinoma of oral tongue: prognostic factors for local control and survival. *Oral Oncology* 2000; 36: 508-514
2. El-Husseiny G, Kandil A, Jamshed A, et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue: an analysis of prognostic factors. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38 (3): 193-186
3. Meier JD, Oliver DA, Varvares MA. Surgical margin determination in head and neck oncology: current clinical practice. The results of an international American Head and Neck Society member survey. *Head Neck* 2005; 27 (11): 952-958
4. Byers RM, Bland KI, Borlase B, et al. The prognostic and therapeutic value of frozen section determinations in the surgical treatment of squamous carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1978; 136 (4): 525-528
5. Looser KG, Shah JP, Strong EW. The significance of positive margins in surgically resected epidermoid carcinomas. *Head Neck Surg* 1978; 1 (2): 107-111
6. Loree TR, Strong EW. Significance of positive margins I oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg* 1990; 160 (4): 410-414
7. Scholl P, Byers RM, Batasakis JG, et al. Microscopic cutthrough of cancer in the surgical treatment of squamous cell carcinoma of the tongue. Prognostic and therapeutic implications. *Am J Surg* 1986; 152 (4): 354-360
8. Black C, Zarowaya E, Marotti J, et al. Frozen section evaluation of head and neck margins. *Mod Pathol* 2006; 19 (1): 204A
9. Batsakis JG. Surgical excision margins: a pathologist's perspective. *Adv Anat Pathol* 1999; 6 (3): 140-148
10. Woolgar JA, Triantafyllou A. A histopathological appraisal of surgical margins in oral and oropharyngeal cancer resection margins. *Oral Oncol* 2005; 41 (10): 1034-1043
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Guidelines Version 1.2015 Head and Neck Cancers. Available at: www.nccn.org
12. Hinni ML, Zarka MA, Hoxworth JM. Margin mapping in transoral surgery for head and neck cancer. *Laryngoscope* 2013; 123: 1190-1198

13. McMahon J, O'Brien J, Pathak I, et al. Influence of condition of surgical margins on recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003; 41: 224
14. Mistry RC, Qureshi SS, Kumaran C. Post-resection mucosal margin shrinkage in oral cancer: quantification and significance. *Journal of Surgical Oncology* 2005; 91: 131-133
15. Helliwell T, Woolgar JA. Standards and minimum datasets for reporting common cancers. Minimum dataset for head and neck carcinoma histopathology reports. The Royal College of Pathologists, London, 1988
16. Proffitt SD, Spooner TR, Kosek JC. Origin of undifferentiated neoplasm from verrucous epidermal carcinoma of oral cavity following radiation. *Cancer* 1970; 26: 389
17. Sutton DN, Brown JS, Rogers SN, et al. The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2003; 32: 30-34
18. Spiro RH, Guillaumondegui O Jr, Paulino AF. Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. *Head Neck* 1999; 21: 408-413
19. Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, et al. Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. *Cancer* 1994; 73: 187-190
20. DiNardo LJ, Lin J, Karageorge LS, Powers CN. Accuracy, utility, and cost of frozen section margins in head and neck cancer surgery. *Laryngoscope* 2000; 110: 1773-1776
21. Ord RA, Aisner S. Accuracy of frozen sections in assessing margins in oral cancer resection. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1997; 55: 663-669
22. Kerawala CJ, Ong TK. Relocating the site of frozen sections – is there room for improvement? *Head and Neck* 2001; 23: 230-232
23. Kornevs E, Skagers A, Tars J et al. 5 year experience with lower lip cancer. *Stomatologija* 2005; 7: 95-98
24. Cruse CW, Radocha RF. Squamous cell carcinoma of the lip. *Plast Reconstr Surg* 1987; 80: 787
25. Heller KS, Shah JP. Carcinoma of the lip. *Am J Surg* 1979; 138: 600-603
26. Baker SR, Krause CJ. Carcinoma of the lip. *Laryngoscope* 1980; 90: 19-27
27. Zitsch RP 3rd, Park CW, Renner GJ, et al. Outcome analysis for lip carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113 (5): 589-596
28. Salgarelli AC, Persia M, Ciancio P, Pagani R. The staircase technique for treatment of cancer of the lower lip: areport of 36 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2001; 59: 399-402
29. Zide MF, Adnot J. Lower lip cancer: Mohs micrographic surgery and reconstruction as a multidisciplinary effort. *J Oral Maxillofacial Surg* 1997; 55: 818-825
30. Baker SR. Current management of cancer of the lip. *Oncology* 1990; 4: 107-120
31. Langdon JD, Ord RA. The surgical management of lip cancer. *J Craniomaxillofacial Surg* 1987; 15: 281-287
32. Larrabee WF, Sherris DA. Lips and chin. In: Principles of facial reconstruction. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1995. p. 170-219
33. Langstein HN, Robb GL. Reconstruction for extensive defects of the lip. *Operative Techniques in Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2005; 16: 2-9
34. Langstein HN, Robb GL. Lip and perioral reconstruction. *Clin Plast Surg* 2005; 32 (3): 431-445
35. Jeng SF, Kuo YR, Wei FC, et al. Reconstruction of extensive composite mandibular defects with large lip involvement by using double free flaps and fascia lata grafts for oral sphincters. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115 (7): 1830-1836
36. Sack JC and Ford CN: Metastatic squamous cell carcinoma of the lip. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1978; 104: 282
37. Myers EN, Suen JY. Cancer of the Head and Neck, third edition, Philadelphia: Saunders, 1996
38. Strong EW and Spiro RH. Cancer of the oral cavity. In: Cancer of the Head and Neck. Edited by Suen J and Myers E. New York, Churchill Livingstone, 1981

39. Vartanian JG, Carvalho AL, de Araujo Filho MJ, et al. Predictive factors and distribution of lymph nodemetastasis in lip cancer patients and their implications on the treatment of the neck. *Oral Oncology* 2004; 40: 223-227
40. Franceschi D, Gupta R, Spiro RH, Shah JP. Improved survival in the treatment of squamous carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 1993; 166: 360-365
41. Woolgar JA. Histological distribution of cervical lymph node metastases from intraoral/oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Br J Oral Maxillofacial Surg* 1999; 37: 175-180
42. Woolgar JA. T2 carcinoma of the tongue: the histopathologist's perspective. *Br J Oral Maxillofacial Surg* 1999; 37: 187-193
43. Byers RM, Weber RS, Andrews T, et al. Frequency and therapeutic implications of 'skip metastases' in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck* 1997; 19: 14-19
44. Yuen AW, Lam KY, Lam LK, et al. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma – a comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, martinezgimeno score, and pathologic features. *Head Neck* 2002; 24: 513-520
45. Keski-Santti H, Atula T, Tornwall J, et al. Elective neck treatment versus observation in patients with T1/T2 N0 squamous cell carcinoma of oral tongue. *Oral Oncol* 2006; 42: 96-101
46. Kurokawa H, Yamashita Y, Takeda S et al. Risk factors for late cervical lymph node metastases in patients with stage I or II carcinoma of the tongue. *Head Neck* 2002; 24: 731-736
47. Byers RM, El-Naggar AK, Lee YY, et al. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head Neck* 1998; 20: 138-144
48. Yuen AW, Wei WI, Wong YM, Tang KC. Elective neck dissection versus observation in the treatment of early tongue carcinoma. *Head Neck* 1997; 19: 583-588
49. Haddadin KJ, Soutar DS, Oliver RJ, et al. Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection. *Head Neck* 1999; 21: 517-525
50. Yuen AP, Lam KY, Wei WI, et al. A comparison of the prognostic significance of tumor diameter, length, width, thickness, area, volume, and clinicopathological features of oral tongue carcinoma. *Am J Surg* 2000; 180: 139-143
51. McColl HA Jr, Horwood J. 'Localized' carcinoma of the mobile tongue and floor of the mouth – a lesion frequently misjudged and undertreated. *J Surg Oncol* 1978; 10: 337-345
52. Yeo MS, Cruickshank JC. Treatment of stage I carcinoma of the anterior floor of the mouth. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 112: 1085-1089
53. Hicks WL Jr, Loree TR, Garcia RI, et al. Squamous cell carcinoma of the floor of mouth: a 20-year review. *Head Neck* 1997; 19: 400-405
54. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, et al. Analysis of treatment results for floor-of-mouth cancer. *Laryngoscope* 2000; 110: 1764-1772
55. Pernet M, Hoffstetter S, Peiffert D, et al. Epidermoid carcinomas of the floor of mouth treated by exclusive irradiation: statistical study of a series of 207 cases. *Radiother Oncol* 1995; 35: 177-185
56. Panje WR, Smith B, McCabe BF. Epidermoid carcinoma of the floor of the mouth: surgical therapy vs combined therapy vs radiation therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980; 88: 714-720
57. Shaha AR, Spiro RH, Shah JP, Strong EW. Squamous carcinoma of the floor of the mouth. *American Journal of Surgery* 1984; 148: 455-459
58. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, et al. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg* 1986; 152: 345-350
59. Dias FL, Kligerman J, Matos de Sa G, et al. Elective neck dissection versus observation in stage I squamous cell carcinomas of the tongue and floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125: 23-29
60. Woolgar JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 2006; 42: 229-239

61. Mohit-Tabatabai MA, Sobel HJ, Rush BF, Mashberg A. Relation of thickness of floor of mouth stage I and II cancers to regional metastasis. *Am J Surg* 1986; 152: 351-353
62. Zelefsky MJ, Harrison LB, Fass DE, et al. Postoperative radiotherapy for oral cavity cancers: impact of anatomic subsite on treatment outcome. *Head and Neck* 1990; 12: 470-475
63. Zupi A, Califano L, Mangone GM, et al. Surgical management of the neck in squamous cell carcinoma of the floor of the mouth. *Oral Oncology* 1998; 34: 472-475
64. Diaz EM Jr, Holsinger FC, Zuniga ER, et al. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: one institution's experience with 119 previously untreated patients. *Head Neck* 2003; 25: 267-273
65. Fang FM, Leung SW, Huang CC, et al. Combined-modality therapy for squamous carcinoma of the buccal mucosa: treatment results and prognostic factors. *Head Neck* 1997; 19: 506-512
66. Hao SP, Cheng MH. Cancer of the buccal mucosa and retromolar trigone. *Operative Techniques in Otolaryngology* 2004; 15: 239-251
67. Gray L, Woolgar J, Brown J. A functional map of cervical metastases from oral squamous cell carcinoma. *Acta Oto-Laryngologica* 2000; 120: 885-890
68. Pradhan SA, D'Cruz AK, Gulla RI. What is optimum neck dissection for T3/4 buccal-gingival cancers? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 1995; 252: 143-145
69. Rodgers GK, Myers EN. Surgical management of the mass in the buccal space. *Laryngoscope* 1988; 98: 749-753
70. Lin CS, Jen YM, Cheng MF, et al. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: an aggressive cancer requiring multimodality treatment. *Head Neck* 2006; 28: 150-157
71. Sieczka E, Datta R, Singh A, et al. Cancer of the buccal mucosa: are margins and T-stage accurate predictors of local control? *Am J Otolaryngol* 2001; 22: 395-399
72. Dixit S, Vyas RK, Toparani RB, et al. Surgery versus surgery and postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: a comparative study. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 502-510
73. Hao SP, Tsang NM, Chang KP, et al. Treatment of squamous cell carcinoma of the retromolar trigone. *Laryngoscope* 2006; 116: 916-920
74. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, et al. Retromolar trigone squamous cell carcinoma treated with radiotherapy alone or combined with surgery. *Cancer* 2005; 103: 2320-2325
75. Huang CJ, Chao KS, Tsai J, et al. Cancer of retromolar trigone: long-term radiation therapy outcome. *Head Neck* 2001; 23: 758-763
76. Truitt TO, Gleich LL, Gordon PH, et al. Surgical management of hard palate malignancies. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121 (5): 548-552
77. Genden EM, Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A. Management of cancer of the retromolar trigone. *Oral Oncology* 2003; 39: 633-637
78. Yamane H, Konishi K, Iguchi H et al. Surgical treatment of cancer extending from the retromolar fossa to the masticator space. *Acta Oto-Laryngologica Supplement* 1998; 538: 239-243
79. Petruzzelli GJ, Knight FK, Vandevender D, et al. Posterior marginal mandibulectomy in the management of cancer of the oral cavity and oropharynx. *Otolaryngology-Head Neck Surg* 2003; 129: 713-719
80. Kowalski LP, Hashimoto I, Magrin J. End results of 114 extended 'commando' operations for retromolar trigone carcinoma. *Am J Surg* 1993; 166: 374-379
81. Wang CC, Cheng MH, Hao SP, et al. Osteoradionecrosis with combined mandibulotomy and marginal mandibulectomy. *Laryngoscope* 2005; 115: 1963-1967
82. Simental AA, Myers EN. Cancer of the hard palate and maxillary alveolar ridge: Technique and applications. *Operative Technique in Otolaryngology* 2005; 16: 28-35
83. Soo KC, Spiro RH, King W, et al. Squamous carcinoma of the gums. *Am J Surg* 1988; 156: 281-285
84. Eicher SA, Overholt SM, el-Naggar AK, et al. Lower gingival carcinoma. Clinical and pathologic determinants of regional metastases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 634-638

85. Overholt SM, Eicher SA, Wolf P, Weber RS. Prognostic factors affecting outcome in lower gingival carcinoma. *Laryngoscope* 1996; 106: 1335-1339
86. Lukinmaa PL, Hietanen J, Soderholm AL, et al. The histologic pattern of bone invasion by squamous cell carcinoma of the mandibular region. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1992; 30 (1): 2-7
87. Carter RL, Tanner NSB, Clifford P. Direct bone invasion of the head and neck: pathological and clinical implications. *Clinical Otolaryngology* 1980; 5: 107
88. Marchetta F, Sako S, Murphy J B. The periosteum of the mandible and intraoral carcinoma. *American Journal of Surgery* 1971; 122: 711
89. McGregor AD, MacDonald DC. Patterns of spread of squamous cell carcinoma within the mandible. *Head Neck Surg* 1989; 11: 457
90. Slootweg PJ, Muller H. Mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 1989; 17: 69
91. Brown J. Mechanisms of cancer invasion of the mandible. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 11: 96-102
92. Brown JS, Lowe D, Kalavrezos N, et al. Patterns of invasion and routes of tumor entry into the mandible by oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2002; 24: 370-383
93. O'Brien CJ, et al. Invasion of the mandible by squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Head Neck Surg* 1986; 8: 247
94. Spiro RH, Gerold FP, Strong EW. Mandibular 'swing' approach for oral and oropharyngeal tumors. *Head Neck Surg* 1981; 3: 371-378
95. Shaha AR. Mandibulotomy and mandibulectomy in difficult tumors of the base of the tongue and oropharynx. *Semin Surg Oncol* 1991; 7: 25-30
96. Shah JP. Surgical treatment of tumors of the oral cavity. In: Thawley S, Panje W (eds). *Comprehensive management of head and neck tumors*. Philadelphia: WB Saunders, 1986
97. Bartelbort SW, Ariyan S. Mandible preservation with oral cavity carcinoma: rim mandibulectomy versus sagittal mandibulectomy. *Am J Surg* 1993; 166: 411-415
98. Beecroft WA, Sako K, Razack MS, Shedd DP. Mandible preservation in the treatment of cancer of the floor of the mouth. *J Surg Oncol* 1982; 19: 171-175
99. Randall CJ, Eyre J, Davies D, Walsh-Waring GP. Marginal mandibulectomy for malignant disease: indications, rationale, and results. *J Laryngol Otol* 1987; 101: 676-684
100. Shaha AR. Preoperative evaluation of the mandible in carcinoma of the floor of mouth. *Head Neck* 1991; 13: 398-402
101. Dubner S, Heller KS. Local control of squamous cell carcinoma following marginal and segmental mandibulectomy. *Head Neck* 1993; 15: 29-32
102. Petruzzelli GJ, Cunningham K, Vandevender D. Impact of mandibular condyle preservation on patterns of failure in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: 717-721
103. Shah JP, Johnson NW, Batsakis JG. Oral cancer. *Martin Dunitz* 84; 2003

4.1.2. Шийна лимфна дисекция при cN0 и cN+

Павел Станимиров

Поведение при стадий cN0 при плоскоклетъчен карцином на устна кухина. Въпросът с поведението към шията в стадий cN0 при плоскоклетъчен карцином на устна кухина продължава да се дискутира.¹ Привържениците на елективната шийна дисекция се основават на високата честота на окултни метастази при cN0 и на по-добра преживяемост при в сравнение с клинично проявени (cN+).^{1, 3} Честота на окултните метастази при cN0 за карцином на устна кухина е > 20%⁴⁻¹¹, 0-15% – за карцином на глотис^{1, 12}, 8-30% – за карцином на супраглотис^{13, 14, 16}, > 50% – за орофаринкс^{1, 3, 15, 16} и > 50% – за хипофаринкс^{1, 3, 15, 16}. Рискът за окултни метастази при cN0 може да се използва при вземане на решение за провеждане на елективна шийна дисекция. Препоръчва се провеждане на елективна шийна дисекция в случаите с риск от окултни метастази > 20%.^{3, 17, 18} Към настоящия етап няма адекватни рандомизирани контролирани клинични проучвания, които да сравняват различните подходи към шията като профилактичното лечение на cN0, наблюдението при cN0 и терапевтичната шийна дисекция при рецидив. Налице са достатъчно доказателства от ретроспективни проучвания, че в случаите, при които не е проведена профилактична терапия на шия при cN0 има нисък процент на спасяване след рецидив на шия.^{10, 19-22} Обобщен анализ на литературата за лечение в стадий N0 при карцином на устна кухина дава предимство на елективна шийна дисекция пред изчакване.^{23, 24} Елективната шийна дисекция значително намалява смъртността, свързана с регионален рецидив, и респ. удължава преживяемостта.²⁵ Противниците на изчаквателната позиция (наблюдение на cN0) се аргументират, че успешното спасяване след възникване на клинични метастази е между 30%²⁶ и 50%²⁷.

Супрамохионидната шийна дисекция при cN0 и следоперативен pN0 стадий осигурява висок контрол на болестта, като рецидивите се наблюдават в 10%.^{28, 29} При пациенти с патологичен стадий pN0 не се налага провеждане на следоперативно лъчелечение.^{28, 29} При хистологично доказани множествени метастази или извънкапсулна инвазия, за да се намали риска от регионален рецидив, се прилага следоперативно лъчелечение.^{30, 31} При cN0 може да се извърши селективна елективна шийна дисекция, която осигурява локорегионален контрол, съпоставим с модифицираната радикална дисекция, когато се изпълнява от опитни хирурзи.^{6, 10, 32, 33} Резултати от големи ретроспективни серии не намират статистически значима разлика в локалния контрол на пета година при сравняване на елективната шийна дисекция и профилактичното лъчелечение при пациенти с карцином на устна кухина, орофаринкс и ларинкс.³⁴ При карцином на долна устна поради ниска честота на окултни метастази (5-10%) не се извършва елективно лечение.^{35, 14, 17} При карцином на език се провежда елективна шийна дисекция²² (нива I – IV) или елективно лъчелечение при тумори с дебелина $\geq 3-4$ mm^{23, 40, 25}, T2-туморите, както и T1-туморите с лоши патохистологични характеристики, като ниска диференциация или неблагоприятен модел на инвазия на инвазивния фронт.^{1, 25} При карцином на пода на устна кухина се препоръчва провеждане на елективна шийна дисекция (нива I-III/IV) при тумори $\geq T2^{33, 38}$, като някои автори препоръчват провеждане на елективна шийна дисекция при T1^{35, 39}. При тумори с дебелина 1.5-2 mm рискът за окултни метастази е > 20%.^{38, 41} Критичната туморна дебелина за пода на устната кухина е 4 mm и се препоръчва елективна шийна дисекция.⁴⁰ При карцином на буза^{48, 50} и ретромолярно пространство^{54, 58, 60, 53} се препоръчва провеждане на елективна шийна дисекция при лезии $\geq T2^{48, 50, 54, 58, 60, 53}$, както и при туморна дебелина > 5 mm^{48, 50}. Някои институции препоръчват провеждане на елективна шийна дисекция при тумори с дебелина 3-4 mm

и/или при инфилтрация в лимфни съдове.⁴⁸ При карцином на гингива на горна челюст, твърдо небце⁶³ и карцином на гингива на долна челюст⁶⁵ се препоръчва елективна шийна дисекция на I-III ниво за лезии \geq T2^{63, 65}, както и при дълбока костна инвазия⁶⁵. В случаи с тумори в областта на средна линия (symphysis mandibulae) се препоръчва извършване на двустранна шийна дисекция.⁶⁵

Елективно шийно проследяване. При стадий cN0 може да се планира провеждане на елективно шийно проследяване. Тук се поставя въпросът в каква степен методите за диагностика (компютър-томография, магнитнорезонансна томография, ПЕТ/КТ) могат да покажат малигнената шийна лимфаденопатия на субклинично ниво и ако е така, дали на базата на тези изследвания може да бъде определен план за лечение. Решението за проследяване трябва да бъде индивидуално съобразено с туморните и пациентските характеристики. При пациенти с нисък риск (карцином на долна устна, гингива, глотис) може да се предложи проследяване. Рандомизирани проучвания докладват за ранно откриване на шийни метастази чрез ехографско изследване на всеки 3 месеца за период от 3 години⁵⁶, както и високи нива на спасени (71%) при прилагане на ехография и тънкоиглена аспирационна биопсия⁵⁷. Подобни заключения се докладват в други изследвания.^{58, 59}

Поведение при стадий cN+. Традиционното лечение при шийни метастази включва шийна дисекция и лъчелечение. При cN+ решението за дисекция или лъчелечение е свързано с лечение на първичния тумор. В случаи с планирано лъчелечение за първичния тумор (cN0/cN+) се провежда лъчелечение на шия. При хирургично лечение на първичния тумор (cN0/cN+) се извършва шийна дисекция.

При един метастатичен възел (cN1 < 3 cm) се препоръчва модифицирана радикална шийна дисекция.⁶⁰ Приема се, че при pN1 не се налага следоперативна лъчетерапия⁶¹, въпреки че се съобщава за повишаване на преживяемостта след провеждане на следоперативно лъчелечение за pN1⁶². Извършването на селективна шийна дисекция при cN+ е оспорвано през изминалите десетилетия. Дисекцията на ниво V е посочвана като основна причина за заболяемост, свързана с шийна дисекция.^{60, 64} От друга страна, се акцентира, че метастази в ниво V са 1% за устна кухина, 7% – за хипофаринкс, 6% – за орофаринкса и 2% – за ларинкс.⁶⁴ Дисекцията на ниво V се препоръчва при ангажиране на две или повече нива и особено на ниво IV.^{60, 64} При анализ на 517 случая със селективна шийна дисекция при N1 рецидивите са 5.6% за случаи с проведена следоперативно лъчелечение и 35.6% – за случаи без него.⁶⁵ Други ретроспективни проучвания също съобщават за ефективност на селективната шийна дисекция като самостоятелен метод при N1, докато адювантното лъчелечение е препоръчвано при неблагоприятни туморни фактори.⁶⁶⁻⁷¹

Поведение при стадий N2a (3 до 6 cm) или множество едностранно уголемени възли (стадий N2b). Лечението в този случай се избира според поведението на първичния тумор и дали той подлежи на хирургия. Извършва се пълна шийна лимфна дисекция, радикална или модифицирана (comprehensive neck dissection). Модифицираната радикална шийна дисекция със запазване на *n. accessorius* дава равностойни резултати на радикална шийна дисекция.^{60, 72, 73} Модифицирана радикална шийна дисекция и радикалната шийна дисекция са съпоставими при правилно подобрени случаи.^{72, 74-76} Адювантното лъчелечение повишава с 10% петгодишната специфична преживяемост при пациенти със стадий N+ спрямо самостоятелна радикална шийна дисекция.⁷⁷ Класическата радикална шийна дисекция е “златен стандарт” в лечение на шийни метаста-

зи. Към настоящия момент се препоръчва⁷⁸ провеждане на радикална шийна дисекция в следните случаи: (1) нодален статус cN3; (2) масивна метастаза в близост до *n. accessorius*; (3) директна инвазия от тумора на *n. accessorius*; (4) клинически палпиращи се множествени възли и специално в близост до *n. accessorius* (N2b, N2c); (5) рецидив на шия след предходно лъчелечение; (6) рецидив на болестта след предходна шийна дисекция; (7) спасяваща хирургия при пациенти след предходно лъчехимиолечение; (8) случаи с ангажиране на платизма, изискващи премахване на част от кожата; (9) клинични и рентгенови данни за извънкапсулна инвазия. Препоръчва се при възможност да се запази *n. accessorius*, защото той рядко се засяга от метастази и запазването му не е във връзка с локални рецидиви и обща преживяемост.⁷⁹ Запазването на *n. accessorius* не трябва да бъде за сметка на онкологична радикалност. Не се препоръчва запазване на *m. sternocleidomastoideus* и *v. jugularis interna* при пациенти с палпиращи се лимфни възли.⁷⁸ Съществува повишен риск за локален рецидив в шията при pN > 3 cm или два или повече pN+⁸⁰, както и при фиксирани лимфни възли^{81,82}. Пълен отговор е по-веро-

ятен при лимфни възли < 3 cm, като най-добри резултати са установени при лимфни възли < 2 cm.^{82,83}

Поведение при билатерални и контралатерални увеличени шийни лимфни възли (N2c). При пациенти с билатерални метастази, но без множествено разпространение и без формиране на масивни туморни маси, може да се извърши конвенционално хирургично лечение.⁸⁴ В тези случаи за по-малко засегнатата страна се прилага консервативен хирургичен подход.⁸⁵

Поведение при масивни шийни метастази > 6 cm (стадий N3). Решението за оперативно лечение зависи от стадий, локализация на първичния тумор, наличие или не на фиксирани към околните тъкани, опит на хирурга и решение на пациента. Радикално лечение е оправдано, когато първичният тумор не е много авансирал и се очаква постигане на локален контрол.⁸⁶ Комбинираният подход води до по-добър локален контрол⁸⁷, въпреки че съвременни изследвания докладват близки резултати⁸⁸.

C	При стадий cN0 с риск за окулни метастази > 20% се препоръчва елективна селективна шийна дисекция или модифицирана радикална дисекция, или елективно лъчелечение.
D	<ul style="list-style-type: none"> ■ При стадий cN1 се препоръчва шийна лимфна дисекция (модифицирана радикална или радикална) или радикално лъче-/лъчехимиолечение. ■ При стадий cN1 и пълен клинически отговор от лъчелечение се препоръчва наблюдение на шията. ■ След шийна дисекция по повод стадий cN1 се препоръчва следоперативно лъчелечение при високорискови пациенти (екстракапсулна инвазия и размер > 3 cm).

D

- При стадий cN2 или cN3 се препоръчва радикална шийна дисекция с последващо лъче-/лъчехимиолечение или дефинитивно лъчелечение с последваща шийна дисекция.
- Елективна шийна дисекция на контралатерален шиен лимфен басейн се препоръчва при: (1) авансирал първичен тумор, (2) множествени ипсилатерални лимфни възли, (3) тумор, ангажиращ медианна равнина.



При обсъждане на терапевтично поведение към шията при стадий N0 трябва да се приложи индивидуален подход с оценка на известните прогностични фактори като локализация, размер на лезия, туморна дебелина, периневрална инвазия, начин на инвазия (кохезивен, некохезивен) и степен на диференциация на клетките на инвазивния фронт, лимфоплазмотична инфилтрация и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Umeda M, Yokoo S, Take Y, et al. Lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity: Correlation between histologic features and the prevalence of metastasis. *Head Neck Surg* 1992; 14: 263
2. Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ, et al. Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg* 1988; 10: 160-167
3. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1990; 66 (1): 109-113
4. Byers R, El-Naggar A, Lee YY, et al. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head Neck* 1998; 20 (2): 138-144
5. Coatesworth AP, MacLennan K. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck. *Head Neck* 2002; 24 (3): 258-261
6. Spiro RH, Morgan GJ, Strong EW, Shah JP. Supraomohyoid neck dissection. *Am J Surg* 1996; 172 (6): 650-653
7. Nieuwenhuis EJ, Castelijns JA, Pijpers R, van den Brekel MW, Brakenhoff RH, van der Waal I, et al. Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node? *Head Neck* 2002; 24 (3): 282-289
8. Spiro JD, Spiro RH, Shah JP, Sessions RB, Strong EW. Critical assessment of supraomohyoid neck dissection. *Am J Surg* 1988; 156 (4): 286-289
9. Smith GI, O'Brien CJ, Clark J, Shannon KE, Clifford AR, McNeil EB, et al. Management of the neck in patients with T1 and T2 cancer in the mouth. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004; 42 (6): 494-500
10. McGuirt WF, Jr., Johnson JT, Myers EN, Rothfield R, Wagner R. Floor of mouth carcinoma. The management of the clinically negative neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121 (3): 278-282
11. Kligerman J, Lima R, Soares J, Prado L, Dias FL, Freitas E, et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *Am J Surg* 1994; 168 (5): 391-394

12. Yang CY, Andersen PE, Everts EC, Cohen JI. Nodal disease in purely glottic carcinoma: is elective neck treatment worthwhile? *Laryngoscope* 1998; 108 (7): 1006-1008
13. Gallo O, Fini-Storchi I, Napolitano L. Treatment of the contralateral negative neck in supraglottic cancer patients with unilateral node metastases (N1-3). *Head Neck* 2000; 22 (4): 386-392.
14. Pinilla M, Gonzalez FM, Lopez-Cortijo C, et al. Management of N0 neck in laryngeal carcinoma. Impact on patient's survival. *J Laryngol Otol* 2003; 117 (1): 63-66
15. Byers RM, Clayman GL, McGill D, et al. Selective neck dissections for squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: patterns of regional failure. *Head Neck* 1999; 21 (6): 499-505
16. Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck* 1990; 12 (3): 197-203
17. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120 (7): 699-702
18. Bier J. Radical neck dissection versus conservative neck dissection for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Recent Results Cancer Res* 1994; 134: 57-62
19. Fakhri AR, Rao R, Borges A, Patel A. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 1989; 158 (4): 309-313
20. van den Brekel MW, Castelijns JA, Snow GB. Diagnostic evaluation of the neck. *Otolaryngol Clin North Am* 1998; 31 (4): 601-620
21. Ho CM, Lam KH, Wei WI, Lau WF. Treatment of neck nodes in oral cancer. *Surg Oncol* 1992; 1 (1): 73-78
22. Lydiatt DD, Robbins KT, Byers RM, Wolf PF. Treatment of stage I and II oral tongue cancer. *Head Neck* 1993; 15 (4): 308-312
23. Wolfensberger M, Zbaeren P, Dulguerov P, et al. Surgical treatment of early oral carcinoma – results of a prospective controlled multicenter study. *Head Neck* 2001; 23: 525-530
24. Haddadin KJ, Soutar DS, Oliver RJ, et al. Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection. *Head Neck* 1999; 21: 517-525
25. Yuen A, Wei W, Wond Y, Tang K. Elective neck dissection versus observation in the treatment of early oral tongue carcinoma. *Head Neck* 1997; 19 (7): 583-588
26. Ho CM, Lam KH, Wei WI, Lau SK, Lam LK. Occult lymph node metastasis in small oral tongue cancers. *Head Neck* 1992; 14: 359-363
27. Kowalski LP, Bagietto R, Lara JR, et al. Prognostic significance of the distribution of neck node metastasis from oral carcinoma. *Head Neck* 2000; 22: 207-214
28. Byers RM. Modified neck dissection: a study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg* 1985; 150: 414-421
29. Spiro JD, Spiro RH, Shah JP, et al. Critical assessment of supraomohyoid neck dissection. *Am J Surg* 1988; 156: 286-289
30. Snow GB, Annys AA, van Slooten EA, et al. Prognostic factors of neck node metastases *Clin Otolaryngol* 1982; 7: 185
31. Johnson JT, Barne EL, Meyer EN, Schram VL. The extracapsular spread of tumors in cervical node metastasis. *Arch Otolaryngol* 1981; 107: 725-729
32. Johnson JT. Carcinoma of the larynx: selective approach to the management of cervical lymphatics. *Ear, Nose, & Throat J* 1994; 73 (5): 303-305
33. Byers RM. Modified neck dissection. A study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg* 1985; 150 (4): 414-421
34. Chow JM, Levin BC, Krivit JS, Applebaum EL. Radiotherapy or surgery for subclinical cervical node metastases. *Archives of Otolaryngology Head Neck Surg* 1989; 115 (8): 981-984
35. Myers EN, Suen JY. *Cancer of the Head and Neck*, third edition, Philadelphia: Saunders, 1996
36. Strong EW and Spiro RH. *Cancer of the oral cavity*. In: *Cancer of the Head and Neck*. Edited by Suen J and Myers E. New York, Churchill Livingstone, 1981

37. Vartanian JG, Carvalho AL, de Araujo Filho MJ, et al. Predictive factors and distribution of lymph nodemetastasis in lip cancer patients and their implications on the treatment of the neck. *Oral Oncology* 2004; 40: 223-227
38. Byers RM, Weber RS, Andrews T, et al. Frequency and therapeutic implications of 'skip metastases' in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head and Neck* 1997; 19: 14-19
39. Yuen AW, Lam KY, Lam LK, et al. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma – a comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, martinezgimeno score, and pathologic features. *Head and Neck* 2002; 24: 513-520
40. Keski-Santti H, Atula T, Tornwall J, et al. Elective neck treatment versus observation in patients with T1/T2 N0 squamous cell carcinoma of oral tongue. *Oral Oncology* 2006; 42: 96-100
41. Kurokawa H, Yamashita Y, Takeda S, et al. Risk factors for late cervical lymph node metastases in patients with stage I or II carcinoma of the tongue. *Head and Neck* 2002; 24: 731-736
42. Hicks WL Jr, Loree TR, Garcia RI, et al. Squamous cell carcinoma of the floor of mouth: a 20-year review. *Head and Neck* 1997; 19: 400-405
43. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY et al. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *American Journal of Surgery* 1986; 152: 345-350
44. Pernot M, Hoffstetter S, Peiffert D, et al. Epidermoid carcinomas of the floor of mouth treated by exclusive irradiation: statistical study of a series of 207 cases. *Radiotherapy and Oncology* 1995; 35: 177-185
45. Dias FL, Kligerman J, Matos de Sa G, et al. Elective neck dissection versus observation in stage I squamous cell carcinomas of the tongue and floor of the mouth. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2001; 125: 23-29
46. Mohit-Tabatabai MA, Sobel HJ, Rush BF, Mashberg A. Relation of thickness of floor of mouth stage I and II cancers to regional metastasis. *American Journal of Surgery* 1986; 152: 351-353
47. Woolgar JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 2006; 42: 229-239
48. Diaz EM Jr, Holsinger FC, Zuniga ER, et al. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: one institution's experience with 119 previously untreated patients. *Head and Neck* 2003; 25: 267-273
49. Rodgers GK, Myers EN. Surgical management of the mass in the buccal space. *Laryngoscope* 1988; 98: 749-753
50. Hao SP, Tsang NM, Chang KP, et al. Treatment of squamous cell carcinoma of the retromolar trigone. *Laryngoscope* 2006; 116: 916-920
51. Genden EM, Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A. Management of cancer of the retromolar trigone. *Oral Oncology* 2003; 39: 633-637
52. Petruzzelli GJ, Knight FK, Vandevender D, et al. Posterior marginal mandibulectomy in the management of cancer of the oral cavity and oropharynx. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2003; 129: 713-719
53. Kowalski LP, Hashimoto I, Magrin J. End results of 114 extended 'commando' operations for retromolar trigone carcinoma. *American Journal of Surgery* 1993; 166: 374-379
54. Simental AA, Myers EN. Cancer of the hard palate and maxillary alveolar ridge: Technique and applications. *Operative Technique in Otolaryngology* 2005; 16: 28-35
55. Eicher SA, Overholt SM, el-Naggar AK, et al. Lower gingival carcinoma. Clinical and pathologic determinants of regional metastases. *Archives of Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 1996; 122: 634-638
56. Yuen AP, Ho CM, Chow TL, et al. Prospective randomized study of selective neck dissection versus observation for N0 neck of early tongue carcinoma. *Head and Neck* 2009; 31: 765-772
57. van den Brekel MW, Castelijns JA, Reitsma LC, et al. Outcome of observing the N0 neck using ultrasonographic-guided cytology for follow-up. *Archives of Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 1999; 125: 153-156

58. Hodder SC, Evans RM, Patton DW, et al. Ultrasound and fine needle aspiration cytology in the staging of neck lymph nodes in oral squamous cell carcinoma. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2000; 38: 430-436
59. Richards PS, Peacock TE. The role of ultrasound in the detection of cervical lymph node metastases in clinically N0 squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Imaging* 2007; 7: 167-178
60. Robson A. The management of the neck in squamous head and neck cancer. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences* 2001; 26: 157-161
61. Mendenhall WM, Cassisi NJ, Stringer SP, Tannehill SP. Therapeutic principles in the management of head and neck tumours. In: Souhami RL, Tannock I, Hohenberger P, Horiot JC (eds). Oxford textbook of oncology. New York:Oxford University Press, 2002: 1322-1343
62. Kao J, Lavaf A, Teng MS, et al. Adjuvant radiotherapy and survival for patients with node-positive head and neck cancer: an analysis by primary site and nodal stage. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2008; 71: 362-370
63. Davidson BJ, Kulkarny V, Delacure MD, Shah JP. Posterior triangle metastases of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1993; 166 (4): 395-398
64. Byers RM, Clayman GL, McGill D, et al. Selective neck dissections for squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: patterns of regional failure. *Head and Neck* 1999; 21: 499-505
65. Kolli VR, Datta RV, Orner JB, et al. The role of supraomohyoid neck dissection in patients with positive nodes. *Archives of Otolaryngology, Head and Neck Surgery* 2000; 126: 413-416
66. Ambrosch P, Kron M, Pradier O, et al. Efficacy of selective neck dissection: a review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2001; 124: 180-187
67. Andersen PE, Warren F, Spiro J, et al. Results of selective neck dissection in management of the node-positive neck. *Archives of Otolaryngology, Head and Neck Surgery* 2002; 128: 1180-1184
68. Chepeha DB, Hoff PT, Taylor RJ, et al. Selective neck dissection for the treatment of neck metastasis from squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2002; 112: 434-438
69. Muzaffar K. Therapeutic selective neck dissection: a 25-year review. *Laryngoscope* 2003; 113: 1460-1465
70. Simental AA Jr, Duvvuri U, Johnson JT, Myers EN. Selective neck dissection in patients with upper aerodigestive tract cancer with clinically positive nodal disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006; 115: 846-849
71. Andersen PE, Shah JP, Cambronero E, Spiro RH. The role of comprehensive neck dissection with preservation of the spinal accessory nerve in the clinically positive neck. *Am J Surg* 1994; 168 (5): 499-502
72. Richards BL, Spiro JD. Controlling advanced neck disease: efficacy of neck dissection and radiotherapy. *Laryngoscope* 2000; 110: 1124-1127
73. Molinari R, Cantu G, Chiesa F, Grandi C. Retrospective comparison of conservative and radical neck dissection in laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980; 89 (6 Pt1): 578-581
74. Jesse RH, Ballantyne AJ, Larson D. Radical or modified neck dissection: a therapeutic dilemma. *Am J Surg* 1978; 136 (4): 516-519
75. Bocca E, Pignataro O. A conservation technique in radical neck dissection. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1967; 76 (5): 975-987
76. Lavaf A, Genden EM, Cesaretti JA et al. Adjuvant radiotherapy improves overall survival for patients with lymph node-positive head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 2008; 112: 535-543
77. Shaha AR. Radical neck dissection. *Operative Techniques in General Surgery* 2004; 6 (2): 72-82
78. Karuman PM, Soo KC. Motor innervation of the trapezius muscle: a histochemical study. *Head Neck* 1996; 18 (3): 254-258
79. Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R. Failure in the neck following multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg* 1984; 6: 724-729

80. Varghese C, Sankaranarayanan R, Nair B, Nair MK. Predictors of neck node control in radically irradiated squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Head Neck* 1993; 15 (2): 105-108
81. Mendenhall WM, Million RR, Bova FJ. Analysis of timedose factors in clinically positive neck nodes treated with irradiation alone in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10 (5): 639-643
82. Chan AW, Ancukiewicz M, Carballo N, Montgomery W, Wang CC. The role of postradiotherapy neck dissection in supraglottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50 (2): 367-375
83. Cagli S, Yuce I, Yigitbasi OG, et al. Is routine bilateral neck dissection absolutely necessary in the management of N0 neck in patients with supraglottic carcinoma? *European Archives of Otorhinolaryngology* 2007; 264: 1453-1457
84. Watkinson JC, Owen C, Thompson S, et al. Conservation surgery in the management of T1 and T2 oropharyngeal squamous cell carcinoma: the Birmingham UK experience. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences* 2002; 27: 541-548
85. Jones AS, Goodyear PW, Ghosh S, et al. Extensive neck node metastases (N3) in head and neck squamous carcinoma: is radical treatment warranted? *Otolaryngology-Head Neck Surg* 2011; 144: 29-35
86. Chan SW, Mukesh BN, Sizeland A, et al. Treatment outcome of N3 nodal head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 55-60
87. Moukarbel RV, Fung K, Venkatesan V, et al. The N3 neck: outcomes following primary chemoradiotherapy. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 40: 137-142

4.1.3. Хирургия при непълен отговор или рецидив след лъчелечение и/или системна терапия*Павел Станимиров*

Непълен отговор и рецидиви. Пълен клиничен отговор се определя като отсъствие на тумор при оглед, палпация и образни изследвания, както и отсъствие на фокално абнормални лимфни възли или лимфни възли > 15 mm. Пълният патологичен отговор налага патохистологично потвърждаване.¹ Персистенция се дефинира като случаи, в които се намира резидуален тумор след приключване на дефинитивно, оперативно или лъчелечение, или заболяването се проявява отново в период до 6 месеца след лечение.² Рецидивът е повторно развитие на тумор след проведено начално лечение на първична локализация, регионални лимфни възли или на далечни метастази и в този смисъл рецидивите биват локални, регионални, локорегионални и далечни.³ Локалният рецидив е повторно развитие на същата туморна болест в мястото на първичния тумор след проведено начално лечение.² Локорегионален рецидив е повторно развитие на тумор (рецидив) в областта на първичния тумор и развитие на метастази (вторични метастази) в регионални лимфни възли или в нелимфни структури на шията.^{1,2} Регионалният рецидив представлява развитие на вторични метастази в лимфни или нелимфни структури на шията.^{2,3} Далечният рецидив (далечни вторични метастази, органични метастази) представлява развитие на метастази във всички органи или структури извън мястото на първичния тумор и лимфните възли на шията.^{2,3} Някои автори класифицират локалните рецидиви като: (1) истински рецидив, развиващ се от резидуални гнезда от туморни клетки в зоната на оперативното поле (персистиращ тумор); (2) нов първичен тумор (метахронен), развил се в съседство на първичния от съседната мукоза; (3)

нов първичен тумор (метахронен), развил се в друга локализация на устната кухина.⁴ Истинските рецидиви се развиват по-бързо в сравнение с метахронните карциноми и са с различна клинична картина и към момента на диагнозата се установява напреднал тумор в дълбочина на тъканите. Прогнозата на тези тумори след ново оперативно лечение е лоша.⁴ Вторите първични тумори се развиват от повърхностния епител в съседство на първичния тумор; те се диагностицират обикновено по-рано и е възможна повторна успешна локална ексцизия.⁴ Докладваната честота на рецидивите при плоскоклетъчен карцином на глава и шия варира между 25-48%.⁵⁻⁸ Пациентите, които развиват рецидив до първа година, имат по-лоша прогноза в сравнение с тези с рецидив, развил се по-късно.⁹ Средният период до поява на една от формите на рецидив е 11.9 месеца, като 78% се развиват през първата година и общо през първите две години се развиват 92%.¹⁰ Докладваната петгодишна преживяемост при развитие на рецидив варира от 9% до 59.9%.^{9,11} При развитие на рецидив 50% от пациентите не подлежат на допълнително лечение и резултатите от спасяващите операции са лоши.¹² Шийните рецидиви са значима причина за смърт от карцином на глава и шия.^{4,13,14} Докладваните нива на рецидив в зоната на лимфна дисекция са между 15% и 50% от случаите.¹⁵ Прогнозата при случаи с регионален рецидив след шийна лимфна дисекция е лоша като петгодишната преживяемост за групата на спасяваните е 30%.^{9,11}

Спасяваща операция. Хирургията при рецидив (реексцизия, резекция, блок-резекция, шийна дисекция) в зоната на първичния тумор или шия цели постигане на локорегионален контрол на болестта. Провеждането на повторно лъчелечение е ограничено от допустимата доза и тежките лъчеиндуцирани реакции, като са докладвани чести усложнения.⁹ Едно изследване намира, че подходящи за спасяваща операция са само 18% от случаите с рецидив.⁹ Радикалните оперативни интервенции, които се провеждат за


спасяване, са свързани с висока следоперативна смъртност (8%)¹⁶ и хирургични усложнения в 39-53%.^{11, 16, 17} Мета-анализ¹¹ на ретроспективна серия от случаи (изследване при 1080 пациенти от 28 институции) след преглед на 32 публикации за периода 1980-1998 г. намира, че средната следоперативна смъртност след спасяваща хирургия е 5.2% (от 0% до 18%), оперативните усложнения са докладвани от 10% до 88% (средно 39%), като средната петгодишна преживяемост след спасяваща хирургия (след предходно лъчелечение) за ларинкс, фаринкс и устна кухина е 39%.¹¹ Докладваната петгодишна специфична преживяемост според локализацията е 43.4% за устната кухина, 26% за фаринкс, 47.5% за ларинкс.¹¹ Преживяемостта без болест (ПББ) след адювантна терапия намалява с увеличаване на категорията/стадия на рецидива.¹¹ Не се намира връзка между подлокализация и резултат от лечението, време до развитие на рецидив и стадий на първичния тумор. По данни ПББ след спасяване не се повлиява от вида на лечение на първичния тумор (хирургия или лъчелечение).¹¹ При анализ на 47 пациенти с карцином на език, лекувани с лъчелечение и подложени на спасяваща операция по повод на рецидив, петгодишната ПББ е 68% при пациенти с шийен рецидив, 39% за случаи с локален рецидив и 27% за случаи с локорегионален рецидив.¹⁸ Съобщава се, че с нарастване на стадия на рецидива се увеличават и следоперативните усложнения.¹⁷ Следоперативната смъртност и усложненията след спасяваща операция не се различават значимо от усложненията след първично оперативно лечение на напреднали случаи.⁹ От наличните доказателства не е ясно дали има повишен процент усложнения след провеждане на спасяваща хирургия в предварително облъчени пациенти в сравнение с необлъчени.^{11, 17} Качеството на живот след спасяваща хирургия корелира с туморния стадий, а не с

локализацията.¹¹ Поради лошата прогноза някои автори препоръчват само палиативна терапия при пациенти с напреднало рецидивиращо заболяване след операция и адювантна лъчетерапия.¹⁹ Спасяваща операция се препоръчва за операбилни случаи с добър общ статус, като петгодишната преживяемост за рецидив в напреднал клиничен стадий е 29%.⁹ Докладваните нива на лечимост след спасяваща хирургия са 15-67%, като се подчертава нейното предимство пред палиативното лечение.^{7, 20} Изследване при 51 случая с шийен рецидив след самостоятелно лъчелечение установява, че 67% от случаите не са операбилни и при тях тригодишната преживяемост е 0%, докато за случаи, подложени на спасяваща операция, е 44%.²¹ Възможностите за провеждане на спасяваща хирургия нарастват с развитието на реконструктивните методи.

В случаи с N+, лекувани с лъчелечение/лъчехимиолечение съществува онкологичен дебат за времето на провеждане на шийна дисекция. Пациентите с първоначален стадий N1, подложени на лъчелечение/лъчехимиолечение и добър клиничен отговор могат да останат под клинично наблюдение.²² В случаи с N2/3 и палпиращи се резидуални маси или суспектни образни находки се извършва шийна дисекция.²²

В случаите, при които е възможно извършването на спасяваща хирургия (ексцизия, резекция, блок-резекция, реексцизия, шийна дисекция), пациентът трябва да бъде подробно запознат с рисковете, усложненията и последиците от операцията.¹¹ Степента на резекция след предходно лъчелечение/лъчехимиолечение е въпрос на дискусия. Поради неорганизирания модел на умирање на туморните клетки в облъчаното поле резекцията трябва да включва първоначалния обем на тумора, а не само туморния остатък.²³

C	При всеки пациент с резектабилен рецидив след предходно лъчелечение или хирургия се препоръчва обсъждане за спасителна операция.
D	<ul style="list-style-type: none"> ■ При пациенти, подходящи за спасителна операция, се препоръчва подробно запознаване с рисковете, усложненията и последиците от операцията. ■ При ексцизия/резекция след проведено лъчелечение/лъчехимиолечение се препоръчва зоната на ексцизията да обхваща първоначалните граници на тумора, а не само зоната на резидуалния тумор.

	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Терапевтичните възможности за пациенти с рецидив включват: хирургично лечение (спасяваща операция – ексцизия, резекция, блок-резекция, ре-ексцизия, шийна дисекция), лъчелечение (релъчелечение), само палиативно лечение.</i> ■ <i>При съмнение за персистенция или рецидив след предходно лечение трябва да се извърши биопсия. Трябва да се има предвид високата честота на фалшиво отрицателни резултати от биопсии, което се дължи на тъканны промени, трудности при интерпретиране на хистопатологичната находка, модел на растеж на рецидива и др. Рецидивите често са мултифокални, разпространяващи се под привидно интактна лигавица.</i> ■ <i>Решения, свързани с поведение при рецидив, трябва да се взимат индивидуално, съобразено с етап на болестта, потенциална възможност за ре-операция/операция, предишно лечение, свързана с лечението болестност, функционални резултати, последващ ефект върху качеството на живот, общото здравословно състояние на пациента.</i> ■ <i>Решения, свързани с поведението при рецидив, трябва да се взимат от мултидисциплинарен екип след консултация с пациента, хистологично потвърждаване на рецидива и пълно рестадиране на болестта.</i> ■ <i>Пациентите и техните близки/болногледачи трябва внимателно да бъдат запознати с вероятния изход от болестта и лечението, риска за свързана с лечението заболяемост и смъртност, както и за влошаване на качеството на живот.</i> ■ <i>При пациенти с рецидив трябва да се обсъди ранно насочване към институции за палиативни грижи.</i> ■ <i>Спасителна операция трябва да се извърши само от опитен специалист (екип) в лечебни заведения с възможности за адекватни следоперативни интензивни грижи, реанимация и наблюдение.</i>
---	--

ЛИТЕРАТУРА

1. Liauw SL, Mancuso AA, Amdur RJ, et al. Postradiotherapy neck dissection for lymph node-positive head and neck cancer: the use of computed tomography to manage the neck. *J Clin Oncol* 2006; 24 (9): 1421-1427
2. Vaidya AM, Petruzzelli GJ, Clark J. Patterns of spread in recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125: 393-396
3. Anneroth G, Batsakis JG, Luna M. Malignancy grading of squamous cell carcinoma in the floor of mouth related to clinical evaluation. *Scand J Dent Res* 1986; 94: 347-358
4. Woolgar JA, Rogers S, West CR, et al. Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral Oncol* 1999; 35 (3): 257-265
5. Friedman M, Mafee ME, Pacella BL Jr, et al. Rationale for elective neck dissection in 1990. *Laryngoscope* 1990; 100: 54
6. Jones KR, Lodge-Rigal RD, Reddick RL, et al. Prognostic factors in the recurrence of stage I and II squamous cell cancer of the oral cavity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 483-485
7. Boysen M, Lovdal O, Tausjo J, Winther F. The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer* 1992; 28 (2/3): 426-430
8. Davidson J, Keane T, Brown D, et al. Surgical salvage after radiotherapy for advanced laryngopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 420-424
9. Agra IM, et al. Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer. *Head Neck* 2006; 28: 107-113
10. Bon Seok Koo, et al. Recurrence and salvage treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity. doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.11.016
11. Goodwin W Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means. *Laryngoscope* 2000; 110 (Suppl. 93): 1-18
12. Shah JP, Cendon RA, Farr HW, Strong EW. Carcinoma of the oral cavity: factors affecting treatment failure at the primary site and neck. *Am J Surg* 1976; 132: 504-507
13. Woolgar JA, Scott J, Vaughan ED, et al. Survival, metastasis and recurrence of oral cancer in relation to pathological features. *Ann R Coll Surg Engl* 1995; 77: 325-331
14. Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D, et al. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol* 2003; 39: 130-137
15. Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ, et al. Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg* 1988; 10: 160-167
16. Gehanno P, Depaudt J, Guedon C, et al. Primary and salvage surgery for cancer of the tonsillar region: a retrospective study of 120 patients. *Head Neck* 1993; 15: 185-189
17. Agra IM, Carvalho AL, Pontes E, et al. Postoperative complications after en bloc salvage surgery for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129 (12): 1317-1321
18. Yuen APW, Wei WI, Lam LK, et al. Results of surgical salvage of locoregional recurrence of carcinoma of the tongue after radiotherapy failure. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 779-782
19. Cooney TR, Poulsen MG. Is routine follow-up useful after combined-modality therapy for advanced head and neck cancer? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 379-382
20. Jones KR, Lodge-Rigal RD, Reddick RL, et al. Prognostic factors in the recurrence of stage I and II squamous cell cancer of the oral cavity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 483-485
21. Mabanta SR, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ. Salvage treatment for neck recurrence after irradiation alone for head and neck squamous cell carcinoma with clinically positive neck nodes. *Head Neck* 1999; 21: 591-594
22. Gourin CG, Williams HT, Seabolt WN, et al. Utility of positron emission tomography-computed tomography in identification of residual nodal disease after chemoradiation for advanced head and neck cancer. *Laryngoscope* 2006; 116: 705-710
23. Zbaren P, Nuyens M, Curschmann J, Stauffer E. Histologic characteristics and tumor spread of recurrent glottic carcinoma: analysis on whole-organ sections and comparison with tumor spread of primary glottic carcinomas. *Head Neck* 2007; 29: 26-32

4.2. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ЛАРИНКС, ФАРИНКС И ОКОЛОНОСНИ КУХИНИ

4.2.1. Хирургично лечение

Юлиян Рангачев

Хирургични техники при карцином на ларинкс (КЛ). Анатомично ларинксът се разделя на три зони – супраглотис, глотис и субглотис, поради което и ларингеалният карцином включва тумори на трите нива. Разпределението на карцинома по локализации е както следва: 30-35% супраглотисен регион, 60-65% – глотичен регион и под 5% – суплаглотичен регион, който се представя сравнително рядко като първична локализация³, което има значение както за обема, така и за възможностите и вида на оперативното лечение, вероятността за поява на метастази и прогнозата след проведено оперативно, лъче-, химио- или мултимодално лечение^{4,5}. Честотата и модела на метастазиране на КЛ в регионални лимфни възли варира в зависимост от първичната локализация. Повече от 50% от пациентите с първичен суплаглотичен карцином се проявяват чрез регионални метастази поради наличие на богата лимфна мрежа, която може да дренира двустранно, минавайки средната линия; поради това двустранната лимфоаденопатия не е непозната при ранен супраглотичен карцином; по тази причина супраглотичния карцином често е локално авансирал при установяване на диагнозата. Обратно, лимфният дренаж на глотиса е по-ограничен и ранни глотични карциноми рядко се разпространяват към регионалния лимфен басейн. Ангажирането на лимфните възли повлиява неблагоприятно честотата на преживаемост.⁶

Промяна в лечебната стратегия при КЛ се появява в началото на 1990 г. с тенденцията за органосъхраняваща терапия с използване на едновременно лъчехимиолечение

(ЛХЛ). В допълнение новите разработки в ендоскопските хирургични и лазерни техники отварят нова ера.⁷ Въпреки че стратегиите за съхраняване на ларинкс с помощта на химиотерапия (ХТ) и лъчелечение (ЛЛ) са взели важна роля в лечението на авансирала болест, късните прояви на токсичност са довели до преосмисляне на парадигмата за лечение.⁷ Като общо понятие, тоталната ларингектомия трябва да се разглежда в случаи на обемни тумори или напреднала болест с явна хрущялна инвазия и неуспешна органосъхраняваща стратегия.

Трансорална лазерна микрохирургия (МАХ, ТЛМ). През 1961 г. *Oskar Kleinsasser* (Германия) публикува данни за приложение на сравнително нов инструмент за увеличено наблюдение на ендоларинкса с цел ендоскопски оглед, оперативно ендоскопско лечение на ларингеални болести, съчетано с възможност за фотография и фотодокументация. Комбинацията от широкоъгълен телескоп (микроскоп) и телеобектив гарантира отлична дълбочина при оглед на полето и добри възможности за видеозапис в движение.⁸ Популяризирана и легитимирана в следствие чрез *Steiner and Ambrosch*, трансоралната лазерна микрохирургия е идеална за лечение на ранен глотичен и супраглотичен КЛ. Тя се осъществява под обща итубационна анестезия и представлява отстраняване на сравнително неголеми ларингеални структури, при спазване стриктно на показания и обем, предвиден в процедурата, чрез микроларингоскопия с CO₂-лазер (или друг вид лазер). При тази процедура туморът се срязва напречно и отстранява на части, парче по парче (което дава възможност за прецизно отстраняване на целият тумор чрез визуализация на границите). Туморът трябва да бъде добре представен през ларингоскопа (тубуса). Това лечение е със същите показания и противопоказания както отворените частични ларингеални резекции (парциални ларингектомии в англосаксонската литература). Функционалната крикоаритеноидна единица трябва

да бъде запазена, за да може ларинксът и след операция да има функционална стойност. Преживяемостта и съхранението на ларинкса е сравнимо с резултати от други конвенционални лечебни методи, с отлични функционални резултати при подходящо подобрени пациенти.⁷

Отворени частични ларингеални резекции. Съществуват стриктни правила при планиране на частични ларингеални резекции. Общите противопоказания са: фиксирани гласни гънки (с изключение при супракрикоидната ларингектомия), наличие на хрущялна инвазия, субглотично разпространение, значително разпространение в орофаринкс при вестибуларно ангажиране, интераритеноидно ангажиране, наличие на шийни метастази или локално разпространение към шия.³ Описани са различни видове частични процедури за резекция на ларинкс, известни и като парциални ларингектомии (частични, вертикални или хоризонтални ларингеални резекции). Много от тях, като напр. вертикалната частична ларингектомия или субтотална ларингектомия, са предимно с исторически интерес и днес рядко се използват. Въпреки това, две от тези процедури – супраглотична частична резекция (супраглотична парциална ларингектомия), известна в нашата литература като *хоризонтална ларингеална резекция*, и супракрикоидна частична ларингеална резекция (супракрикоидна парциална ларингектомия) имат роля в съвременната хирургична практика.

Хордектомия чрез ларингофисура. Това е най-малката по обем отворена оперативна интервенция за лечение на начален глотичен карцином, която при наличие на възможност може да бъде извършена и по метода на трансорална МЛХ с помощта на CO₂-лазер. Показания са T1 глотичен карцином, ограничен в средна трета на гласни гънки, без разпространение към процесус вокалис или предна комисура, без инвазия към

субглотис, към ларингеален вентрикул или вентрикуларна гънка. Техниката изисква външен отворен достъп, след предварителна трахеотомия, при който щитовидният хрущял се отваря със сепаратор по средна линия, прониква се през предна комисура в глотичния етаж, ларингеалната кутия се отваря с цел да се визуализира туморната формация, за да се премахне ангажираната гласна гънка до вокалния израстък на аритеноида; при трансорален подход може и е препоръчително да се използва CO₂-лазер. Предимствата са, че чрез външен подход се осигурява по-добър достъп, докато при трансорален МЛХ се избягва наличие на външен белег и трахеотомия. Недостатъци са външният подход, изискващ първоначална трахеотомия, и по-високата морбидност, свързана с външен достъп, за разлика от трансорална МЛХ.³

Вертикална частична ларингеална резекция (вертикална парциална ларингектомия, VPL). Обхваща спектър от процедури, вариращи от ларингофисура с хордектомия да разширена хемиларингектомия. Общото за всички е вертикален надлъжен разрез на щитовидния хрущял и глотична резекция с разширяване в параглотичното пространство. Цел на операцията е резекция на част от щитовидния хрущял с карцинома на глотис при запазване на задно параглотично пространство. Това е най-подходяща процедура за ранен глотичен карцином (T1 и някои T2-лезии), без фиксиране на истински гласни гънки и препоръчително – без участие на предна комисура.⁷ Индикации са подобрени T1-T2-глотични карциноми, липса на разпространение на повече от една трета от противоположната на тумора гласна гънка, < 10 mm субглотично разпространение в предната си част или < 5 mm – в задната си част, неангажирана задна комисура, крикоаритеноидна става, ариепиглотични гънки, задната повърхност на аритеноид или участие на параглотичното пространство; изисква добри тестове за белодробна функция (форсиран експираторен обем, ФЕО₁ > 50-60%). Техниката включва

премахване на една от гласните гънки от предна комисура да процесус вокалис (може да се отстрани и до една втора от противоположната гласна гънка), ипсилатералната лъжлива гласна гънка, венстрикула, параглотичното пространство и се отстранява прилежащата или надлежащата част от щитовидния хрущял (поне 3 mm от задна част на плочката на хрущяла трябва да бъде запазена). Предимствата са, че позволява в най-висока степен деканюлация, функционален и разбираем глотичен глас. Недостатъци са, че съществува риск от аспирация и изисква задължително първоначална трахеотомия. Процедурата е възможна и след предварително органосъхраняващо ЛЛ само за ограничени и селектирани малки първични лезии, при които рецидивираният карцином корелира с първичната основна локализация. Тук се включва и т.гар. разширена хемиларингектомия – при селектирани или избрани Т3-лезии или лезии с участие на единия аритеноид; премахва се една от гласните гънки, аритеноидът и прилежащата или надлежащата част от щитовидния хрущял (поне 3 mm от задната част на плочката на хрущяла трябва да бъде запазена).³

Отворена супраглотична парциална ларингеална резекция (частична хоризонтална резекция, супаглотична ларингектомия, SGL). Включва резекция на повече или на всички тъкани от супраглотис, със запазване на двете истински гласни гънки и аритеноиди. По този начин се запазва функцията на ларинкса и гласа. Макар възможна и полезна, тази процедура може често да се осъществи ендоскопски и с помощта на CO₂-лазерна ексцизия, като по този начин отворената супраглотична парциална ларингектомия се прилага малко по-рядко.⁷ Процедурата е известна и като *супраглотична ларингектомия* или *хоризонтална хемиларингектомия*. Основание за извършване е фактът, че ембриологично има граница между тъканите на лъжливи и истински гласни гънки, което се изразява в независим лимфен дренаж, поради което супраг-

лотичният карцином избутва границата между двата ларингеални етажа, вместо да ги инфилтрира. Показания са Т1 или Т2 (ограничени или селектирани Т3) супраглотични карциноми, невключване на гласни гънки, венстрикули, щитовиден хрущял, аритеноид, интераритеноидна област, крушовидни рецесуси или основа на език и наличие на добри функционални показатели на дишането. Техниката изисква премахване на епиглотис, ариепиглотични гънки, лъжливи гласни гънки и преепиглотично пространство, препоръчително – и на част от подезична кост и горна част от щитовидния хрущял (като остават само истински гласни гънки и аритеноиди). Предимствата включват добро качество на гласа, възможност за деканюлация при добро хранене и липса на аспирация, адекватно гълтане. Недостатъците се представят с предварителна трахеотомия, продължителна следоперативна рехабилитация на гълтането, което налага продължителна назо-гастрална сонда (особено след постоперативно ЛЛ). Вариант на тази процедура е разширена супраглотична ларингектомия; тя може да се разшири и да включи ексцизия на база на език, част от хипофаринкс или един аритеноид (наличие на една функционираща крикоаритеноидна единица, което е условие за нормално преглъщане; крикоаритеноидната единица включва един функциониращ аритеноиден хрущял, интактен крикоиден хрущял, ипсилатерални горен и възвратен ларингеални нерви, ипсилатералната крикоаритеноидна мускулатура). Процедурата е възможна и при предварително проведено органосъхраняващо ЛЛ само за ограничени и подбрани малки първични лезии, при които рецидивът корелира с първична основна локализация. Възможна е и ендоскопска лазерна супраглотична ларингеална резекция – прилага се при Т1 или Т2 (ограничени и селектирани Т3) супраглотични тумори, които са достъпни ендоскопски (супрахиоиден епиглотис, ариепиглотични, вестибуларни и фаригоепиглотични гънки), като трахеотомията не е рутинно изисквана.³

Супракрикоидна частична ларингеална резекция (супракрикоидна парциална ларингектомия, SCPL). И тук хирургът трябва да запази най-малко една функционална крикоаритеноидна единица (аритеноид, прилежащата му мускулатура, заедно с горен ларингеален нерв и възвратния нерв от същата страна) за запазване на функционалната годност на ларинкса. Отворената супракрикоидна частична ларингектомия е приложима в случаите на карцином, ангажиращ предна комисура, със или без разпространение към петиолус на епиглотис^{9,10} при селектирани напреднали тумори (Т3 или начални Т4). След резекция реконструкцията се извършва с т.нар. крикохиоидоепиглотопексия (СНЕР) или крикохиоидидепексия (СНР) със съхранение на епиглотис, и то според участие и ангажиране на глотис и супраглотис. Основание за процедурата и основна цел е деканюлация и добра гълтателна и гласова функция, сравними с локалния контрол и процент на преживяемост при тотална ларингектомия. Показанията включват селектирани Т2-4-глотични и супраглотични ларингеални карциноми, които могат да включват преепиглотично и параглотично пространство, ларингеален вентрикул, ограничена част от щитовидния хрущял или епиглотис. Противопоказания са фиксация на аритеноида, инфраглотично разпространение на тумора, достигайки горна граница на крикоидния хрущял, значително ангажиране на преепиглотично пространство, инвазия в крикоиден хрущял, перихондриум на щитовидния хрущял, подезична кост, ретроаритеноидна лигавица, участие на интераритеноидно пространство, значително участие на базата на езика, трансглотични лезии, екстраларингеално разпространение, лоша белодробна функция или лош пърформанс статус. Техниката изисква премахване изцяло на щитовидния хрущял, двустранно – на истински и лъжливи глъсни гънки, един аритеноид (може да се запазят и двата, ако не са ангажирани) и параглотично пространство; съхранява се крикоиден хрущял, подезична кост и най-

малко един аритеноиден хрущял (за възстановяване и запазване на говора и гълтането); може да се реконструира с крикохиоидопексия (СНР) или чрез крикохиоидоепиглотопексия (СНЕР), ако епиглотисът е съхранен. Предимствата са, че дава възможност за деканюлация и функционален глотичен глас. Недостатъците включват висок риск от аспирация, предварително извършване на трахеотомия и изразена дисфония. И тази интервенция би могла да се приложи след предварително ЛЛ само за определени селектирани малки първични лезии, при които рецидивът корелира с първичната основна локализация.³ Лечебните резултати за запазване на органа са сравними с едновременно ЛХЛ. Този тип операция може да доведе до влошено качество на говора, но адекватно преглъщане може да бъде постигнато с добра рехабилитация.³

Пълна (тотална) ларингектомия. Тя е исторически утвърден стандарт за лечение на КЛ и все още е широко използвана при напреднал или рецидивиращ карцином. Включва пълна резекция на ларинкс – от валекули до горна трахея. Може да се извърши и допълнителна резекция на фаринкс (хипофаринкс), като синус пириформис или част от странична стена на хипофаринкс, ако това е необходимо поради по-голямо разпространение на тумора. Целта е пълна и цялостна („анблок“) резекция на тумора. С тази процедура обикновено се извършва и селективна шийна дисекция. След резекция проксималният край на трахеята е защитен за кожата, за да се създаде постоянна трахеостомия, а лигавицата на фаринкса е затворена, като по този начин напълно се извършва отделяне на дихателните пътища от горния храносмилателен тракт. Затварянето на фаринкса се постига или първично със собствени тъкани, като за отделните етажи се ползва фарингеална лигавица, перихондриум от ларинкс и фарингеална мускулатура (фарингеални констриктори), или с регионална пластика чрез миопекторално ламбо, или чрез свободна пластика според размера на дефекта на фаринкс и анамнеза за предварително ЛЛ. Индикации

на процедурата са всеки КЛ, при който не е допустимо консервативно поведение или операция (напреднаа болест, рецидив, неуспех след предварително проведено ЛЛ, влошена белодробна функция). Техниката премахва целия ларинкс (истински и лъжливи гласни гънки, крикоиден хрущял и щитовиден хрущял, както и аретитеноиди, епиглотис, преепиглотично и параглотично пространство и подезична кост), създава пълно отделяне между фаринкс и трахея. Предимствата включват липса на риск от аспирация, възможност за добро качество на гласа (при използване на речева трахеоезофагеална протеза за получаване на трахеоезофагеална реч). Недостатък е, че изисква постоянна стома. Към тази процедура се причислява и т.нар. субтотална ларингектомия (три четвърти ларингектомия), при която се създава комуникация между трахея и фаринкс за получаване на фонация, при условие че трябва да се запази един аритеноид за предотвратяване на аспирация през шънта. Интервенцията е с ограничено приложение.³

Поведение при ранен КЛ (стадий I и II). Няма висококачествено рандомизирано контролирано клинично проучване, което да определя оптималното лечение при ранен глотичен карцином.¹³ Няма и категорични доказателства, че тотална ларингектомия дава по добри резултати и по-висока преживяемост в сравнение с ларинкс-съхраняващи подходи. Добър локален контрол може да се постигне чрез самостоятелно първично ЛЛ или хирургична резекция (ендоскопска лазерна ексцизия или частична ларингеална резекция).^{12, 14-16} Хипофракционирано перкутанно ЛЛ с дневна доза, малко по-голяма от 2Gy, води до еквивалентен или по-добър локален туморен контрол и преживяемост без болест, отколкото по-дълго продължаващо ЛЛ, без разлика в остра и късна токсичност.^{12, 16} Няма налични доказателства в подкрепа на приложението на едновременно ЛХЛ при пациенти с ранен карцином. Честотата на окултни метастази в шийния региони е ниска.^{12, 17, 18}

Поведение при ранен (T1-T2a) глотичен карцином. Едно клинично проучване показва, че липсват достатъчно доказателства, за да се провери коя от трите възможности за лечение е най-ефективна. Лъчелечение с операция в резерв или трансорална лазерна МЛХ са двете най-често използваните терапевтични модалности във Великобритания.¹¹ Лъчелечение и трансорална лазерна микрохирургия са разумни опции за лечение за T1a-T2a глотичен карцином. Отворената частична ларингеална резекция може да намери важна роля при лечението и третирането на селектирани тумори.^{11, 12}

Поведение при ранен супраглотичен карцином. Не са известни рандомизирани клинични проучвания, сравняващи хирургично поведение със самостоятелно перкутанно ЛЛ. Не е известно и рандомизирано сравнително проучване за приложението на различни хирургични техники, които са на разположение за резекция на ранен супраглотичен карцином. Сравнение на консервативна хирургична резекция с радикално ЛЛ е трудно, тъй като доказателствата от проучване „серия от случаи“ могат да бъдат подвеждащи и в полза на операцията, защото ЛЛ често е запазено за пациенти с по-лоша прогноза. Лъчелечение и хирургия изглежда дават близки и сходни резултати за преживяемост. Локалният контрол чрез консервативна резекция може да бъде по-резултатен, отколкото с ЛЛ, ако се извършва при добре селектирани пациенти от опитен хирургичен екип.^{12, 19-22} Липсват категорични доказателства в подкрепа на едновременно ЛХЛ. При пациенти с ранен супраглотичен карцином нивата на преживяемост са подобни след парциална хоризонтална ларингеална резекция (VPL) и ендоскопска лазерна резекция.^{23, 24} Подходящо поведение при клинично N0-негативна шия не е отнесено към рандомизирано клинично проучване. От наличните доказателства не е възможно да се определи дали профилактична шийна дисекция води до подобрене на преживяемост спрямо изчаквателно наблюдение и преминаване към хирургична интервенция,

когато е необходимо. Отчетените честоти на окултни метастази в лимфни възли е висока (21-38%).^{12, 25-27} Двустранни метастази са по-чести, ако туморът не е строго латерализиран.²⁸ Честотата на патологично положителни възли в контралатерален лимфен басейн при cN0-пациенти е докладвана в 26-44%.^{12, 29, 30, 31}, а контралатерални шийни метастази са 11-21% без предварително проведено профилактично лечение¹². Рецидиви при контралатерални метастатични шийни лимфни възли след рутинна двустранна дисекция на шията се намалява до 6-9%.^{12, 32-34} При КА са ангажирани най-често възли на нива II, III и IV.¹² Съществуват някои доказателства, че при супраглотичен КА честотата на метастази на ниво IV при cN0 може да бъде по-малко от 10%.^{12, 30, 35, 36} Честотата на окултни позитивни лимфни възли в ниво I и V е ниска, особено ако и другите нива не са нгажирани.^{12, 30, 37-39} Едно малко рандомизирано клинично проучване съобщава за липса на разлика в локорегионалния контрол или специфичните нива на преживяемост след селективна (латерална) или модифицирана радикална шийна дисекция при пациенти с cN0 супраглотични и транслотични карциноми.⁴⁰ Лъчелечението също е ефективно профилактично лечение за N0 шия; туморният контрол е еквивалентен на този, съобщен при провеждане на хирургия.^{12, 41, 42} Когато и двете страни на шията са включени в полето на облъчване, редуцията на контралатерални метастази е до 1.5% от 11-21% докладвани.^{12, 43} Локорегионалният контрол нараства с увеличаване на размера на полето на облъчване и съответства на увеличението на обема включени в него шийни лимфни възли.^{12, 44-46} Лечението на първичния тумор и прилежащия лимфен басейн чрез малки размери на полето (30-50 cm², с обща доза от 50-55 Gy в 16 фракции за над 21 дни), с ранно месечно проследяване и ранна хирургическа интервенция при рецидив показва повишение на ниво на преживяемост и локорегионален контрол, което е сравнимо с профилактично оперативно лечение на цяла шия.⁴⁷

Поведение при локално авансирал КА (стадий III и IV). Преживяемостта е сравнима при пациенти, подложени незабавно на тотална ларингектомия и постоперативно ЛЛ.^{12, 48} Хирургията може да бъде запазена за пациенти, които не отговарят на ХТ.⁴⁸ Лечение на резектабилен тумор при едновременно ЛХЛ (монотерапия с *cisplatin*) дава по-добри нива на локорегионален контрол и органосъхранение, съпоставими с нива на преживяемост след индукционна ХТ, последвана от самостоятелно ЛЛ.¹² Добавянето на ХТ към перкутанно ЛЛ показва резултати с достоверна полза за повишаване на преживяемостта в сравнение със самостоятелно ЛЛ (22% намаляване на риска от смърт).^{49, 50} Приложението на биолъчелечение с *cetuximab* води до значително подобрене на локорегионален контрол, преживяемост без прогресия и обща преживяемост в сравнение със самостоятелно ЛЛ.^{12, 51} Не са налични резултати от рандомизирани контролирани проучвания за сравняване на неoadювантна ХТ, последвана от едновременно ЛХЛ срещу самостоятелно ЛХЛ. Ускорено ЛЛ или хиперфракционирано ЛЛ с увеличаване на общата доза води до подобрене на локорегионален контрол в сравнение със самостоятелно конвенционално фракционирано ЛЛ. Самостоятелното дефинитивно ЛЛ при локално авансирал супраглотичен КА води до намаляване на преживяемостта в сравнение с оперативно лечение и самостоятелно следоперативно ЛЛ.^{12, 52} Органосъхраняваща операция при напреднал КА може да бъде възможна само при пациенти без хрущялна инвазия. Липсват доказателства в подкрепа на органосъхраняващ подход при пациенти с Т4-тумори с хрущялна инвазия и при тези с разпространение в меки тъкани.^{12, 53} Пациенти с Т4-тумори с разпространение през хрущяла в меки тъкани може да бъдат лекувани най-добре чрез тотална ларингектомия с постоперативно ЛЛ. Окултни нодални метастази могат да присъстват в 19-40% от пациентите с локално авансирал КА (глотичен или супраглотичен) и cN0 шия.^{12, 54, 55}

Метастазите могат да бъдат двустранни в 27% от пациентите.¹² Окултната болест е най-честа в шийни лимфни нива II, III и IV, докато честотата на нодални метастази в нива I и V е ниска (7-14%).^{55, 56} Едно малко рандомизирано клинично проучване отчита, че няма значима разлика в общата преживяемост или процента на рецидиви на шията след модифицирана радикална или селективна шийна дисекция при пациенти с cN0-болест.^{12, 56} Профилактично АЛ е ефективно за пациенти с cN0 и туморният контрол е съпоставим с този, съобщаван в хирургичната серия.^{12, 57} Включването и на двете шийни половини при АЛ в таргетния обем води до намаляването на честота на последващи контралатерални метастази до 1.5%.¹² При пациенти с клинично позитивна шия честотата на метастази в нива I и V остава ниска (2-6%), а нива II, III и IV са най-често ангажирани; честотата на контралатерални метастази е 37-40%.^{12, 21, 29, 39} Няма клинични проучвания, сравняващи селективна с модифицирана радикална шийна дисекция при нодално позитивни шии при ларингеален карцином. Не са идентифицирани рандомизирани клинични проучвания, сравняващи хирургия с АЛ (или АХЛ) за пациенти с КЛ и клинично нодално позитивна шия. Размерът на възела прогнозира отговора към АЛ. При пациенти с КЛ е възможно да бъде лекуван единичен лимфен възел < 3 cm чрез АЛ, а шийна дисекция да се запази за пациенти без пълен клиничен отговор четири до шест седмици след окончателно АЛ.⁵⁸ Пациенти с N2- и N3-болест е по-добре да бъдат лекувани чрез комбинация от хирургия и АХЛ (или АЛ в случаи, които не толерират ХТ), отколкото чрез една модалност.

Хирургични техники при карцином на фаринкс (КФ). Оперативното лечение на КФ не винаги е възможно, особено когато се касае за назофаринкс, който в почти половината от случаите се представя с регионални, а често и с далечни метастази. За разлика от него, карциноми на орофаринкс и хипофаринкс в ранни клинични стадии, до

известна степен и в по-напреднали стадии, могат да бъдат подложени на оперативно лечение. Хипофаринксът се разполага от горен борд на подезична кост до долен ръб на крикоиден хрущял и по същество представлява мускулна тръба, простираща се от орофаринкса до входа на хранопровода. Пациентите с резектабилна болест се разделят на две групи, базирани на индикираните хирургични възможности: (1) ранен хипофарингеален карцином (повечето T1, N0; селектирани T2, N0) подходящи за ларинкс-съхраняваща хирургия; (2) авансирал резектабилен карцином (T1, N+; T2-4a и N_{всско}), изискващ и подходящ за фарингектомия с тотална ларингектомия.⁶

Частична ларингофарингектомия. Това е процедура, съхраняваща ларинкс, която може да се прилага при начални T1-T2-карциноми на крушовидния рецесус, само ако туморът включва предимно медиалната му стена и има > 1.5 cm чиста зона от върха на рецесуса.³

Комбинирана супрахиоидна и латерална фарингектомия (латерална фарингектомия). Може да бъде разглеждана за начални T1-T2-карциноми на задна крикофарингеална стена; включва отстраняване на странична една трета от крикоидния хрущял.³

Тотална ларингектомия с частична фарингектомия. Процедурата е необходима и задължителна за повечето посткрикоидни първични локализации, напреднали хипофарингеални карциноми, рецидиви или при неуспех след предварително АЛ или АХЛ.

Езофагектомия. Показана е при разпространение на карцинома в посока към цервикален хранопровод.³

Wookey-процедура. Представява микросъдова пластична форма на резекция и едноетапно първично възстановяване на пириформения резесус и горния езофаг.³

Реконструкция. Включва първично пластично затваряне на дефекта или присаждане на кожа. Рядко е подходяща при свободно затваряне и при наличие на напрежение в ламбата; обикновено изисква регионално ламбо на краче (pectoralis major, trapezius myocutaneous flap, gastric pull-up) или микроваскуларно свободно ламбо.³

Поведение при ранен карцином на хипофаринкс (стадий I и II). Ранният карцином е рядък и е необичайна находка.^{12,66} Не са идентифицирани рандомизирани клинични проучвания, сравняващи резултати след ларингофарингектомия, парциални хирургични процедури или ЛЛ. Органосъхраняваща хирургия със запазване на ларинкс е възможна само при внимателен подбор на случаи и след предварителна хирургична оценка.^{12, 67,68} Локален контрол може да се постигне чрез лечение със самостоятелно първично прекутанно ЛЛ.^{12,69} Добяване на ХТ към ЛЛ повишава значимо резултатите на преживяемост (намаление с 16% на риска от смърт) според данни от мета-анализ.^{12,70} Профилактично лечение на шия при пациенти с ранен хипофарингеален карцином е необходимо и задължително поради висока честота на окултна болест в регионални шийни лимфни възли.^{12,71-73} Окултни лимфни шийни метастази преобладават в лимфни нива II, III и IV и са рядкост в нива I и V.^{12,73} Контралатерални шийни лимфни метастази се откриват в 27-59% от пациенти с селективна шийна дисекция.^{12,73} Не са открити категорични доказателства, сравняващи селективна с модифицирана радикална шийна дисекция при пациенти с cN0-шия. Честотата на шийни рецидиви след елективни селективни шийни процедури при cN0-шия са сравними с по-широка шийна лимфна дисекция.^{12,72} Локалният контрол е по-добър след профилактично двустранно ЛЛ на шия, отколкото след профилактична едностранна шийна дисекция.^{12,74}

Поведение при локално авансирал карцином на хипофаринкс (стадий III и IV). Не са известни рандомизирани контролирани проучвания, сравняващи хирургични резекционни техники или реконструкции. Изборът на резекционна техника зависи от наличие на подготвен експерт в звеното, оценка на локален статус, размер на тумора и място в хипофаринкс. Има някои доказателства за роля на субтотална ларингектомия при добре селектирани пациенти с тумор в крушовидния рецесус.^{12,78} Техниката на възстановяване зависи от обем на тумора, пациента, предпочитания на хирурга и наличие на подготвен екип. Индукционна ХТ (cisplatin/5-FU) с дефинитивно ЛЛ позволява съхранение на ларинкс при пациенти с резектабилни карциноми на хипофаринкс в стадии II-IV, които имат пълен отговор на ХТ.^{12,79} Преживяемостта е сравнима с незабавна едноетапна ларингофарингектомия и постоперативно ЛЛ.⁷⁹ Перкутанно ЛЛ, съчетано с ХТ, подобрява запазването на ларинкс в по-висок процент при пациенти с резектабилни тумори, отколкото самостоятелно ЛЛ^{12,80}, но води и до подобряване на преживяемостта^{12,70}. Приложението на биолъчелечение с cetuximab при локално авансирал хипофарингеален карцином води до достоверно подобрение на локорегионален контрол и преживяемост без прогресия в сравнение със самостоятелно ЛЛ.^{12,81} Липсва рандомизирано контролирано сравнително проучване, сравняващо индукционна ХТ, последвана от самостоятелно ЛЛ, с индукционна ХТ, последвана от едновременно ЛХЛ при отговорили на терапията. Ускорено ЛЛ или хиперфракционирано ЛЛ с увеличение на общите дози води до подобрение на локорегионалния контрол в сравнение със самостоятелно конвенционално фракционирано ЛЛ.

Профилактично е необходимо лечение на шия при пациенти с cN0, тъй като е известна висока честота на окултна нодална болест.^{12,71,73} Окултните нодални метастази са склонни да доминират в нива II, III и IV и са рядкост в нива I и V.⁷³ Окултни контралате-

рални нодални метастази се намират в 27-59%.^{30,73} Локалният контрол е по-добър след профилактично ЛЛ срещу едностранна профилактична шийна лимфна дисекция.⁷² При пациенти с клинично позитивни лимфни възли на шия най-често са ангажирани нива II, III и IV. Ниво I е положително при 12.6% от пациентите и ниво на V – в 9.7-23%.^{12,82} Ниво V е положително само ако са налице позитивни възли в другите нива.^{12,82} При пациенти с малък първичен тумор е възможно да се направи резекция на напреднал метастатичен шиен процес преди дефинитивно ЛЛ на основния тумор, паралелно с постоперативно адювантно ЛЛ на шията, без да се прави компромис с туморния контрол.^{12,83} Хирургията не е сравнена с ЛЛ в рандомизирано контролирано проучване за лечение на нодално позитивна шия. Размърът на възела прогнозира отговора на ЛЛ.^{12,84} Възможно е да бъде проведено лечение на единичен шиен лимфен възел < 3 cm чрез ЛЛ или самостоятелно ЛХЛ.^{12,84} Пациенти с N2- и N3-болест е по-добре да бъдат третирани с комбинация от операция и ЛХЛ (или ЛЛ, когато не могат да понесат ХТ), а не с една или друга самостоятелна модалност. Липсват достатъчно доказателства в подкрепа на селективна шийна дисекция при карцином на хипофаринкса в комбинация с авансирала шийна метастаза.

Хирургични техники при орофарингеален карцином (ОФК). Орофаринксът включва основа на език, валекули, тонзили и тонзиларни ложи (fossa tonsillaris), задна фарингеална стена, долна повърхност на меко небце и увула. Важен момент в диагностиката на ОФК е изследване за налична НРV-инфекция.^{6,85} Терапевтичният избор трябва да се определя от локализация и разпространение, общо състояние, предпочитанията на пациента и наличие на опитен експерт. Обикновено се изисква предварително извършване на трахеотомия.

Трансорален подход. Може да се използва за ограничени по обем тумори (задна фарингеална стена, тумор пред гръбначен стълб, мъжец, меко небце, небни тонзили и перитонзиларни области). Предимство е, че отсъства външен белег, а недостатък е лоша експозиция.

Трансцервикален подход (Visor Flap). Може да се обсъжда и прилага при големи тумори на база на езика или тонзили. Достъпът до орофаринкс е от трансорален разрез на пода на устата, като се запазва долночелюстният интегритет. Недостатък е лошата експозиция и изтръпване на менталната зона.

Мандибулектомия. Показана е за по-големи лезии с разпространение към долна челюст или множествена локализация (комполитна резекция). Достъпът може да бъде страничен или медиален с разрез на устните. Осигурява отлична експозиция, по-лесно затварянето на меките тъкани, но с риск от лоша постоперативна оклузия (захапка).

Мандибулотомия. Методът щади долна челюст. Достъпът може да е страничен или срединен, с разрез на устните и с остеотомия, която се извършва стъпаловидно, на етапи, за да се създадат благоприятни условия за възстановяване, последвано от твърда фиксация. Осигурява отлична експозиция и по-малък риск за захапката.

Странична (латерална) фаринготомия. Може да се прилага при малки тумори на база на езика или задна фарингеална стена. Прониква се във фаринкс между подезичен и горен ларингеални нерви. Експозицията е ограничена, щади се долна челюст, избягва се рязане на устни.

Трансхиоидна фаринготомия. Може да се прилага при малък тумор на база на езика или на задна фарингеална стена, без значително разпространение нагоре или без тон-

зиларно разпространение. Методът навлиза във фаринкс над или през подезична кост, щади долна челюст, избягва разделяне и рязане на долна устна. Валекулата трябва да бъде свободна от тумор, но експозицията нагоре е лоша.

Реконструкция. Първичното затваряне на дефекта (пластика) е най-простият и най-добър функционален резултат (за речта и преглъщането) и е идеален метод за реконструкция, ако затварянето може да се осъществи при липса на напрежение и без да води до значителна стеноза. Трансплантацията на кожа (Split-thickness Skin Grafts) с ламбо от разцепена кожа (една втора дебелина) позволява получаване на добри функционални резултати, не се натрупва тъкан и липсва подутина. Ламбата на краче (педикулирани ламба) осигуряват обем меки тъкани с компромис на говора и гълтателната функция. Трасферът на свободни ламба (тъкани) осигурява меки тъкани с компромис на говор и гълтателна функция. Фибуларното свободно ламбо (или илично) е метод на реконструкция при мандибуларна резекция с > 5 cm загуба от кост.³

Поведение при ранен ОФК (стадий I и II). Не са установени рандомизирани клинични проучвания, сравняващи хирургично с нехирургично лечение. Липсва разлика в локален контрол, петгодишна специфична и петгодишната абсолютна преживяемост, когато се прилага хирургия, със или без ЛЛ, и се сравнява с ЛЛ, със или без шийна дисекция, при карциноми на тонзили или база на език.⁸⁶ Рискът от тежки и фатални усложнения е по-нисък при пациенти, лекувани с първично ЛЛ.⁸⁶ Не са открити доказателства, сравняващи функционалния изход и резултатите след операция или ЛЛ. Няма и ясни доказателства в подкрепа на рутинно използване на ЛХЛ. Ако звеното има възможност, е възможно лечение с комбинация от перкутанно ЛЛ и интерстициална брахитерапия.^{87, 88} Въпреки че честотата на окултни метастази в шийни лимфните

възли е висока (> 50%)^{71,72}, не е известно рандомизирано контролирано доказателство, показващо, че профилактичното лечение на шия подобрява преживяемостта. Окултни метастази преобладават в нива II, III и IV^{72, 30}, въпреки че разпределението варира според анатомичната локализация на тумора. Ако първичната локализация е в основа на езика, 17% от пациентите могат да имат ангажиране на лимфни възли в ниво V и 55% – двустранно шийна лимфна дисиминация.³⁰ Само 3% от пациентите с ранен карцином на тонзили развиват контралатерални нодални метастази след ипсилатерално ЛЛ на първичен тумор и шия.⁸⁹ Не са известни рандомизирани клинични проучвания, сравняващи селективна с модифицирана радикална шийна дисекция при пациенти с cN0 при ОФК, когато такива са идентифицирани. Честотата на шийни рецидиви след селективни шийни процедури при cN0 е сравнима с тези, постигнати от по-широки и екстензивни шийни дисекции.^{72, 90, 91} Лъчелечение и хирургия са еднакво ефективни за профилактично лечение на пациенти с cN0.^{74, 92}

Поведение при локално авансирал ОФК (стадий III и IV). Не съществуват висококачествени рандомизирани клинични проучвания, сравняващи ЛЛ или ЛХЛ с хирургия и постоперативно ЛЛ при пациенти с локално напреднал карцином на главата и шията. Локално поведение и обща преживяемост са сравними при пациенти, лекувани с първично ЛЛ, последвано от дисекция на шия, и тези, които получават първична хирургия, последвана от следоперативно ЛЛ.^{12, 86} Рискът от тежки и фатални усложнения е по-нисък при пациенти, лекувани с първично ЛЛ.^{12, 86} Не са открити доказателства, сравняващи функционалния изход и резултатите при пациенти след операция или ЛЛ. Ако за основна терапевтична модалност се използва перкутанно ЛЛ, едновременното приложение с ХТ води до намаляване с 23% на петгодишния риск от смърт в сравнение с ЛЛ, прилагано самостоятелно.^{12, 95} Приложението на *cetuximab* едновременно с ЛЛ

при напреднал ОФК води до значимо подобрене на резултатите за локорегионален контрол и преживяемост без прогресия в сравнение с самостоятелно ЛЛ.⁸¹ Ускорено ЛЛ или хиперфракционирано ЛЛ с увеличение на общата доза води до подобрене на локорегионалния контрол в сравнение със самостоятелно конвенционално фракционирано ЛЛ. Все още няма рандомизирани клинични проучвания, сравняващи хирургия с ЛЛ (със или без ХТ) в лечение на пациенти с нодално позитивен ОФК. При нодално позитивни участват най-често нива II, III и IV. Ниво V е положително в 6-11% от пациентите.^{82, 96, 97, 98} Нива I и V са ангажирани само ако са налице положителни възли в другите нива.^{82, 95} Понастоящем има недостатъчно доказателства в подкрепа на използването на селективна шийна дисекция при пациенти с ОФК и напреднала нодална болест.⁷⁰ При пациенти с малък първичен тумор е възможно да се направи резекция на напреднал метастатичен шиен процес преди дефинитивно лечение на основния тумор с ЛЛ паралелно с провеждане на постоперативно адювантно ЛЛ на шия, без да се прави компромис с туморния контрол.^{83, 99, 100} Размерът на възела предопределя отговора към ЛЛ и е възможно един възел да се лекува с ЛЛ или самостоятелно ЛХЛ, когато е < 3 cm.^{12, 84} Пациенти с N2- и N3-болест са добре третирани с комбинация от операция и ЛХЛ (или ЛЛ в случаи, в които пациентите не могат да понесат ХТ), а не от една самостоятелна модалност. При пациенти с N2 или N3 ОФК с клинично откриваема резидуална болест след ХТ има доказателства за подобряване общата преживяемост, ако е извършена шийна дисекция.^{12, 101} Не е ясно от настоящите доказателства дали е безопасно да се пропусне извършването на шийна дисекция за пациенти с нодална болест N2 и N3, които имат пълен клиничен отговор на ХТ. След дефинитивно ЛЛ е възможно да се направи дисекция само на нива II-IV и да се пропуснат нива I и V, ако няма клинични или рентгенологични признаци за резидуална болест.^{12, 102} Прилагане-

то на ХТ с *cisplatin* едновременно със следоперативно ЛЛ води до значително подобрене на резултатите от локорегионален контрол^{12, 77} и преживяемост⁷⁷, отколкото с прилагане на самостоятелно ЛЛ, особено при пациенти с екстракапсуларно нодално разпространение и/или положителни хирургически граници.

Тайванско проучване. Поради наличието на органосъхраняващи тенденции през последните години и страх на пациентите от оперативно лечение, което може да доведе до нарушено функционално състояние, оперативното лечение на ЛК и ОФК е оставено на по-заден план. Установено е, че пациенти с карцином на среден и долен етажи на фаринкс (орофаринкс и хипофаринкс) могат да имат по-висок процент на преживяемост, ако първоначалното им лечение включва хирургия. Национално проучване в Тайван¹⁰³ установи, че пет години след поставяне на диагнозат радикалната операция е свързана със значителни предимства за оцеляване сред пациентите с авансирал карцином на оро- и хипофаринкс. Въпреки това, проучването установява, че по-малко от половината от пациентите са подложени на хирургична интервенция. Акцентът върху запазване на органа е довел до намаляване на приложението на операция като лечебен метод, дори там, където е възможно. Едновременното ЛХЛ се е превърнала в стандартен подход при карциноми на глава и шия, които не могат да бъдат оперирани, и се използва самостоятелно дори и когато операцията е възможна. С подобренieto на хирургичните техники, вкл. минимално инвазивни процедури, е необходимо отново да се преоткрийт различните възможности за оперативно лечение като се погледне към общата преживяемост на различни терапевтични групи.

Хирургични техники при карциноми на околоносни кухини и синоназален регион. Освен в случаи, в които са ангажирани максиларни, етмоидални, сфеноидален, фронт-

тален синуси и носна кухина, хирургичният подход може да се счита за приложим и подходящ и в случаи на разпространение на тумора с ангажиране на черепна основа, но абсолютно противопоказано за хирургия е участието на значителен мозъчен паренхим, кавернозен синус, двустранно ангажиране на орбити, оптична хиазма или сънна артерия (относително противопоказание). Орбитална екзантерация е показана, когато има периорбитална костна ерозия или туморът е в рамките на орбиталния апекс (чрез директна костна ерозия, периневрално или периваскуларно разпространение или инфраорбитална фисура, или разширение към назолакрималния канал). Краниотомия (краниофациална резекция) е показана, ако туморът е разположен над ламина криброза или на покрива на етмоидналния лабиринт.³

Трансфациални подходи. Включват ендоскопска ексцизия, латерална ринотомия, медиофациална резекция, лицева транслокация, транспалатинален подход, достъп по *Weber-Fergusson*, подход към инфратемпорална фоса и комбиниран краниофациален подход.³

Краниални подходи. Включват широка фронтална краниотомия, ограничена фронтална краниотомия и субфронтална краниотомия с цел избягване на трансфациален подход.³

Видове хирургични резекции: (1) медиална максилектомия – премахва страничната носна стена и медиална част на горна челюст, може да включва пълна сфеноетмоидектомия; (2) долна максилектомия – премахва долната част на горночелюстния синус под инфраорбиталния нерв; показана е за тумори, включващи максиларния алвеоларен израстък или ограничени лезии на твърдо небце; (3) тотална максилектомия

– отстраняване „анблок“ на цялата горна челюст; показана е за тумори, включващи максиларния антрум; (4) радикална максилектомия – тотална максилектомия с орбитална екзантерация; (5) краниофациална резекция – отстраняване „анблок“ на предна черепна основа (база на черепа), вкл. ламина криброза и етмоидални синуси; може да наложи ексцизия на дурата.³

Ендоскопска резекция на синоназални тумори. Основен метод за резекция на тумори на предна част на основа на черепа е краниофациална резекция. Въпреки това, последните технологични постижения улесняват ендоскопската резекция на злокачествени тумори на латерална носна стена и предна част на база на черепа с голяма безопасност и прецизност. В някои случаи резекцията на тумора може да бъде изцяло ендоскопска, но може да бъде комбинирана с краниотомия, медиофациална резекция и латерална ринотомия.¹¹ Има съобщения, които показват, че пациенти със синоназални злокачествени болести (околоносни кухини, носни ходове, орбитална и периорбитална зона, носна преграда и др.), подложени само на ендоскопска резекция, имат толкова добри резултати, колкото и конвенционалните външни отворени хирургични техники, но с потенциал за по-ниска морбидност и по-кратък болничен престой. Противопоказаня за ендоскопска резекция са тумори, навлизащи и ангажиращи меки тъкани на лицето. Туморите, които са с богата съдова мрежа и са добре васкуларизирани, ще представляват значителен проблем, ако резекцията им и ендоскопска (след ангиография и при възможност след емोलизация). Относителните противопоказания включват разпространения на процеса към орбитален апекс или странично към птеригомаксиларното (птеригопалатиналното пространство) или инфратемпоралната ямка. Малигнена туморна инвазия на кавернозни синуси или сагитален кавернозен синус и мозъчен паренхим е трудно да се отстрани ендоскопски. Докладвани са 85% петгодиш-

на преживяемост без болест след ендоскопска резекция на тумори в синоназален регион, макар че се касае за подобрани пациенти. Окуражаващи резултати с добър локален контрол се отчитат след ендоскопска резекция на обонятелен невробластом. Общата преживяемост на пациенти с аденокарцином след ендоскопска резекция е докладвана при 92% за среден период от време от 30 месеца. Резултатите след ендоскопска резекция на плоскоклетъчен карцином са значително по-лоши. Резултатът зависи от хистологията на първичния тумор, както и от присъствие на вътречерепно разпространение и позитивни хирургични граници. В по-нова голяма серия по-ниският процент на преживяемост корелира с увеличаване на T-стадия. Преживяемостта е най-добра за пациенти, които не са подложени на предходна хирургическа интервенция с непълна резекция.^{11, 107-109}

Хирургични техники при етмоидални карциноми. Тези карциноми се намират обикновено след рутинна етмоидална полипектомия или в хода на назална ендоскопска процедура. За пациенти с голяма резидуална туморна маса препоръчвано поведение е радикална хирургична резекция на остатъчния тумор. Тази процедура налага предна краниофациална резекция, за да се отстрани ламина крибриформис до чисти гранични зони. Пациенти, които са диагностицирани чрез непълна резекция (напр. полипекто-

мия) и не е документирана резидуална болест, трябва да бъдат третирани отново с хирургическа резекция, ако това е възможно. Ако не се намерят други патологични характеристики, тази операция може да се избегне и да има нужда от постоперативно ЛЛ само при пациенти с T1-тумор. Въпреки това, ЛЛ може да бъде приложено като дифинитивно лечение за пациенти, при които пребиопсичните образни изследвания и ендоскопията не показват ангажиране на базата на черепа. Системната терапия трябва да бъде основна част от цялостното лечение на недиференциран синоназален карцином и дребноклетъчен невроендокринен карцином.^{6, 105} Хирургия и ЛЛ се прилагат и за лечение на естезионевробластом; химиотерапия също така трябва да бъде включена в локалното и регионално лечение.¹⁰⁶

Хирургични техники при тумори на максиларен синус. Хирургичната резекция за всички T-стадии (с изключение на T4b, N_{всяко}) последвана от постоперативна терапия, е “крайгълен камък” в поведението при максиларни карциноми. Въпреки това, дифинитивното ЛЛ или едновременното АХЛ са препоръчителни за стадий T4b и N_{всяко}, макар че това е препоръка за пациенти с T3-4a N0. Нови проучвания, при които се прилага модулирано по интензитет ЛЛ, показват, че методът редуцира честотата на усложненията като лъче-индуцираната офталмологична токсичност.¹⁰⁴

A	При авансирал T3-4 ларингеален карцином се препоръчва тотална ларингектомия със/без следоперативно лъчелечение.
C	<ul style="list-style-type: none"> ■ Трансорална лазерна микроларингохирургия се обсъжда за лечение на ранен T1-2-глотисен и супраглотисен карцином на ларинкс. ■ Лъчелечение и трансорална лазерна микрохирургия се препоръчват като основни и съпоставими избори за лечение за T1a-T2a-глотисен карцином.

С

- Вертикална частична ларингеална резекция (без фиксиране на истински гласни гънки и без участие на предна комисура) се препоръчва при ранен глотисен карцином (T1- и някои T2-лезии).
- Супракрикоидна парациална ларингеална резекция се препоръчва при T1-2- и при селектирани T3-карциноми на супраглотис, при които няма ангажирани на хрущялни структури.
- Тотална ларингектомия се препоръчва при всички авансирани ларингеални карциноми с ангажиране на повече от един етаж на ларинкс и ларингеални хрущяли, при които няма показания за органосъхраняваща интервенция.
- При ранен глотисен карцином T1 се препоръчва самостоятелно лъчелечение или минимално инвазивна консервативна хирургия (лазерна микроларингохирургия), или парциална вертикална ларингеална резекция.
- Профилактична шийна дисекция не се препоръчва при ранен глотисен ларингеален карцином.
- При ранен супраглотисен карцином се препоръчва самостоятелно дефинивно лъчелечение или консервативна хирургия (лазерна микроларингохирургия), или парциална хоризонтална ларингеална резекция.
- При ендоскопска лазерна микроларингохирургия или супраглотисна хоризонтална резекция на ларинкс с ранен супраглотисен T1-2 карцином се препоръчва едностранна или двустранна профилактична шийна дисекция на ниво II-III. Ако туморът не е добре латерализиран, препоръчително е шийната дисекция да е двустранна.
- При клинично N0-болест лимфните шийни нива II-IV трябва да се третират профилактично: хирургично (чрез селективна шийна дисекция) или чрез перкутанно лъчелечение. Ако туморът не е добре латерализиран, трябва да бъдат лекувани двете страни на шията.
- При клинично позитивни шийни лимфни възли се препоръчва лечение чрез: (1) модифицирана радикална шийна дисекция с постоперативно едновременно лъчехимиолечение или с лъчетелечение; (2) едновременно лъчехимиолечение, последвано от шийна дисекция, когато има клинични доказателства за остатъчна болест след завършване на лечението (N1-болест); (3) едновременно лъчехимиолечение, последвана от планирана шийна дисекция (N2 и N3-болест).

C

- При ранен субглотисен карцином се препоръчва задължителна тотална ларингектомия.
- При ранен хипофарингеален карцином се препоръчва лечение чрез: (1) дефинитивно едновременно лъчехимиолечение с *cisplatin* и профилактично облъчване на шийни лимфни възли (нива II-IV двустранно); (2) консервативна хирургия и двустранна селективна шийна дисекция (нива II-IV); (3) самостоятелно лъчелечение при пациенти с коморбидност, неподходящи за едновременно лъчехимиолечение или хирургия.
- При резектабилен локално авансирал хипофарингеален карцином се препоръчва хирургична резекция (ларингофарингектомия с подходяща реконструкция) или органосъхраняващ подход.
- При резектабилен локално авансирал хипофарингеален карцином с предпочитание за органосъхраняваща стратегия се обсъжда едновременно лъчехимиолечение с *cisplatin*.
- При резектабилен локално авансирал карцином на хипофаринкс не се препоръчва самостоятелно лъчелечение, освен при коморбидност, изключваща възможността за хирургия или съчетание с химиотерапия.
- При авансирал хипофарингеален карцином и cN0-шия се препоръчва профилактично лечение на шия или чрез селективна лимфна дисекция, или чрез лъчелечение, включвайки нива II-IV двустранно.
- При авансирал хипофарингеален карцином и cN+ шия се препоръчва лечение чрез: (1) модифицирана радикална шийна дисекция с постоперативно едновременно лъчехимиолечение или лъчелечение; (2) химиотерапия, последвана от шийна лимфна дисекция, когато има клинични доказателства за резидуална болест след завършване на лечение (cN1-болест); (3) едновременно лъчехимиолечение, последвано от планирана шийна дисекция (cN2- и cN3-болест); прицелният обем трябва да включва нива II-IV.
- При малък първичен хипофарингеален тумор с локално авансирала нодална болест се препоръчва резекция преди лечението на основния първичен тумор с дефинитивно лъчелечение (със или без химиотерапия) и на шията с адювантно лъчелечение (със или без химиотерапия).
- При начален карцином на орофаринкс се препоръчва лечение чрез: (1) първична хирургична резекция с реконструкция (според случая) и дисекция на шия (селективна дисекция на нива II-IV или на нива II-V при тумор на база на езика); (3) перкутанно лъчелечение, обхващащо зона на първичен тумор и прилежащи шийни лимфни възли (нива II-IV или нива II-V при тумор на база на езика).

C

- При хипофарингеални и орофарингеални карциноми с клинично позитивен шиен лимфен възел, лекувани с първична хирургия, се препоръчва модифицирана радикална шийна дисекция. Ипсилатерална шийна дисекция може да се извърши, ако туморът е добре латерализиран.
- При синоназални тумори се препоръчва първично хирургично лечение, а при необичайни полипи се препоръчва биопсия преди окончателно хирургично лечение.



- Пациенти с ранен карцином на ларинкс, показани за самостоятелно дефинитивно лъчелечение, не са подходящи за провеждане на химиотерапия.
- Пациенти с авансирал T4-карцином, перфорирал ларингеален хрущял, категорично са показани за тотална ларингектомия и последващо дефинитивно лъчелечение.
- Ендоскопска хирургическа резекция на предна част на базата на черепа може да бъде улеснена от двама хирурзи, работещи едновременно, използвайки двете страни на носа.
- За да се осигурят оптимални онкологични резултати, първичният тумор трябва да бъде напълно отстранен и границите да бъдат проверени, ако е необходимо, чрез хистологична преценка, направена чрез замразени срезове (зефрир).
- Важно е да се извърши внимателно и пълно възстановяване на всеки дефект на предна част на базата на черепа или дурата по време на първична оперативна интервенция.
- Лечение на злокачествени тумори в синоназалния регион трябва да се планира внимателно и да се обсъди на онкологичен комитет от мултидисциплинарен екип (оториноларинголози, лицевочелюстни хирурзи, неврохирурзи, рентгенолози, лъчетерапевти, химиотерапевти, патолози и др.) с налична хистология и всички необходими образни изследвания.
- Необходимо е пълно основно оборудване, което трябва да бъде на разположение преди започване на ендоназална резекция при злокачествени тумори в синоназалния регион и базата на черепа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболяемост от рак в България, 2013. Национален раков регистър, том XXIV, 2015
2. Peller M, Katalinic A, Wollenberg B, Teutd IU, Meyer JE. Epidemiology of laryngeal carcinoma in Germany, 1998-2011. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273 (6): 1481-1487
3. Otolaryngology head & neck surgery: clinical reference guide. R. Pasha; 2001; 243-248; 248-259; 261-267
4. Larynx. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A. (eds.) AJCC Cancer Staging Handbook. From the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition. American Joint Committee on cancer, 2010, pp. 81-92
5. Larynx. In: Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. (eds.) TNM Classification of Malignant Tumours. Seventh edition. UICC, 2009, pp. 39-45
6. NCCN Practice Guidelines in Oncology, v.1.2015 - Head and Neck Cancers. National Comprehensive Cancer Network. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/head-and-neck.pdf
7. Johnson JT, Chief Editor: Arlen D Meyers, MD, MBA; Malignant tumors of the larynx. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/848592-overview>
8. Kleinsasser O. Larynx-microscope for early diagnosis and differential-diagnosis for carcinoma of the larynx, pharynx and oral cavity. *Z Laryng Rhinol* 1961; 40: 276-279
9. Laccourreye O, Ishoo E, de Mones E, Garcia D, Kania R, Hans S. Supracricoid hemilaryngopharyngectomy in patients with invasive squamous cell carcinoma of the pyriform sinus. Part I: Technique, complications, and long-term functional outcome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114 (1 Pt 1): 25-34
10. Wen WP, Su ZZ, Zhu XL, Jiang AY, Chai LP, Wang ZF, et al. Supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopexy: A treatment for anterior vocal commissure laryngeal squamous carcinoma. *Head Neck* 2012. [Medline]
11. Roland NJ, Paleri V (eds). Head and Neck Cancer: Multidisciplinary Management Guidelines. 4th edition. London: ENT UK; 2011
12. Scottish Executive Health Department. Scottish Referral Guidelines for Suspected Cancer. Edinburgh: Scottish Executive Health Department, 2002. Available at: www.show.scot.nhs.uk/sehd/mels/hdl2002_45.pdf
13. Dey P, Arnold D, Wight R, MacKenzie K, Kelly C, Wilson J. Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005. Chichester: John Wiley & Sons Ltd
14. Crampette L, Garrel R, Gardiner Q, Maurice N, Mondain M, Makeieff M, et al. Modified subtotal laryngectomy with cricothyroidopexy – long term results in 81 patients. *Head Neck* 1999; 21 (2): 95-103
15. Giovanni A, Guelfucci B, Gras R, Yu P, Zanaret M. Partial frontolateral laryngectomy with epiglottic reconstruction for management of early-stage glottic carcinoma. *Laryngoscope* 2001; 111 (4 Pt 1): 663-668
16. Gowda RV, Henk JM, Mais KL, Sykes AJ, Swindell R, Slevin NJ. Three weeks radiotherapy for T1 glottic cancer: the Christie and Royal Marsden Hospital Experience. *Radiother Oncol* 2003; 68 (2): 105-111
17. Byers R, El-Naggar A, Lee YY, Rao B, Fornage B, Terry NH, et al. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head Neck* 1998; 20 (2): 138-144
18. Yang CY, Andersen PE, Everts EC, Cohen JI. Nodal disease in purely glottic carcinoma: is elective neck treatment worthwhile? *Laryngoscope* 1998; 108 (7): 1006-1008
19. Orus C, Leon X, Vega M, Quer M. Initial treatment of the early stages (I, II) of supraglottic squamous cell carcinoma: partial laryngectomy versus radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257 (9): 512-516

20. Scola B, Fernandez-Vega M, Martinez T, Fernandez-Vega S, Ramirez C. Management of cancer of the supraglottis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124 (2): 195-198
21. Gregor RT, Oei SS, Hilgers FJ, Hart AA, Balm AJ, Keus RB. Management of cervical metastases in supraglottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105 (11): 845-850
22. Jones AS, Fish B, Fenton JE, Husband DJ. The treatment of early laryngeal cancers (T1-T2 No): Surgery or irradiation? *Head Neck* 2004; 26 (2): 127-135
23. Ambrosch P, Kron M, Steiner W. Carbon dioxide laser microsurgery for early supraglottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107 (8): 680-688
24. Motta G, Esposito E, Testa D, Iovine R, Motta S. CO2 laser treatment of supraglottic cancer. *Head Neck* 2004; 26 (5): 442-446
25. Pinilla M, Gonzalez FM, Lopez-Cortijo C, et al. Management of N0 neck in laryngeal carcinoma. Impact on patient's survival. *J Laryngol Otol* 2003;117(1):63-6.
26. Tu GY. Upper neck (level II) dissection for no neck supraglottic carcinoma. *Laryngoscope* 1999; 109 (3): 467-470
27. Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck* 1990; 12 (3): 197-203
28. Redaelli de Zinis LO, Nicolai P, Tomenzoli D, et al. The distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: therapeutic implications. *Head Neck* 2002; 24 (10): 913-920
29. Gallo O, Fini-Storchi I, Napolitano L. Treatment of the contralateral negative neck in supraglottic cancer patients with unilateral node metastases (N1-3). *Head Neck* 2000; 22 (4): 386-392
30. Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg* 1988; 10 (3): 160-167
31. Hicks WL, Jr, Kollmorgen DR, Kuriakose MA, et al. Patterns of nodal metastasis and surgical management of the neck in supraglottic laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121 (1): 57-61
32. Scola B, Fernandez-Vega M, Martinez T, et al. Management of cancer of the supraglottis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124 (2): 195-198
33. Chiu RJ, Myers EN, Johnson JT. Efficacy of routine bilateral neck dissection in the management of supraglottic cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131 (4): 485-488
34. Weber PC, Johnson JT, Myers EN. The impact of bilateral neck dissection on pattern of recurrence and survival in supraglottic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120 (7): 703-706
35. Redaelli de Zinis LO, Nicolai P, Tomenzoli D, et al. The distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: therapeutic implications. *Head Neck* 2002; 24 (10): 913-920
36. Khafif A, Fliss DM, Gil Z, Medina JE. Routine inclusion of level IV in neck dissection for squamous cell carcinoma of the larynx: is it justified? *Head Neck* 2004; 26 (4): 309-312
37. Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck* 1990; 12 (3): 197-203
38. Redaelli de Zinis LO, Nicolai P, Tomenzoli D, et al. The distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: therapeutic implications. *Head Neck* 2002; 24 (10): 913-920
39. Buckley JG, MacLennan K. Cervical node metastases in laryngeal and hypopharyngeal cancer: a prospective analysis of prevalence and distribution. *Head Neck* 2000; 22 (4): 380-385
40. End results of a prospective trial on elective lateral neck dissection vs type III modified radical neck dissection in the management of supraglottic and transglottic carcinomas. Brazilian Head and Neck Cancer Study Group. *Head Neck* 1999; 21 (8): 694-702
41. Chow JM, Levin BC, Krivit JS, Applebaum EL. Radiotherapy or surgery for subclinical cervical node metastases. *Archives of Otolaryngology Head Neck Surg* 1989; 115 (8): 981-984
42. Alpert TE, Morbidini-Gaffney S, Chung CT, et al. Radiotherapy for the clinically negative neck in supraglottic laryngeal cancer. *Cancer J* 2004; 10 (6): 335-338

43. Fletcher GH. Elective irradiation of subclinical disease in cancers of the head and neck. *Cancer* 1972; 29 (6): 1450-1454
44. Harwood AR, Beale FA, Cummings BJ, et al. Management of early supraglottic laryngeal carcinoma by irradiation with surgery in reserve. *Arch Otolaryngol* 1983; 109 (9): 583-585
45. Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, et al. Radiotherapy for squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx: an alternative to surgery. *Head Neck* 1996; 18 (1): 24-35
46. Levendag PC, Hoekstra CJ, Eijkenboom WM, Reichgelt BA, Van Putten WL. Supraglottic larynx cancer, T1-4 N0, treated by radical radiation therapy. Problem of neck relapse. *Acta Oncol* 1988; 27 (3): 253-260
47. Sykes AJ, Slevin NJ, Gupta NK, Brewster AE. 331 cases of clinically node-negative supraglottic carcinoma of the larynx: a study of a modest size fixed field radiotherapy approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46 (5): 1109-1115
48. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324 (24): 1685-1690
49. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000; 355 (9208): 949-955
50. Bourhis J, Amand C, Pignon JP. Update of MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head & Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy: 5505. *J Clin Oncol* 2004; 22 (14S)
51. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354 (6): 567-578
52. Bhalavat RL, Fakhir AR, Mistry RC, Mahantshetty U. Radical radiation vs surgery plus post-operative radiation in advanced (resectable) supraglottic larynx and pyriform sinus cancers: A prospective randomized study. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29 (9): 750-756
53. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091-2098
54. Yang CY, Andersen PE, Everts EC, Cohen JL. Nodal disease in purely glottic carcinoma: is elective neck treatment worthwhile? *Laryngoscope* 1998; 108 (7): 1006-1008
55. End results of a prospective trial on elective lateral neck dissection vs type III modified radical neck dissection in the management of supraglottic and transglottic carcinomas. Brazilian Head and Neck Cancer Study Group. *Head Neck* 1999; 21 (8): 694-702
56. Buckley JG, MacLennan K. Cervical node metastases in laryngeal and hypopharyngeal cancer: a prospective analysis of prevalence and distribution. *Head Neck* 2000; 22 (4): 380-385
57. Alpert TE, Morbidini-Gaffney S, Chung CT, et al. Radiotherapy for the clinically negative neck in supraglottic laryngeal cancer. *Cancer J* 2004; 10 (6): 335-338
58. Chan AW, Ancukiewicz M, Carballo N, et al. The role of postradiotherapy neck dissection in supra-glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50 (2): 367-375
59. Huang DT, Johnson CR, Schmidt-Ullrich R, Grimes M. Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular lymph node extension and/or positive resection margins: a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 (4): 737-742
60. Lundahl RE, Foote RL, Bonner JA, et al. Combined neck dissection and postoperative radiation therapy in the management of the high-risk neck: a matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 (3): 529-5234
61. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (19): 1945-1952
62. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350 (19): 1937-1944

63. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324 (24): 1685-1690
64. Klem Ch, Peck JJ. Vertical partial laryngectomy treatment & management. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/853246-treatment#d17>
65. Kotwall C, Sako K, Raseck MS, et al. Metastatic patient in squamous cell cancer of the head and neck. *Am J Surg* 1987; 154: 439-442
66. Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Hypopharyngeal squamous cell carcinoma – treatment results in 138 consecutively admitted patients. *Acta Oncol* 2000; 39 (4): 529-536
67. Barzan L, Talamini R, Politi D, Minatel E, Gobitti C, Franchin G. Squamous cell carcinoma of the hypopharynx treated with surgery and radiotherapy. *J Laryngol Otol* 2002; 116 (1): 24-28
68. Eckel HE, Staar S, Volling P, Sittel C, Damm M, Jungehuelsing M. Surgical treatment for hypopharynx carcinoma: feasibility, mortality, and results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124 (5): 561-569
69. Hull MC, Morris CG, Tannehill SP, et al. Definitive radiotherapy alone or combined with a planned neck dissection for squamous cell carcinoma of the pharyngeal wall. *Cancer* 2003; 98 (10): 2224-2231
70. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000; 355 (9208): 949-955
71. Byers R, El-Naggar A, Lee YY, et al. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head Neck* 1998; 20 (2): 138-144
72. Byers RM, Clayman GL, McGill D, et al. Selective neck dissections for squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: patterns of regional failure. *Head Neck* 1999; 21 (6): 499-505
73. Buckley JG, MacLennan K. Cervical node metastases in laryngeal and hypopharyngeal cancer: a prospective analysis of prevalence and distribution. *Head Neck* 2000; 22 (4): 380-385
74. Chow JM, Levin BC, Krivit JS, Applebaum EL. Radiotherapy or surgery for subclinical cervical node metastases. *Archives of Otolaryngology Head Neck Surg* 1989; 115 (8): 981-984
75. Byers RM. Modified neck dissection. A study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg* 1985; 150 (4): 414-421
76. Huang DT, Johnson CR, Schmidt-Ullrich R, Grimes M. Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular lymph node extension and/or positive resection margins: a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 (4): 737-742
77. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (19): 1945-1952
78. Shenoy AM, Sridharan S, Srihariprasad AV, et al. Near-total laryngectomy in advanced cancers of the larynx and pyriform sinus: a comparative study of morbidity and functional and oncological outcomes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111 (1): 50-56
79. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88 (13): 890-899
80. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091-2098
81. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354 (6): 567-578
82. Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck* 1990; 12 (3): 197-203
83. Reddy AN, Eisele DW, Forastiere AA, et al. Neck dissection followed by radiotherapy or chemoradiotherapy for small primary oropharynx carcinoma with cervical metastasis. *Laryngoscope* 2005; 115 (7): 1196-1200

84. Varghese C, Sankaranarayanan R, Nair B, Nair MK. Predictors of neck node control in radically irradiated squamous cell carcinoma of the oropharynx and laryngopharynx. *Head Neck* 1993; 15 (2): 105-108
85. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and-unrelated oral squamous cell carcinomas in United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 612-619
86. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: surgery, radiation therapy, or both. *Cancer* 2002; 94 (11): 2967-2980
87. Mazeron JJ, Crook J, Martin M, Peynegre R, Pierquin B. Iridium 192 implantation of squamous cell carcinomas of the oropharynx. *Am J Otolaryngol* 1989; 10 (5): 317-321
88. Pernot M, Hoffstetter S, Peiffert D, et al. Role of interstitial brachytherapy in oral and oropharyngeal carcinoma: reflection of a series of 1344 patients treated at the time of initial presentation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 115 (6): 519-526
89. Jackson SM, Hay JH, Flores AD, et al. Cancer of the tonsil: the results of ipsilateral radiation treatment. *Radiother Oncol* 1999; 51 (2): 123-128
90. Byers RM. Modified neck dissection. A study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg* 1985; 150 (4): 414-421
91. Ambrosch P, Kron M, Pradier O, Steiner W. Efficacy of selective neck dissection: a review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124 (2): 180-187
92. Layland MK, Sessions DG, Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *Laryngoscope* 2005; 115 (4): 629-639
93. Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R. Failure in the neck following multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg* 1984; 6: 724-729
94. Lundahl RE, Foote RL, Bonner JA, et al. Combined neck dissection and postoperative radiation therapy in the management of the high-risk neck: a matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 (3): 529-534
95. Barzan L, Talamini R. Analysis of prognostic factors for recurrence after neck dissection. *Archives of Otolaryngology Head Neck Surg* 1299; 122 (12): 1299-1302
96. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1990; 66 (1): 109-113
97. Cole I, Hughes L. The relationship of cervical lymph node metastases to primary sites of carcinoma of the upper aerodigestive tract: a pathological study. *Aust NZ J Surg* 1997; 67 (12): 860-865
98. Davidson BJ, Kulkarny V, Delacure MD, Shah JP. Posterior triangle metastases of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1993; 166 (4): 395-398
99. Byers RM, Clayman GL, Guillaumondequi OM, Peters LJ, Goepfert H. Resection of advanced cervical metastasis prior to definitive radiotherapy for primary squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Head Neck* 1992; 14 (2): 133-138
100. Verschuur HP, Keus RB, Hilgers FJ, Balm AJ, Gregor RT. Preservation of function by radiotherapy of small primary carcinomas preceded by neck dissection for extensivenodal metastases of the head and neck. *Head Neck* 1996; 18 (3): 277-282
101. Clayman GL, Johnson CJ, 2nd, Morrison W, et al. The role of neck dissection after chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer with advanced nodal disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127 (2): 135-139
102. Doweck I, Robbins KT, Mendenhall WM, et al. Neck level-specific nodal metastases in oropharyngeal cancer: Is there a role for selective neck dissection after definitive radiation therapy? *Head Neck* 2003; 25 (11): 960-967
103. Cheng CT, Terng SD, Lin CY, et al. Primary surgery for advanced oropharyngeal and hypopharyngeal cancers: A nationwide study in Taiwan. 2015 European Cancer Congress. Abstract # 2804

104. Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, et al. Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. *Cancer* 2001; 92: 3012-3029
105. Al-Mamgani A, van Rooij, P, Mehilal R, et al. Combined-modality treatment improved outcome in sinonasal undifferentiated carcinoma: single-institutional experience of 21 patients and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 36: 584-588
106. Diaz EM, Johnigan RH, Pero C, et al. Olfactory neuroblastoma: the 22-year experience at one comprehensive cancer center. *Head Neck* 2005; 27: 138-149
107. Snyderman CH, Carrau RL, Kassam AB, Zonation A, Prevedello D, Gardner P, Mintz A. Endoscopic skull base surgery: principles of endonasal oncological surgery. *J Surg Oncol* 2008; 97: 658-664
108. Lund V, Howard DJ, Wei WI. Endoscopic resection of malignant tumors of the nose and sinuses. *Am J Rhinol* 2007; 21: 89-94
109. Nicolai P, Battaglia P, Bignami M, et al. Endoscopic surgery for malignant tumors of the sinonasal tract and adjacent skull base: a 10-year experience. *Am J Rhinol* 2008; 22: 308-316

4.2.2. Шийна лимфна дисекция при cN0 и cN+

Юлиян Рангачев

Повечето злокачествени болести в областта на шия са от метастази (приблизително 85%), като първични карциноми са по-редки (приблизително 15%) – тумори на слюнчени жлези, щитовидна жлеза или лимфоми. Двустранното ангажиране на регионални лимфни възли е свързано с първична локализация в областта на основа на език, супраглотис, вентралната част на език и меко небце.¹ Наличието на шийна метастаза намалява с 50% преживяемостта и честотата на това разпространение е над 20% за повечето плоскоклетъчни карциноми. Наличието на екстракапсулно разпространение допълнително снижава наполовина шансовете за излекуване. Фактори за предсказване на шийни метастази са първично огнище, първоначален размер на тумора, степен на диференциация (G), наличие на периневрална и периваскуларна инвазия, възпалителна реакция и ДНК-туморно съдържание (плоидията).² Важна стъпка е предположението, търсенето и установяването на първичния процес.¹

Видове шийна дисекция. В областта на глава и шия се намират приблизително около 300 лимфни възли, представляващи около 30% от общо около 800 лимфни възли в човешкото тяло. При описване на топографска анатомия на шия се използват шест нива на лимфен дренаж (лимфни възли)^{3,4}: ниво IA – субментални, ниво IB – субмандибуларни, ниво IIA – горни югуларни пред XI черепномозъчен нерв, ниво IIB – горни югуларни зад XI черепномозъчен нерв, ниво III – средни югуларни, ниво V – долни югуларни, ниво V – лимфни възли от заден шийен триъгълник, разделящи се на ниво VA – под хоризонталната линия, минаваща по долен ръб на крикоидния хрущял, и ниво VB – над тази линия, ниво VI – лимфни възли в преден или централен компартмент

на шия. Шийната дисекция има за цел да отстрани лимфните възли заедно с явни, клинично проявени или окултни метастази, но често при нея се отстраняват и нелимфни структури. Според обема на отстранените лимфни нива и нелимфни структури шийните дисекции се делят на^{5,6}: (1) радикална шийна дисекция – отстраняват се всички ипсилатерални лимфни възли от нива I-V, заедно XI черепномозъчен нерв, вътрешна югуларната вена и стерноклейдомостоидален мускул; (2) модифицирана радикална шийна дисекция – също като радикалната, но със съхранение на някои нелимфни структури (запазва се *m. sternocleidomastoides* и/или XI черепномозъчен нерв, *n. accessorius* и/или вътрешна югуларна вена), поради което понякога се нарича и *функционална шийна дисекция*; (3) селективна шийна дисекция (супрамохионидна, латерална, постеролатерална, предна, медиастенална) – една или повече от лимфната групи, които обикновено се отстраняват при радикална шийна дисекция, се запазват, като отстранените групи се основават на моделите на метастазирание, предвиждани за всяка локализация, т.е. отстраняват се само лимфни възли с най-висок риск; (4) разширена шийна дисекция – включва обема на радикалната шийна дисекция, като се отстраняват и допълнителни групи или нелимфни структури.

Поведение при клинично нодално негативна шия (N0). Все още има спор за поведението при клинично негативна шия (N0), което е между наблюдение, елективно лечение с шийна дисекция или лъчелечение (ЛЛ). Наблюдение може да се прилага, ако рискът от окултни метастази е < 15-25%. Елективна шийна дисекция обикновено е показана, ако рискът от регионални шийни метастази е > 15-25% (например супраглотис, база на език, тонзили, орален език и карцином в авансирал стадий). Обикновено модифицирана радикална шийна дисекция на селектирани групи лимфни възли осигурява значително намаление на морбидността с адекватна ексцизия, а хистологичният

препарат позволява да се направи оценка за наличие на позитивни лимфни възли и евентуално екстракапсулно разпространение (необходимост от адювантна терапия). Може да се обсъжда приложение на ЛЛ, за да се ирадикира окултна шийна метастаза, ако рискът от регионални метастази е > 15-25%, особено ако първичното огнище е облъчвано.¹ Клиничните и рентгенологични изследвания не са в състояние да откриват микрометастази в лимфни възли.

Няколко големи ретроспективни клинични проучвания докладват резултати за честота на метастази, намерени при хистологично изследване на шия след радикални шийни дисекциите при клинично нодално негативна шия (N0).⁷⁻¹⁰ Лимфният статус след планова операция при всички T-стадии са били съответно: устна кухина – > 20% метастази, глотис – 0-15%, супраглотис – 8-30%, орофаринкс – > 50%, хипофаринкс – > 50%. Рискът от окултни метастази може да се използва за насочване на клиницистите, когато се взема решение за профилактично хирургично лечение на шия. Не е докладвано рандомизирано клинично доказателство, което да определя прага на риск, изискващ профилактично третиране на шия. Едно компютър-асистирано проучване за анализ при взимане на решение с данни от ретроспективна серия предлага, че се налага профилактично лечение на шия, ако рискът от окултни шийни метастази е над 20%.¹¹ Не са установени адекватни рандомизирани клинични поручавия, сравняващи профилактично лечение на N0-шия с наблюдение и терапевтична дисекция на шия при рецидив. Налице са доказателства от ретроспективни проучвания, които предполагат, че при пациенти, неподложени на профилактична терапия, често имат по-нисък процент оцеляване след рецидив на болестта.¹²⁻¹⁸ Правилно планирана селективна шийна дисекция, извършена при пациенти с клинично нодално негативен карцином на горния аеродигестивен тракт, може да доведе до еквивалентен локорегионален контрол

чрез модифицирана радикална шийна дисекция.^{9, 12, 19-25} Голяма ретроспективна серия, сравняваща елективна шийна дисекция и профилактично ЛЛ на шия при карцином на устна кухина, орофарингеален карцином и карцином на ларинкс, отчита, че няма значима разлика в локалния контрол за период от пет години. При пациенти с карцином на хипофаринкс локалният контрол е значително по-добър с ЛЛ в сравнение със хирургия.²⁶

Поведение при клинично нодално позитивна (N+) шия. При наличие на регионална лимфна шийна метастаза в начален клиничен стадий (N1) се обсъжда резекция на първичния тумор с шийна дисекция (за предпочитане „анблок“, ако е възможно). Обсъжда се адювантно ЛЛ (на първичен тумор и шия) при екстракапсуларно разпространение или авнасирала първична локализация в сравнение с първично ЛЛ на с обща огнищна доза (ООД) до 65-70 Gy (особено ако първичната локализация е облъчвана) с планирана или спасителна шийна дисекция. Шийна метастаза в късен клиничен стадий (N2-N3) подлежи на мултимодална терапия с шийна дисекция и постоперативно ЛЛ.¹ Фиксираните метастатични лимфни възли (неоперабилни) показват прирастване към шийни прешлени, към брахиален прексус, магистрални съдове, мастоиден израстък или други структури, които са неподвижни. Нерезектабилни обикновено се считат метастази, прораснали към брахиален плексус, под на шия или участие на гръбначен стълб (участие на каротидната артерия се счита за относително противопоказание). Мултимодалната терапия се предлага обичайно като инициращо ЛЛ и химиотерапия (ХТ) с надежда за „освобождаване“ на тумора, за да се създаде възможност за резекция. В случаи на двустранни положителни метастатични лимфни възли (N2c) терапията обикновено се състои от екзизия на първичното огнище, двустранна шийна дисекция с адювантно ЛЛ. Прилага се основно модифицирана радикална шийна дисекция

(запазване на вътрешна югуларна вена и/или XI черепномозъчен нерв), но като трябва да се опита първо върху по-малко ангажираната шийна страна, преди да се започне работа върху по-ангажираната. Ако не може да се запази вътрешната югуларна вена, трябва да обсъди поэтапно опериране на двете шийни половини през 3-4 седмици, за да се даде възможност за дилатиране на вътречерепната венозна мрежа и избегване на повишено вътречерепно налягане.¹

Не са открити рандомизирани контролирани доказателства, ясно определящи най-добрия начин за лечение на клинично нодално позитивна шия. Ако участващите възли са фиксирани и неоперабилни, ЛЛ или ХТ могат да бъде единствена терапевтична опция. Рискът от окутални метастази в други, очевидно невключени нива, е висока и се налага профилактичното им лечение.^{27, 28} Около 3% от пациентите, подложени на радикална шийна дисекция, са с положителни възли на ниво V, като най-голямото разпространение е при хипофарингеален и орофарингеален тумори (7% и 6%), а най-ниско е при орален (1%) и ларингеален (2%) карцином.²⁹ Големи ретроспективни серии докладват риска от нодално участие на контралатерална шийна половина за всяка туморна подлокализация.^{30, 31} Модифицирана радикална и радикална шийна дисекция дават еквивалентни резултати за контрол на шия, когато се извършват при подходящо селектирани случаи.^{24, 32-37} При подобрени пациенти без локално авансирала шийна болест подходяща селективна шийна дисекция в комбинация с постоперативно ЛЛ може да доведе до контролни норми за шия, еквивалентни на тези, постигнати от повечето радикални шийни дисекции.^{38, 39} Понастоящем не са налице достатъчно доказателства, за да се препоръча този подход. Ретроспективните данни показват, че е налице повишен риск от локален рецидив след шийна дисекция, ако всеки един възел е по-голяма от 3 cm (N2) или има два или повече позитивни лимфни възела.⁴⁰ Следоперативните

ЛЛ или ХТ намалява риска от рецидиви при тези обстоятелства. Размерът и фиксираността на лимфния възел предопределят степента на отговор и локалния контрол при използване на ЛЛ като самостоятелна модалност.⁴¹⁻⁴³ Честотата на пълен отговор е много по-висока при възли, по-малки от 3 cm, и данните за локалния контрол след самостоятелно ЛЛ са най-добри при възли, по-малки от 2 cm в диаметър.^{43, 44} При клинично N2- или N3-болест е налице слаба корелация между клиничен и патологичен отговор след едновременно лъчехимиолечение (ЛХЛ).⁴⁵ Няма клиничен параметър, който точно да прогнозира патологичен пълен отговор след ЛХЛ при N2-3-болест.⁴⁶ Дори ако клинично и рентгенологично е постигнат пълен отговор след ХТ, повече от 30% от пациентите с N2 и N3 имат патологични доказателства за резидуална шийна болест от шийни дисекции.^{45, 47, 48} При N2-3-болест без пълен клиничен отговор от ЛХЛ шийната дисекция подобрява локорегионалния контрол, шийната прогресия, преживяемостта без прогресия и общата преживяемост в сравнение само с наблюдение.^{49, 50} Модифицирана радикална шийна дисекция след ЛХЛ, независимо от отговора към лечението, предоставя предимства за преживяемост без болест и за обща преживяемост при N2- и N3-, но не и при N1-болест.⁴⁴ Вероятността за успешно спасително лечение на шиен рецидив след ЛЛ е нисък.⁵¹ При пациенти с малък първичен тумор е възможно да се направи резекция на напреднал метастатичен шиен процес преди дефинитивно ЛЛ на основния тумор, паралелно с постоперативно адювантно ЛЛ на шия, без да се прави компромис с туморния контрол.^{52, 53}

Поведението към шията при малигнени болести в синоназален регион изисква специално внимание. Доказателствата за поведение все още са ограничени, но при случаи с естезионевробластом много автори докладват полезни ефекти от елективна шийна дисекция при Kadish стадий В и С.⁵⁴

Противопоказания за шийни дисекции. Общи противопоказания за хирургични интервенции включват твърде голям хирургически риск поради сърдечна или друга болест и случаи, при които състоянието на пациентът не може да бъде оптимизирано предоперативно.² Противопоказания за разширена шийна дисекция включват невъзможност за контрол на първичния тумор или отдалечени метастази, голяма туморна маса, фиксирана за шия, ангажирайки дълбока шийна фасция, туморна формация в

надключичен триъгълник, както и неспособност на хирурга да премахне напълно всички туморни маси от шия, включително в областта на база на череп, дълбока шийна (превертебрална) фасция, каротидна артерия, дълбоки мускули, *n. phrenicus* и брахиален плексус. Противопоказания за селективна шийна дисекция са N2-3-локални метастази, рецидив или предходно ЛЛ, участие на *n. accessorius* и малигнен меланом с клинично положителни лимфни възли.²

В	За контрол на регионална cN0-болест при карцином на устна кухина и ларинкс с еднаква ефективност се препоръчва селективна и модифицирана радикална шийна дисекция.
С	<ul style="list-style-type: none"> ■ За контрол на регионална cN0-болест при всички други първични локализации с еднаква ефективност се препоръчва селективна и модифицирана радикална шийна дисекция. ■ При висок риск за окулни метастази, включително и контралатерални, с еднаква ефективност се препоръчва селективна шийна дисекция и елективно шийно лъчелечение. ■ При cN0-шия с риск за окулни лимфни метастази над 20% се препоръчва профилактично лечение чрез шийна дисекция (селективна или модифицирана радикална) или лъчелечение. ■ При cN0-шия с риск за окулни лимфни метастази над 15-20% се препоръчва профилактична елективна шийна дисекция. ■ Препоръчва се лечението на първичния тумор да определя поведението към шийния лимфен басейн. ■ Препоръчва се cN1-шия да се лекуват с подходяща шийна дисекция или с дефинитивно лъчелечение (със или без химиотерапия). ■ При cN1-шия и пълен клиничен отговор от дефинитивно лъчелечение се препоръчва наблюдение без допълнителна хирургична интервенция. ■ След шийна дисекция за cN1-шия се препоръчва обсъждане на адвантно лъчелечение за пациенти с по-висок риск от локорегионален рецидив.

C

- При cN2- или cN3-шия се препоръчва лечение чрез радикална шийна дисекция, последвана от лъчелечение, или дефинитивно лъчелечение, последвано от радикална шийна дисекция.
- При пациенти, при които първичният тумор е малък и нодалната болест е операбилна, шийна дисекция може да се извърши преди дефинитивното лъчелечение на първичния тумор и шията (със или без химиотерапия).
- В случаи, в които е предвидено редовно наблюдението при пациенти с cN0-шия, то трябва да бъде допълнено с редовен ехографски контрол на шия, за да се осигури ранно откриване на метастаза.



Въпреки че шийната дисекция при малигнени тумори на глава и шия е сравнително стандартна хирургична процедура и може да бъде извършена и от други хирургически специалности, се препоръчва тя да се осъществи в лечебно заведение, специализирано в лечение на онкологични болести в областта на глава и шия, разполагащо с опитни екипи (онкологични оториноларинголози, лицевочелюстни хирурзи и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Otolaryngology head & neck surgery: clinical reference guide. R. Pasha; 2001; 233-239; 243-248; 248-259; 261-267
2. Chaturvedi P, et al. Neck, cervical metastases, surgery, treatment end management. Medscape; 2014; Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/849611-overview#a11>
3. Scottish Executive Health Department. Scottish Referral Guidelines for Suspected Cancer. Edinburgh: Scottish Executive Health Department; 2002. Available at: www.show.scot.nhs.uk/sehd/mels/hdl2002_45.pdf
4. Chao CKS. Practical essentials of intensity modulated radiation therapy. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005
5. De Boer MF, Van den Borne B, Pruyn JF, Ryckman RM, Volovics L, Knegt PP, et al. Psychosocial and physical correlates of survival and recurrence in patients with head and neck carcinoma: results of a 6-year longitudinal study. *Cancer* 1998; 83 (12): 2567-2579
6. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128 (7): 751-758
7. Byers R, El-Naggar A, Lee YY, et al. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head Neck* 1998; 20 (2): 138-144
8. Coatesworth AP, MacLennan K. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck. *Head Neck* 2002; 24 (3): 258-261

9. Spiro RH, Morgan GJ, Strong EW, Shah JP. Supraomohyoid neck dissection. *Am J Surg* 1996; 172 (6): 650-653
10. Kligerman J, Lima R, Soares J, et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *Am J Surg* 1994; 168 (5): 391-394
11. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120 (7): 699-702
12. McGuirt WF, Jr., Johnson JT, Myers EN, Rothfield R, Wagner R. Floor of mouth carcinoma. The management of the clinically negative neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121 (3): 278-282
13. Fakhri AR, Rao R, Borges A, Patel A. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 1989; 158 (4): 309-313
14. van den Brekel MW, Castelijns JA, Snow GB. Diagnostic evaluation of the neck. *Otolaryngol Clin North Am* 1998; 31 (4): 601-620
15. Ho CM, Lam KH, Wei WI, Lau WF. Treatment of neck nodes in oral cancer. *Surg Oncol* 1992; 1 (1): 73-78
16. Lydiatt DD, Robbins KT, Byers RM, Wolf PF. Treatment of stage I and II oral tongue cancer. *Head Neck* 1993; 15 (4): 308-312
17. Grandi C, Mingardo M, Guzzo M, et al. Salvage surgery of cervical recurrences after neck dissection or radiotherapy. *Head Neck* 1993; 15 (4): 292-295
18. Vandembrouck C, Sancho-Garnier H, Chassagne D, et al. Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity: results of a randomized clinical trial. *Head Neck Surg* 1995; 121 (3): 278-282
19. Johnson JT. Carcinoma of the larynx: selective approach to the management of cervical lymphatics. *Ear, Nose, & Throat J* 1994; 73 (5): 303-305
20. Manni JJ, van den Hoogen FJ. Supraomohyoid neck dissection with frozen section biopsy as a staging procedure in the clinically node-negative neck in carcinoma of the oral cavity. *Am J Surg* 1991; 162 (4): 373-376
21. Leon X, Quer M, Orus C, Sancho FJ, Bague S, Burgues J. Selective dissection of levels II-III with intraoperative control of the upper and middle jugular nodes: a therapeutic option for the N0 neck. *Head Neck* 2001; 23 (6): 441-446
22. Byers RM. Modified neck dissection. A study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg* 1985; 150 (4): 414-421
23. Bocca E, Pignataro O, Oldini C, Cappa C. Functional neck dissection: an evaluation and review of 843 cases. *Laryngoscope* 1984; 94 (7): 942-945
24. Molinari R, Cantu G, Chiesa F, Grandi C. Retrospective comparison of conservative and radical neck dissection in laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980; 89 (6 Pt1): 578-581
25. Spiro RH, Gallo O, Shah JP. Selective jugular node dissection in patients with squamous carcinoma of the larynx or pharynx. *Am J Surg* 1993; 166 (4): 399-402
26. Chow JM, Levin BC, Krivit JS, Applebaum EL. Radiotherapy or surgery for subclinical cervical node metastases. *Archives of Otolaryngology Head Neck Surg* 1989; 115 (8): 981-984
27. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1990; 66 (1): 109-113
28. Bier J. Radical neck dissection versus conservative neck dissection for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Recent Results Cancer Res* 1994; 134: 57-62
29. Davidson BJ, Kulkarny V, Delacure MD, Shah JP. Posterior triangle metastases of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1993; 166 (4): 395-398
30. Gregor RT, Oei SS, Hilgers FJ, et al. Management of cervical metastases in supraglottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105 (11): 845-850
31. Barkley HT, Jr., Fletcher GH, Jesse RH, Lindberg RD. Management of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa, base of tongue, supraglottic larynx, and hypopharynx. *Am J Surg* 1972; 124 (4): 462-467

32. Jesse RH, Ballantyne AJ, Larson D. Radical or modified neck dissection: a therapeutic dilemma. *Am J Surg* 1978; 136 (4): 516-519
33. Lingeman RE, Helmus C, Stephens R, Ulm J. Neckdissection: radical or conservative. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977; 86 (6 Pt 1): 737-744
34. Brandenburg JH, Lee CY. The eleventh nerve in radical neck surgery. *Laryngoscope* 1981; 91 (11): 1851-1859
35. Andersen PE, Shah JP, Cambronero E, Spiro RH. The role of comprehensive neck dissection with preservation of the spinal accessory nerve in the clinically positive neck. *Am J Surg* 1994; 168 (5): 499-502
36. Bocca E, Pignataro O. A conservation technique in radical neck dissection. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1967; 76 (5): 975-987
37. Chu W, Strawitz JG. Results in suprahyoid, modified radical, and standard radical neck dissections for metastatic squamous cell carcinoma: recurrence and survival. *Am J Surg* 1978; 136 (4): 512-515
38. Chepeha DB, Hoff PT, Taylor RJ, et al. Selective neck dissection for the treatment of neck metastasis from squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2002; 112 (3): 434-438
39. Andersen PE, Warren F, Spiro J, et al. Results of selective neck dissection in management of the node-positive neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128 (10): 1180-1184
40. Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R. Failure in the neck following multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg* 1984; 6: 724-729
41. Varghese C, Sankaranarayanan R, Nair B, Nair MK. Predictors of neck node control in radically irradiated squamous cell carcinoma of the oropharynx and laryngopharynx. *Head Neck* 1993; 15 (2): 105-108
42. Bataini JP, Bernier J, Asselain B, et al. Primary radiotherapy of squamous cell carcinoma of the oropharynx and pharyngolarynx: tentative multivariate modelling system to predict the radiocurability of neck nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14 (4): 635-642
43. Mendenhall WM, Million RR, Bova FJ. Analysis of timedose factors in clinically positive neck nodes treated with irradiation alone in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10 (5): 639-643
44. Chan AW, Ancukiewicz M, Carballo N, Montgomery W, Wang CC. The role of postradiotherapy neck dissection in supraglottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50 (2): 367-375
45. Brizel DM, Prosnitz RG, Hunter S, et al. Necessity for adjuvant neck dissection in setting of concurrent chemoradiation for advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58 (5): 1418-1423
46. McHam SA, Adelstein DJ, Rybicki LA, et al. Who merits a neck dissection after definitive chemoradiotherapy for N2-N3 squamous cell head and neck cancer? *Head Neck* 2003; 25 (10): 791-798
47. Frank DK, Hu KS, Culliney BE, Persky MS, et al. Planned neck dissection after concomitant radiochemotherapy for advanced head and neck cancer. *Laryngoscope* 2005; 115 (6): 1015-1020
48. Wang SJ, Wang MB, Yip H, Calcaterra TC. Combined radiotherapy with planned neck dissection for small head and neck cancers with advanced cervical metastases. *Laryngoscope* 2000; 110 (11): 1794-1797
49. Argiris A, Stenson KM, Brockstein BE, et al. Neck dissection in the combined-modality therapy of patients with locoregionally advanced head and neck cancer. *Head Neck* 2004; 26 (5): 447-455
50. Clayman GL, Johnson CJ, 2nd, Morrison W, Ginsberg L, Lippman SM. The role of neck dissection after chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer with advanced nodal disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127 (2): 135-139
51. Mabanta SR, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ. Salvage treatment for neck recurrence after irradiation alone for head and neck squamous cell carcinoma with clinically positive neck nodes. *Head Neck* 1999; 21 (7): 591-594
52. Byers RM, Clayman GL, Guillaumondequi OM, Peters LJ, Goepfert H. Resection of advanced cervical metastasis prior to definitive radiotherapy for primary squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Head Neck* 1992; 14 (2): 133-138

53. Reddy AN, Eisele DW, Forastiere AA, Lee DJ, Westra WH, Califano JA. Neck dissection followed by radiotherapy or chemoradiotherapy for small primary oropharynx carcinoma with cervical metastasis. *Laryngoscope* 2005; 115 (7): 1196-1200
54. Demiroz C, Gutfeld O, Aboziada M, Brown D, Marentette LJ, Eisbruch A. Esthesioneuroblastoma: is there a need for elective neck treatment?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81 (4): e255-261
55. Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 1976; 37 (3): 1571-1576
56. Chao KS, Kaplan C, Simpson JR et al. Esthesioneuroblastoma: the impact of treatment modality. *Head Neck* 2001; 23 (9): 749-757

4.2.3. Хирургия при непълен отговор или рецидив след лъчелечение и/или системна терапия

Юлиян Рангачев

Поведение при локорегионален рецидив. Повече от половината от всички пациенти, които умират от карциноми в областта на глава и шия, имат агресивна локорегионална болест (над 70%). Причините за неуспех при лечението включват: (1) подценяване или неточно стадирание на първичния тумор и нодалното му разпространение; (2) непълна или недостатъчна по обем хирургия с положителни резекционни граници след първичната резекция; (3) неточно определяне на полетата и обема за облъчване; (4) наличие на мултифокално карциномно поле със синхронни злокачествени или преканцерозни лезии; (5) наличие на лъчерезистентни тумори, относителна хипоксия в рамките на туморната маса; (6) прояви на лекарствена резистентност; (7) наличие на втори първичен тумор с далечни метастази. Рецидивите са особено често при пациенти с влошено общо състояние, неправилно хранене, с продължаващо тютюнопушене и употреба на алкохол.¹

Терапевтични възможности за карциноми в областта на глава и шия, чиято първа линия на лечение не е успяла, включват: (1) спасителна хирургия; (2) лъчелечение (ЛЛ), вкл. повторно облъчване (реоблъчване); (3) химиотерапия (ХТ) (възможно е приложение на втора линия ХТ, ако такава не е провеждана преди това); (4) палиативно лечение (най-добри поддържащи грижи) поради напреднал характер на тумора, лош пърформанс статус (PS) или по желание на пациента.²

Цел на палиативната хирургия е да се намали туморната маса (debulking), намаляване на симптомите, особено на болка, кървене и дихателни проблеми, свързани с туморния

растеж и експанзия. Ефикасността и индикациите на палиативната хирургия не са дефинирани в рандомизирани клинични проучвания. Малка ретроспективна серия предполага, че палиативни хирургични или интервенционни лъчелечебни процедури (трахеотомия, лазер-дебълкинг, емболизация, перкутанна ендоскопска гастростомия, ендотрахеална интубация и нервни блокади) имат роля в лечението и решаването само на специфични проблеми като обструкция на дихателни пътища, дезинфекциране на инфектирани, понякога лошо миришещи тумори, кръвоизливи, дисфагия и болка.³⁻⁸ Решения, свързани с поведение при локорегионален рецидив, трябва да се извършват на индивидуална основа, като се вземат предвид: стадий на рецидивирал тумор и потенциална резектабилност, предходно лечение и вероятна ефикасност, вероятна морбидност, свързана с предвиденото лечение, и последващи ефекти върху качеството на живот, общо здравословно състояние и желания на пациента. Изборите за контрол на локорегионален рецидив трябва да се правят от мултидисциплинарен екип след консултация с пациента, хистологично потвърждение на рецидива и след пълно рестадиране (клинично и рентгенологично). Пациентите и техните близки трябва да са информирани и да се обмисли вероятният изход от нова потенциална хирургична и лъчелечебна спасяваща интервенция по отношение на преживяемост, риск от свързана с лечението морбидност и смъртност и вероятен резултат върху на качеството на живот. Трябва да се обмисли и вариант за последващи палиативни грижи и за контрол на симптоми.²

Спасителна хирургия при рецидив или резидуална болест. Спасителната хирургия е най-ефективна форма на лечение за рецидивирани тумори в областта на глава на шия, когато това е приложимо. Степента на разпространение на тумора и местоположението му са най-важни при оценка на наличните възможности за пос-

ледващо лечение. Цифрите варират широко в литературата според предпочитания на различни клинични центрове, но при 25-50% от пациентите не се пристъпва към спасителна операция поради това, че болестта се приема за неоперабилна от общо здравословно състояние, далечни метастази или отказ на пациента.¹ В мета-анализ на ретроспективна серия (1080 пациенти от 28 различни институции) се съобщава средно стойност на петгодишна преживяемост след спасителна хирургия при рецидивиращ или персистиращ туморен процес на облъчени преди това карциноми на ларинкс, фаринкс и устната кухина от 39%.⁹ Специфична петгодишна преживяемост, свързана с локализацията, е 43.4% (устна кухина), 26% (фаринкс) и 47,5% (ларинкс). Преживяемостта без болест след спасителна хирургия намалява с увеличаване на стадия на рецидив.^{9, 10} Не съществува корелация между резултата от лечението и туморната сублокализация, времето от първоначалното установяване до рецидива или стадия на първичния тумор. Преживяемостта без болест след спасителна терапия не е повлияна от модалността (хирургия или ЛЛ), използвана при първичния тумор.⁹ След спасителна хирургия общият процент на усложнения варира от 39% до 53%.^{9, 11} Значителни усложнения са докладвани в 18.5-27% при пациенти, подложени на спасителна хирургия, с процент на оперативна смъртност от 3.2-5.2%.^{9, 11} Повишаване на честота на следоперативни усложнения се наблюдават с увеличаване на стадия на рецидивирания тумор.¹¹ От наличните доказателства не става ясно дали има повишен процент усложнения след спасителна хирургия, проведена в предварително облъчени зони, в сравнение с необлъчени тъкани.^{9, 11} При 109 пациенти 50% от тях се връщат в изходното си предоперативно качество на живот след проведената спасителна хирургия. Качеството на живот след спасителната хирургия корелира със стадия, но не и мястото на рецидив.⁹

Спасителна хирургия при рецидив на ларингеален карцином. Ларинкстът е най-успешната за лечение локализация от гледна точка на спасителна хирургия. Множество доклади по отношение на петгодишна преживяемост показват при 60-85% от спасителна хирургия за начални карциноми на ларинкс и 40-56% – за карцином на ларинкс като цяло.¹²

Частична парциална ларингеална резекция. Повечето от случаите, които могат да бъдат подложени на всяка отворена или ендоскопска частична ларингеална резекция са тези, които не са излекувани с ЛЛ при ранни глотични или супраглотични карциноми. За избор на ендоскопски или отворени частични процедури са важни точните детайли на първичната туморна локализация и в по-голямата част от случаите са T1- или T2-лезии. Всички форми на ендоскопска оценка и образни изследвания са по-малко надеждни след предходни ЛЛ или частична ларингеална резекция в сравнение с точния статус и правилната оценката на първичния тумор, особено при значителен постлъчелечебен или постоперационен оток.^{1, 13}

Ендоскопска трансорална лазерна микроларингохирургия. Ендоскопското лечение при рецидив все повече се използва през последните години след неуспех от проведено предварително ЛЛ, главно за ранни глотични карциноми. Може да се наложи повече от една ендоскопска резекция, за да бъде сигурно, че всички части от резидуалния или рецидивирания тумор са напълно отстранени. Поради промени на тъканите от предходно ЛЛ, патологичната оценка за степента на остатъчен тумор е по-трудна. Ако все пак съществува някакво съмнение за остатъчна болест, пациентът трябва да се подложи на тотална ларингектомия. В редки случаи се съобщава за хондронекроза при използване на ендоскопска техника за парциална резекция и тогава се налага трахеостомия във връзка с процедурата. Въпреки това пациентите, подходящи за тази проце-

дура, се нуждаят от внимателен подбор. Резултатите от проведен мета-анализ показва контролни норми за ендоскопски процедури, които могат да бъдат по-ниски от тези при отворените частични резекции (локален контрол за 24 месеца 53.9%, $p = 0.239$).^{1,13,14}

Отворена частична ларингеална резекция. За разлика от ендоскопските процедури, отворените частичните ларингеални резекции след провал от предварително ЛЛ карцином се прилагат повече от пет десетилетия. Постооперативна дисфункция, нарушения на преглъщането и аспирацията все още остават проблем в тази група, дори когато са третираны предварително само с ЛЛ. Най-често използвани техники са вертикална парциална ларингеална резекция и супракрикоидна ларингектомия. Най-важното е, че тези процедури трябва се извършват от опитен екип с пълно познаване и разбиране на техниките и възможните следоперативни проблеми. Мета-анализи показват много добри показатели за контрол на болестта след парциална ларингеална резекция: степента на локален контрол за период от 24 месеца при 560 пациенти е 86.9%, а процентът на преживяемост без болест при 352 пациенти е 91.2%. Тоталната ларингектомия може да се използва при провал на спасителна вертикална парциална ларингеална резекция или супракрикоидна ларингектомия и тези публикувани резултати не са свързани със значимо снижение на преживяемостта, ако след кратък период прогресията продължава. Резултатите са съвместими със супракрикоидна ларингектомия (локален контрол за 24 месеца – 94.1%). Докато супраглотичната хоризонтална резекция се използва при провал след ЛЛ при супраглотични тумори, съществуват малко литературни данни за пациенти, които показват значителни проблеми с оток на ларинкс, дихателни пътища и дисфагия. Отворената частична ларингеална резекция за пациенти със съответни индикации може да доведе до висока степен на локален контрол при рецидивиращи ларингеални карциноми.¹

Тотална ларингектомия. Тази процедура е много добра спасителна интервенция за пациенти, лекувани първоначално с едновременно лъчехимиолечение (ЛХЛ), или с резидуална или рецидивирала болест, оценена в стадии Т3 или Т4. Това е и най-добра процедура за пациенти с лош пърформанс статус и коморбидност. Методиката бързо възвръща чисти и безопасни дихателните пътища и нормално преглъщане, за разлика от по-продължителното лечение, което може да бъде проблем при пациенти, подложени на отворени частични ларингеални резекции. Публикуваните данни за контрол на болестта след тотална ларингектомия са по-лоши, отколкото след ендоскопски методи и отворени частични ларингеални резекции; това се дължи на факта, че проучванията съдържат по-голяма група с по-авансирала болест. Пациентите, подложени на спасителна тотална ларингектомия, често имат по-голямо туморно разпространение в меки тъкани и голямо разнообразие от нежелани туморни характеристики, свързани с шийни лимфни възли и неблагоприятна хистология. Данни от литературата варират в широки граници за петгодишния контрол на болестта след тотална ларингектомия – между 40% и 70% в зависимост от локализация (глотични или супраглотични) и наличие на шийна лимфна десиминация.^{1,12} При част от тези пациенти паралелно се развива или първичен белодробен карцином, или далечни метастази. Налице е повишен риск от последващи усложнения след начално едновременно ЛХЛ, а в някои центрове пластиките на фаринкс и каротидни артерии се протектират с помощта на мускулно ламбо на краче или свободни ламба, особено когато тоталната ларингектомия е съчетана с шийна дисекция; тази мярка снижава риска от сериозни постоперативни усложнения, стеноза на неохилофаринкс и потенциално нараняване на сънните артерии. Същата процедура може да придружава спасителната хирургия в други области на глава и шия.^{1,12}

Спасителна хирургия на устна кухина и орофаринкс. Въпреки че клинично изследване на устна кухина е по-лесно за откриване на резидуален или рецидивирал карцином, преценката за степен на инвазия на тъканите в дълбочина и възможната инвазия на долна челюст остава трудно. В рамките на дълбоките тъканни слоеве на база на език и тонзили може да бъде с изключително трудно преценка и докато магнитнорезонансната томография (МРТ) и компютър-томографията (КТ) са подходящи при първична преценка, то дифузионната МРТ и ПЕТ/КТ са по-полезени при рецидивирани тумори. Видът и обемът на спасителна операция в тези области често варира от проста ексцизия (частична глосектомия чрез различни способности и средства) до по-голяма резекция като хемиглосектомия, заедно с ексцизия на тъкани от пода на уста кухина, със или без допълнителна резекция на долна челюст и шийна дисекция. Ангажирането на долна челюст и радионекрозата може да наложи значителна сегментна резекция на челюстта или дори хемимандибулектомия, която се извършва от лицевочелюстни хирурзи. Други консервативни маргинални резекции на челюст се предприемат по-рядко. Разширена рецидивираща болест в зоната на база на език или латерална стена на фаринкс налага допълнително ларингектомия и/или фарингектомия, за да се отстрани радикално тумора. Такива комбинации, като тотална глосектомия, заедно с тотална ларингектомия, изискват задълбочена дискусия между пациент и мултидисциплинарния екип и може да се предприеме само при по-млади, подходящо подбрани и високо мотивирани пациенти. Докато съществува широк избор от различни техники за възстановяване, причина за значителни дискусии, от съществено значение е фактът, че тоталното отстраняване на болестта е основната цел. За съжаление, липсват адекватни рандомизирани проучвания с категорични резултати, сравняващи ранни и дългосрочни резултати от различни резекции и реконструктивни възможности.¹⁵

Реконструктивни възможности. Съществува значителна литература по този въпрос – от липса на необходимост за реконструкция (в асоциация с частична глосектомия или дори хемиглосектомия) до ползване на местни ламба, ламба на краче и голямо разнообразие от свободни ламба, вариращи от фасциално-кожни ламба до костномускулно-кожни техники. Това се допълва с използване на остеоинтеграция за възстановяване на съзъбието, което е крайна цел на рехабилитацията за подобряване на дъвченето, преглъщането и речта. Точната техника за реконструкция зависи от вариациите при пациентите, предпочитанието и опита на мултидисциплинарния екип. По-големи реконструкции често изискват обединени усилия на два или повече екипа, включващи лицевочелюстни, пластични и оториноларингологични хирурзи.¹

Спасителна хирургия на хипофаринкс. За да се направи разграничение между промяна на тъканите след ЛЛ и персистиращ тумор, облъченият хипофаринкс е може би най-трудната локализация. За съжаление, туморното ангажиране в тази област от резидуален тумор или рецидив има най-лоша прогноза. Директната ларингоскопия под обща анестезия и взимането на множество биопсии не може всякога да предостави представителна тъкан и множествената безсмислена хипофаринго-ларингоскопия може да доведе до повишаване на морбидността. От наскоро съобщени данни за оценяване на устна кухина, орофаринкс и ларинкс след ХТ и ЛЛ се вижда, че FDG ПЕТ/КТ и дифузионната МРТ са най-полезни образни методи за доказване на резидуална болест или рецидив.^{1,16,17}

Частична операция при ограничен рецидив в областта на задна фарингеална и странични стени на крушовидните рецесуси е възможна чрез първично възстановяване или чрез по-ограничена реконструкция. Въпреки това, по-голяма част от пациенти-

те с рецидивирал карцином в областта на крушовидните рецесуси изисква най-малко резекция, близка до вертикалната, в близост до тумора или тотална ларингектомия със значително отстраняване на фаринкса, или фарингектомия с опит за възстановяване чрез ламба.^{1, 18} Пласкоклетъчният карцином на хипофаринкс е добре известен със склонността си за субмукозно разпространение, което може значително да се увеличи след провал на ЛЛ. По-специално, посткрикоидната малигнена болест често включва шийна част на хранопровод.¹⁸ Получаването на ясни и чисти гранични зони, както горе, така и долу, са от първостепенно значение. Затова тоталната ларингофарингектомия е най-често срещана процедура и принципът, който трябва да се спазва, е реконструкцията да създаде проходимост, непрекъснатост и просвет на фаринкса. Опциите включват иеюном-присадка, радиално ламбо от предмишница или предно-латерално бедрено ламбо, със или без последваща трахео-езофагеална фистулизация, като опит за възстановяване на речта. Пациенти с по-авансирало ангажиране на шийна част на хранопровод, което не може да осигури по-долни нива на резекция, изискват първично поставяне на гастростома (стандартна или перкутанна ендоскопска).¹⁸ Други видове ламба на краче (миопекторално ламбо) почти не се използват.

Спасителна хирургия на назофаринкс. В тази област традиционно се прилага повтарно ЛЛ като способ за спасително лечение, особено когато рецидивът е ограничен в пределите на назофаринкс, без инвазия на кости на черепна основа или интракра-

ниални структури. В центрове с голям брой пациенти операциите за отстраняване на локализирана рецидивираща болест се предприемат чрез трансмаксиларен достъп или друга форма на медиофациална резекция с различна степен на назофарингектомия, при което докладваните процента на излекувани, но предвалително селектирани пациенти, са до 40% преживяемост за пет години.¹

Спасителна хирургия на нос, околоносни синуси и череп. Въпреки огромното разнообразие на патология в тези области, спасителното хирургично лечение може да постигне висок процент на дългосрочно излекувани случаи, но при подбрана патология и пациенти. Случаи с рецидив след първично ЛЛ при ограничен процес на нос, синуси или латерална част на основа на череп могат хирургически да бъдат лекувани чрез краниофациална резекция, със или без орбитална резекция или петрозектомия. Предна и преднолатерална краниофациална резекция носят относително ниска морбидност, въпреки неуспешно първично оперативное лечение, и освен пълно излекуване, могат да осигурят дълга преживяемост без болест при патологични варианти като аденоидокистичен карцином, хондросарком, нискостепенен аденокарцинома и олфакторни невробластоми. Последната патология се контролира дългосрочно чрез повторно ЛЛ.¹⁹ Спасителна операция трябва да се извършва само от хирургически екип с адекватен опит в реконструктивните техники, в центрове с подходящи съоръжения за медицинска помощ и рехабилитация.

С

- Като ефективен и надежден метод за спасителна оперативна интервенция с предсказуеми резултати при рецидивиращи ларингеални карциноми се препоръчва тотална ларингектомия.
- При резидуален или рецидивирал ларингеален карцином се препоръчват отворени частични ларингеални резекции.

C

■ При резектабилен локорегионален рецидив на малигнени тумори на устна кухина, орофаринкс, ларинкс или хипофаринкс след предходни лъчелечение или хирургия се препоръчва обсъждане за спасителна хирургия.



- Рецидивиращата болест е основна причина за смъртност при пациенти с карциноми в областта на глава и шия.
- Преди планиране на лечение и поведение рецидивните тумори трябва да се подлагат на цялостна клинична и образна оценка както при нов първичен процес.
- Пациентите с рецидивиращ карцином се нуждаят от мултидисциплинарен подход при планиране на лечение.
- Възможностите за поведение и лечение варират според първична локализация, време от предходно лечение, общо здравословно състояние и налични експертни познания и възможности в лечебния център.
- Резултатът от лечението зависи от първичната локализация, с по-голям шанс за локален контрол при някои по-благоприятни зони.
- Спасителната оперативна интервенция трябва да се извършва само от хирургически екип с адекватен опит в реконструктивните техники, в центрове с подходяща апаратура и оборудване за медицинско осигуряване и рехабилитация.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roland NJ, Paleri V (eds). Head and Neck Cancer: Multidisciplinary Management Guidelines. 4th edition. London: ENT UK, 2011; 293-311
2. Scottish Executive Health Department. Scottish Referral Guidelines for Suspected Cancer. Edinburgh: Scottish Executive Health Department; 2002; 28-31. Available at: www.show.scot.nhs.uk/seh/mels/hdl2002_45.pdf
3. Laccourreye O, Lawson G, Muscatello L, Biacabe B, Laccourreye L, Brasnu D. Carbon dioxide laser debulking for obstructing endolaryngeal carcinoma: a 10-year experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108 (5): 490-494
4. Wilner HI, Lazo A, Metes JJ, et al. Embolization in cataclysmal hemorrhage caused by squamous cell carcinomas of the head and neck. *Radiology* 1987; 163 (3): 759-762
5. Citardi MJ, Chaloupka JC, Son YH, Ariyan S, Sasaki CT. Management of carotid artery rupture by monitored endovascular therapeutic occlusion (1988-1994). *Laryngoscope* 1995; 105 (10): 1086-1092
6. Morrissey DD, Andersen PE, Nesbit GM, et al. Endovascular management of hemorrhage in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123 (1): 15-19

7. Paiva MB, Blackwell KE, Saxton RE, Calcaterra TC, Ward PH, Soudant J, et al. Palliative laser therapy for recurrent head and neck cancer: a Phase II clinical study. *Laryngoscope* 1998; 108 (9): 1277-1283
8. Paleri V, Stafford FW, Sammut MS. Laser debulking in malignant upper airway obstruction. *Head Neck* 2005; 27 (4): 296-301
9. Goodwin WJ, Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope* 2000; 110 (3 Pt 2 Suppl 93): 1-18
10. Stokkel MP, ten Broek FW, Hordijk GJ, Koole R, van Rijk PP. Preoperative evaluation of patients with primary head and neck cancer using dual-head 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Surgery* 2000; 231 (2): 229-234
11. Agra IM, Carvalho AL, Pontes E, Campos OD, Ulbrich FS, Magrin J, et al. Postoperative complications after en bloc salvage surgery for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129 (12): 1317-1321
12. Smith RV, Schiff BA, Fried MP. The management of recurrent laryngeal cancer. In: Fried MP Ferlito A. Rinaldo A, Smith RV(eds). *Cancer of The Larynx*. San Diego, CA: Plural Publishing 2009. pp. 687-698
13. Paleri V, Thomas L, Basavaiah N, Drinnan M, Mehanna H, Jones T. Oncologic outcomes of open conservation laryngectomy for radiorecurrent laryngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis of English-language literature. *Cancer* 2011; 117: 2668-2676
14. Ramakrishnan Y, Kwong FNK, Drinnan M, et al. Oncological outcomes of transoral laser microsurgery (TLM) for radiorecurrent laryngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis of English language literature. In: *Proceedings of 1st Congress of the Confederation of the European ORL-HNS*, 2-6 July 2011, Barcelona
15. Liao CT, Chang JT, Wang HM, et al. Analysis of risk factors of predictive local tumor control in oral cavity cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 915-922
16. de Bree R, van der Putten L, Brouwer J. Detection of locoregional recurrent head & neck cancer after (chemo) radiotherapy using modern imaging. *Oral Oncol* 2009; 45: 386-393
17. Vandecaveye V, De Keyzer F, Nuyts S, et al. Detection of head and neck squamous cell carcinoma with diffusion weighted MRI after (chemo) radiotherapy: correlation between radiologic and histopathologic findings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 960-971
18. Wei WI, Lam LK, Yuen PW, Wong J. Current status of pharyngolaryngo-esophagectomy and pharyngogastric anastomosis. *Head Neck* 1998; 20: 240-244
19. Howard DJ, Lund VJ, Wei WI. Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: a 25-year experience. *Head Neck* 2006; 28: 867-873
20. Peiffert D, Pernot M, Malissard L, Aletti P, Hoffstetter S, Kozminski P, et al. Salvage irradiation by brachytherapy of velotonsillar squamous cell carcinoma in a previously irradiated field: results in 73 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29 (4): 681-686
21. Mazon JJ, Langlois D, Glaubiger D, Huart J, Martin M, Raynal M, et al. Salvage irradiation of oropharyngeal cancers using iridium 192 wire implants: 5-year results of 70 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13 (7): 957-962
22. Dawson LA, Myers LL, Bradford CR, Chepeha DB, Hogikyan ND, Teknos TN, et al. Conformal re-irradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50 (2): 377-385
23. De Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C, Wibault P, Koscielny S, Lusinchi A, et al. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16 (11): 3556-3562
24. Haraf DJ, Weichselbaum RR, Vokes EE. Re-irradiation with concomitant chemotherapy of unresectable recurrent head and neck cancer: a potentially curable disease. *Ann Oncol* 1996; 7 (9): 913-918
25. Pomp J, Levendag PC, van Putten WL. Reirradiation of recurrent tumors in the head and neck. *Am J Clin Oncol* 1988; 11 (5): 543-549

26. Stevens KR, Jr, Britsch A, Moss WT. High-dose reirradiation of head and neck cancer with curative intent. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29 (4): 687-698
27. Emami B, Bignardi M, Spector GJ, Devineni VR, Hederman MA. Reirradiation of recurrent head and neck cancers. *Laryngoscope* 1987; 97 (1): 85-88
28. Ohizumi Y, Tamai Y, Imamiya S, Akiba T. Complications following re-irradiation for head and neck cancer. *Am J Otolaryngol* 2002; 23 (4): 215-221
29. Chen YJ, Kuo JV, Ramsinghani NS, Al-Ghazi MS. Intensitymodulated radiotherapy for previously irradiated, recurrent head-and-neck cancer. *Medi Dosim* 2002; 27 (2): 171-176

4.3. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МАЛИГНЕНИ ТУМОРИ НА ГОЛЕМИ И МАЛКИ СЛЮНЧЕНИ ЖЛЕЗИ

4.3.1. Хирургично лечение

Павел Станимиров

Туморите на слюнчени жлези могат да засегнат големи (паротидна, подчелюстна, подезична) или малки слюнчени жлези, които са широко разпръснати в горни дихателни и храносмилателни пътища.¹ При злокачествени тумори на слюнчени жлези хирургичното лечение е водещо (първа линия), независимо от локализацията, хистологията или стадия на болестта.²⁻⁴

Карцином на паротидна жлеза. Лечение на избор е хирургичното.⁵ В случаи без инвазия в лицев нерв се извършва консервативна паротидектомия⁶ с презервация на лицевия нерв, като това се приема за целесъобразно в повечето случаи.^{4, 5, 7, 8} При малки повърхностни лезии с ниска степен на диференциация резекцията трябва да бъде най-малко с 15 mm хирургични граници.⁶ За постигане на “анблок” резекция се препоръчва провеждане на тотална консервативна паротидектомия с резекция на съседни структури, ако е необходимо. Препоръчва се при възможност запазване на неинфилтрирани части на лицевия нерв.^{9, 10} Отстраняването на *n. facialis* се извършва при адхериране на тумора или инвазия на лицевия нерв; в тези случаи се препоръчва тотална радикална паротидектомия с прекъсване на *n. facialis*.⁶ Реконструкция на *n. facialis* се препоръчва, когато е възможно.^{4, 5, 7} В определени случаи, според туморното разпространение, може да се наложи резекция на темпорална кост, зигоматична дъга, мандибула, парафарингеална резекция, както и извършване на мандибулотомия за осигуряване на достъп при парафарингеална локализация на тумора. При тумори, разпространяващи се из-

вън жлезата, може да се наложи широка ексцизия. Цел на хирургичното лечение при карцином на слюнчени жлези е пълно премахване на тумора в микроскопски чисти граници.^{3, 4, 8, 11}

Аденоиднокистичният карцином се характеризира с висока честота на периневрална инвазия, бавен и широко разпространяващ се растеж.¹² При аденоиднокистичен карцином трябва да се вземе предвид тенденцията за периневрална инвазия.^{13, 14} При инвазия в лицев нерв се извършва тотална паротидектомия с премахване на лицевия нерв.¹⁵ В тези случаи оперативното лечение може да включва широка дисекция на лицевия нерв до база на черепа за постигане на пълно отстраняване на тумора.^{13, 16} Изследване установява, че резекция на интактен нерв може да доведе до подобряване на локалния контрол, но не подобрява преживяемостта.¹⁷

Карцином на подчелюстна жлеза. При тумори, ограничени до подчелюстна жлеза, се препоръчва широка ексцизия в комбинация с някаква форма на шийна дисекция.⁶ Хирургичното лечение включва сиалоаденектомия с резекционни линии, включващи 2 cm здрави тъкани.^{1, 6} При инвазия на прилежащи краниални нерви (*n. facialis*, *n. lingualis*, *n. hypoglossus*) се препоръчва резекция с микроскопски контрол на резекционните линии.⁶ При ангажиране на мандибула се извършва костна резекция.⁶

Злокачествени тумори на малки слюнчени жлези. Хирургичното лечение се извършва след инцизионна биопсия и е подобно на лечение на плоскоклетъчен карцином. Извършва се радикална 3D “анблок” резекция/ексцизия с широчина на резекционната линия от 1-2 cm.^{18, 20} Прогнозата в тези случаи е повече свързана със стадия на болестта, отколкото с хистологичния вид.¹⁸

C

- При малки повърхностни лезии с висока степен на диференциация (ниска степен на малигненост) се препоръчва резекционните линии да включват най-малко 15 mm здрави тъкани, заобикалящи тумора.
- В случаи без инвазия на лицев нерв се препоръчва извършване на консервативна паротидектомия с презервация на *n. facialis*.
- Препоръчва се отстраняване на лицевия нерв да се извършва при неврална инвазия или при адхериране на тумора към нерва, непозволяващо отстраняването на неоплазмата. В тези случаи се препоръчва провеждане на тотална радикална паротидектомия с прекъсване на *n. facialis*.
- Препоръчва се извършване на реконструкция на *n. facialis*, когато е възможно.
- При карцином на подчелюстна жлеза се препоръчва извършване на радикална ексцизия с резекционни линии, включващи здрави тъкани до 2 cm, и едномоментна шийна дисекция.
- При карцином на малки слюнчени жлези се препоръчва 3D-резекция с хирургични граници от 1-2 cm.

ЛИТЕРАТУРА

1. Spiro R.H. Salivary neoplasms: Overview of a 35-year experience with 2807 patients. *Head Neck Surg* 1986; 8: 177-184
2. Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, et al. Major and minor salivary gland tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 74 (2): 134-148
3. Adelstein DJ, Koyfman SA, El-Naggar AK, et al. Biology and management of salivary gland cancers. *Semin Radiat Oncol* 2012; 22 (3): 245-253
4. Vander Poorten V, Bradley PJ, Takes RP, et al. Diagnosis and management of parotid carcinoma with a special focus on recent advances in molecular biology. *Head Neck* 2012; 34 (3): 429-440
5. Spiro JD, Spiro RH. Cancer of the parotid gland: role of 7th nerve preservation. *World J Surg* 2003; 27 (7): 863-867
6. Sood S, McGurk M, Vaz F. Management of salivary gland tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology & Otology* 2016; 130 (Suppl. S2): S142-S149
7. Chang Y, Young S, Kim K, et al. Conservative parotidectomy for the treatment of parotid cancers. *Oral Oncol* 2005; 41 (10):1021-1027
8. Bell RB, Dierks EJ, Homer L, et al. Management and outcome of patients with malignant salivary gland tumors. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63 (7): 917-928
9. Renehan A, Gleave EN, Hancock BD, et al. Long-term follow-up of over 1000 patients with salivary gland tumours treated in a single centre. *Br J Surg* 1966; 83: 750-1754
10. Spiro IJ, Wang CC, Montgomery WW. Carcinoma of the parotid gland. Analysis of treatment results and patterns of failure after combined surgery and radiation therapy. *Cancer* 1993; 71: 2699-2705

11. Vander Poorten V, Hunt J, Bradley PJ, et al. Recent trends in the management of minor salivary gland carcinoma. *Head Neck* 2014; 36 (3): 444-455
12. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. A clinicopathologic study of 242 cases. *Am J Surg* 1974; 128: 512-520
13. Amit M, Binenbaum Y, Trejo-Leider L, et al. International collaborative validation of intraneural invasion as a prognostic marker in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2014; 55 (7): 691-696
14. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Bradley PJ, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck - an update. *Oral Oncol* 2015; 51 (7): 652-661
15. Garden AS, Weber RS, Morrison WH, Ang KK, Peters LJ. The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 619-626
16. Tarsitano A, Pizzigallo A, Gessaroli M, et al. Intraoperative biopsy of the major cranial nerves in the surgical strategy for adenoid cystic carcinoma close to the skull base. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 113 (2): 214-221
17. Frankenthaler RA, Luna MA, Sang Sook Lee, et al. Prognostic variables in parotid gland cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 1251-1256
18. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. Management of minor salivary gland carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 443-454
19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Guidelines Version 1.2015 Head and Neck Cancers. Available at: www.nccn.org
20. McMahon J, O'Brien J, Pathak I, et al. Influence of condition of surgical margins on recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003; 41: 224

4.3.2. Шийна лимфна дисекция при cN+ и cN0

Павел Станимиров

Шийна лимфна дисекция при карцином на паротидна жлеза при cN+. При карцином на паротидна жлеза с клинично нодално позитивна шия (cN+) се препоръчва провеждане на шийна дисекция (ШД) едновременно с лечение на първичния тумор (паротидектомия) и последващо лъчелечение (ЛЛ).¹⁻³ За големите слюнчени жлези се приема, че при наличие на позитивен шиен лимфен възел съществува риск за метастази в множество ипсилатерални лимфни нива. В тези случаи рискът за метастази в нива II и III е по-голям от 70%, за нива I и IV е > 50%, а за ниво V е по-голям от 40%.⁴ Тези наблюдения се потвърждават от друго изследване.⁵ Честотата на шийни метастази при карцином на паротидна жлеза е между 13% и 39%.⁶ При клинични или образни данни за метастази (cN+) се извършва радикална/модифицирана радикална шийна дисекция.^{7,8}

Елективна шийна дисекция при карцином на паротидна жлеза при cN0. Елективната шийна дисекция при карцином на паротидна жлеза с клинично нодално негативен статус (cN0) е обект на противоречия. Това се дължи на относително ниската честота на злокачествени паротидни тумори и висока вариабилност в биологичното поведение при различните хистологични видове. Честотата на окултни метастази (ОМ) при cN0-статус варира в различни изследвания, като са докладвани 38%⁹ и 15.5%¹⁰. Някои автори^{9,11,12} намират доказателства, че рискът от метастази е свързан с локализацията, като е най-висок при подчелюстна жлеза, следвано от паротидна и малки слюнчени жлези. Висока честота на ОМ се докладва при някои хистологични видове като недиференциран карцином, плоскоклетъчен карцином, високостепенен мукоепидермоиден карцином, аденокарцином, карцином от плеоморфен аденом и слюнчен дуктален карцином

(salivary duct carcinoma).^{9, 12-15} Ниска туморна диференциация (G3), неблагоприятна хистологична находка, туморен размер > 4 cm или T3/T4 са най-важни предиктори за шийни метастази.^{3, 10, 16-18} При карцином на големи и малки слюнчени жлези в повечето случаи метастазите ангажират нива I-III^{10, 18}; това е едно от основанията елективната дисекция при cN0 да включва нива I-III^{3, 10, 16}.

По-голям риск за ОМ (49%) има при тумори с ниска степен на диференциация (G3) в сравнение с тези с висока (G1) или междинна (G2) степен.⁹ Едно сравнително ново изследване (Kawata, 2010) върху елективната шийна дисекция (ЕШД) при 77 случая с карцином на паротидна жлеза установява, че случаите с метастази са 61.3% при тумори с ниска и респективно – 22.9% при междинна степен на диференциация.¹⁹ Не са установени метастази при тумори с висока степен (G1). Окултни метастази са открити в 15.7% от оперираните с предоперативен cN0.¹⁹ Авторите извършват модифицирана радикална шийна дисекция при тумори с ниска степен на диференциация и селективна шийна дисекция (СШД) (нива I-III и VA) при останалите случаи. Също така съобщават за ниска точност на предоперативна тънкоиглена аспирационна цитология при тумори на паротидната жлеза, като общата е 46.5% и 32.5% съотв. за случаи с междинна или ниска степен на малигненост.¹⁹ Същите препоръчват провеждане на ЕШД при всички случаи с карцином на паротидна жлеза и cN0-статус поради ниска точност на предоперативната диагноза.¹⁹

Обемът на ЕШД при cN0 не е напълно уточнен. За карцином на паротидна жлеза се препоръчва СШД на нива I-III.^{3, 10, 16} или I-IV или I-III и VA¹⁹. Алтернативен подход за cN0 е провеждане на СШД на ниво II към момента на първична операция с интраоперативно изследване (геффрир).¹ При пациенти с pN+ се провежда радикална/моди-

фицирана радикална шийна дисекция на всички нива с последващо адювантно лъчелечение (ЛЛ), докато при случаи с pN0 се провежда елективно ЛЛ.¹ Елективна ШД се обсъжда при пациенти с висок стадий и/или ниска степен на диференциация (G3) като аденокарцином, плоскоклетъчен карцином, недиференциран карцином, нискостепенен мукоепидермоиден карцином, карцином в плеоморфен аденом.^{9, 19, 20} Съществуват доклади, че комбинираният подход от оперативно лечение с ЕШД и последващо ЛЛ повишава локалния контрол.^{3, 10, 18} Аргументи за провеждане на ЕШД при карцином на паротидна жлеза включват: (1) висока честота на ОМ при мукоепидермоиден карцином, карцином в плеоморфен аденом и аденокарцином²¹; (2) патологичното изследване на шийния резектат предоставя прогностична информация; (3) лесно извършване на СШД с малко разширяване на стандартните разрези за паротидектомия; (4) малко увеличаване на оперативното време, както и незначителна хирургично свързана заболеваемост. Доводите срещу ЕШД са: (1) шийните метастази не са чести при аденоиднокистичен карцином, ацинозноклетъчен карцином и много други видове карциноми на слюнчени жлези²¹; (2) пациенти с локално авансирала болест или с ниска степен на диференциация (G3) подлежат на следоперативно ЛЛ; (3) загубата на контрол при пациенти с карциноми на слюнчени жлези е резултат от далечни метастази и по-малко

– от локални/регионални рецидиви.

Шийна лимфна дисекция при карцином на подчелюстна/сублингвална жлеза при cN+ и cN0. При карцином на подчелюстна/сублингвална жлеза с клинично нодално позитивна шия (cN+) се провежда радикална шийна дисекция или модифицирана радикална шийна дисекция.^{6, 11, 22} Обемът на дисекция се определя от стадий на болестта и разпространение.^{6, 11, 22} За карцинома на подчелюстна и сублингвална жлеза при cN0 се извършва елективна, селективна дисекция на нива I и IА6 или на нива I-III при тумори с висока степен на малигненост.^{6, 9, 23} Висок риск за метастази има при мукоепидермоиден карцином с висока степен на малигненост, плоскоклетъчен карцином, анапластични тумори и карцином от плеоморфен аденом.²⁴

Шийна лимфна дисекция при карцином на малки слюнчени жлези при cN+ и cN0. При карцином на малки слюнчени жлези с cN+ се извършва терапевтична шийна дисекция. Елективна ШД е показана при тумори с висок стадий и висока степен на малигненост, като аденокарцином, инвазивен карцином в плеоморфен аденом, плоскоклетъчен карцином, високостепенен мукоепидермоиден карцином и недиференциран карцином.^{6, 9}

С

- При карцином на паротидна жлеза с клинични данни за метастази (cN+) се препоръчва извършване на радикална/модифицирана радикална шийна дисекция.
- Препоръчва се терапевтична шийна дисекция да се извърши едновременно с хирургично лечение на първичния тумор (паротидектомия) с последващо лъчелечение.

C

- При карцином на паротидна жлеза с cN0-статус се препоръчва извършване на елективна шийна дисекция във всички случаи на злокачествени тумори с изключение на малки тумори с ниска степен на малигненост (G1).
- При карцином на паротидна жлеза с cN0-статус се препоръчва извършване на елективна, селективна дисекция на нива I-III, I-IV или I-III плюс VA.
- При карцином на подчелюстна или подезична жлеза с клинични данни за метастази (cN+) се препоръчва извършване на радикална/модифицирана радикална шийна дисекция едновременно с хирургично лечение на първичния тумор (сиалоаденектомия).
- При карцином на подчелюстна или подезична жлеза с cN0-статус се препоръчва извършване на елективна, селективна дисекция на нива I и IIА или I-III при тумори с висока степен на малигненост (G3).
- При карцином на малки слюнчени жлези с клинични данни за метастази (cN+) се препоръчва извършване на терапевтична шийна дисекция (радикална/модифицирана радикална шийна дисекция).
- При карцином на малки слюнчени жлези с cN0-статус елективна шийна дисекция се препоръчва при висок туморен стадий и/или висока степен на малигненост (G3) при аденокарцином, инвазивен карцином в плеоморфен аденом, плоскоклетъчен карцином, високостепенен мукоепидермоиден карцином и недиференциран карцином.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vander Poorten V, Bradley PJ, Takes RP, et al. Diagnosis and management of parotid carcinoma with a special focus on recent advances in molecular biology. *Head Neck* 2012; 34 (3): 429-440
2. Vander Poorten V, Hunt J, Bradley PJ, et al. Recent trends in the management of minor salivary gland carcinoma. *Head Neck* 2014; 36 (3): 444-455
3. Terhaard CHJ, Lubsen H, Rasch CRN, et al. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61 (1): 103-111
4. Ali S, Palmer FL, DiLorenzo M, et al. Treatment of the neck in carcinoma of the parotid gland. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 (9): 3042-3048
5. Lim CM, Gilbert M, Johnson JT, et al. Is level V neck dissection necessary in primary parotid cancer? *Laryngoscope* 2015; 125 (1): 118-121
6. Sood S, McGurk M, Vaz F. Management of salivary gland tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology & Otology* 2016; 130 (Suppl. S2): S142-S149
7. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, et al. Pathology and genetics of head and neck tumours. In: World Health Organization. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France: IARC Press; 2005: 210

8. Klusmann JP, Ponert T, Mueller RP, Dienes HP, Guntinas-Lichius O. Patterns of lymph node spread and its influence on outcome in resectable parotid cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 932-937
9. Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, et al. The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. *Cancer* 1992; 69: 615-619
10. Yoo S-H, Roh J-L, Kim S-O, et al. Patterns and treatment of neck metastases in patients with salivary gland cancers. *J Surg Oncol* 2015; 111 (8): 1000-1006
11. Spiro RH. Salivary neoplasms: Overview of a 35-year experience with 2807 patients. *Head Neck Surg* 1986; 8: 177-184
12. Yu GY, Ma DQ. Carcinoma of the salivary gland: a clinicopathologic study of 405 cases. *Semin Surg Oncol* 1987; 3: 240-244
13. Bhattacharyya N, Fried MP. Nodal metastasis in major salivary gland cancer: predictive factors and effects on survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 904-908
14. Regis De Brito Santos I, Kowalski LP, Cavalcante De Araujo V, et al. Multivariate analysis of risk factors for neck metastases in surgically treated parotid carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 56-60
15. Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A, et al. Management of clinically negative cervical lymph nodes in patients with malignant neoplasms of the parotid gland. *J Otorhinolaryngol Rel Spec* 2001; 63: 123-126
16. Chen AM, Garcia J, Lee NY, et al. Patterns of nodal relapse after surgery and postoperative radiation therapy for carcinomas of the major and minor salivary glands: what is the role of elective neck irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67 (4): 988-994
17. Herman MP, Werning JW, Morris CG, et al. Elective neck management for high-grade salivary gland carcinoma. *Am J Otolaryngol-Head Neck Med Surg* 2013; 34 (3): 205-208
18. Lau VH, Aouad R, Farwell DG, et al. Patterns of nodal involvement for clinically N0 salivary gland carcinoma: refining the role of elective neck irradiation. *Head Neck* 2014; 36 (10): 1435-1439
19. Kawata R, Koutetsu L, Yoshimura K, Nishikawa S, Takenaka H. Indication for elective neck dissection for N0 carcinoma of the parotid gland: a single institution's 20-year experience. *Acta Otolaryngol* 2010; 130: 286-292
20. Casler JD, Conley JJ. Surgical management of adenoid cystic carcinoma in the parotid gland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 106: 332-338
21. Terhaard CH, Lubsen H, Van der Tweel I et al. Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results of the Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group. *Head and Neck* 2004; 26: 681-692
22. Spiro RH, Armstrong J, Harrison L, et al. Carcinoma of major salivary glands. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 316-321
23. Gold DR, Annino Jr DJ. Management of the neck in salivary gland carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 2005; 38: 99-105
24. Di Palma S. Carcinoma ex pleomorphic adenoma, with particular emphasis on early lesions. *Head Neck Pathol* 2013; 7 (Suppl 1): S68-S76

4.3.3. Хирургия при непълен отговор или рецидив след хирургично лечение, лъчелечение и/или системна терапия

Павел Станимиров

Рецидивите при злокачествени тумори на слюнчени жлези могат да бъдат локални, регионални (шийни метастази) и далечни метастази.¹ Важни прогностични фактори за преживяемост са туморен стадий, наличие на шийни метастази, инвазия в лицев нерв, ниска степен на туморна диференциация (G3), разпространение извън паренхима на жлезата, ангажирани резекционни линии и инвазия на кожа. Честотата на рецидиви след лечение при първични злокачествени тумори на слюнчени жлези са 26%-50%.²⁻⁵ Кумулативният риск за рецидив при карцином на паротидна жлеза на 10-а и 15-а година при пациенти с петгодишен период без болест е съотв. 6% и 9%.⁶ От случаите с рецидив при злокачествени тумори на слюнчени жлези локалните рецидиви са около 25%, регионалните са 25%, а далечните метастази са 50%.⁷

Хирургични техники при резидуален тумор или рецидив на слюнчени жлези. Карциномът на малки слюнчени жлези в 40-45% се локализира в устна или носна кухина. При него в около 25% се развиват локорегионални рецидиви. Аденоиднокистичният карцином е най-чест малигнен тумор на малки слюнчени жлези; за него са характерни висока честота на локални (30%) и по-ниска честота на регионални рецидиви (7%) в сравнение с разпределението на локорегионални рецидиви при други видове злокачествени тумори на глава и шия.⁸ Злокачествените тумори на малки слюнчени жлези с локализация в носна или околоносна кухина имат по-висок риск за рецидив в сравнение с интраорални локализации.⁹ Също така аденоиднокистичният карцином е с по-висок риск за локален рецидив в тези локализации в сравнение с мукоепидермоидния карцином.

При рецидив на тумор на слюнчени жлези се извършва повторна ревизия на резектата (патохистологичен материал) от първата операция.¹⁰ Лечението на рецидиви изисква по-радикален подход с прекъсване на лицевия нерв и ексцизия на надлежаща кожа при ангажиране, адхериране или близък стоеж на тумора.^{10, 11} Прогнозата след рецидив на малигнен тумор на слюнчени жлези е лоша, като се съобщава ниска преживяемост и неефективно лечение.¹² Петгодишната преживяемост след лечение на рецидивиращ карцином на паротидна жлеза варира между 17% и 49%^{2, 12-14}, докато за случаите с първичен карцином е 67%.¹⁵

За карцином на подчелюстна жлеза *Spiro et al.*⁵ докладва спасяване при 20% от случаите с рецидивиращ тумор, докато други докладват петгодишна преживяемост в 60%.¹⁴ За карцином на малки слюнчени жлези докладваната петгодишна преживяемост след рецидив е 50%.¹⁴ Препоръчва се лечението при рецидивиращ карцином на слюнчени жлези да включва хирургично лечение, ЛЛ и химитерапия (ХТ).¹⁶


При операбилен рецидив на злокачествен тумор на слюнчени жлези се препоръчва извършване на спасяваща операция.¹¹ При спасяваща операция резекцията трябва да включва всички остатъци от нормална паротидна жлеза. Когато се планира, първо се извършва шийна дисекция, след което в континуитет се продължава с резекция на рецидива. При необходимост се отстранява външна каротидна артерия, дълбока югуларна вена, дъвкателни мускули, част от долна челюст и др. Оперативните цикатрикси от предходна операция, както и инфилтрирана кожа, трябва да се включат в резектата.¹⁷ При рецидивиращ или първичен карцином на паротидна жлеза, плътно прилепнал или инвазиращ слуховия канал, се препоръчва локално агресивна радикална хирургия с резекция/ексцизия на хрущяла на слуховия канал. При необходимост се извършва ра-

дикална мастоидектомия.¹⁸ При агресивни злокачествени тумори на паротидна жлеза с инвазия в средно ухо, мастоиден израстък или темпорална кост се извършва радикална паротидектомия с темпорална костна резекция.¹⁸ Към настоящия момент няма доказателства, че суперрадикална резекция на база на череп довежда до подобряване на преживяемостта. При тежки напреднали рецидиви се обсъжда също ХТ и/или ЛЛ, както и палиетивно лечение.¹⁰

Шийни (регионални) рецидиви. Регионалните рецидиви са между 8% и 15%.^{2, 19-22} Има малко данни за нива на спасяване след регионален рецидив. Шийните рецидиви се раз-

виват по-често в случаи без предходна елективна намеса на шия в сравнение с елективна третиране при cN0.^{21, 23} Повечето рецидиви възникват през първите три години.^{19, 24} В изследване *Chen et al.*²¹ установяват, че в 23 от 24 случая регионалните рецидиви на шията са на ниво I-III; авторите установяват само един случай с рецидив на ниво IV. Всички рецидиви възникват в случаи без елективна терапия на шия (елективна шийна дисекция или ЛЛ). В 21 от 24 случая регионалните рецидиви са при T3- и T4-болест. Регионалните рецидиви са най-чести при случаи с плоскоклетъчен карцином, недиференциран карцином, аденокарцином, мукоепидермоиден карцином.²¹ Нивата на спасяване след локорегионален рецидив са ниски.²⁵

C	<ul style="list-style-type: none"> ■ При операбилен рецидив на злокачествен тумор на слюнчени жлези се препоръчва извършване на спасяваща операция.
	<ul style="list-style-type: none"> ■ При развитие на рецидив се препоръчва по-радикален хирургичен подход.
	<ul style="list-style-type: none"> ■ При тежки напреднали рецидиви се препоръчва допълнително обсъждане на химиотерапия и/или лъчелечение, както и на палиативна терапия.
D	<p>При рецидив след операция на доброкачествен тумор на слюнчени жлези се препоръчва ревизия на диагнозата чрез повторно изследване на патохистологични материали от предходна операция.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ■ При извършване на спасяваща операция резекцията трябва да включва всички остатъци от нормална паротидна жлеза. Когато се планира, първо се извършва шийна дисекция, след което в континуитет се продължава с резекция на рецидива. ■ При необходимост се отстранява външна каротидна артерия, дълбока югуларна вена, дъвкателни мускули, част от долната челюст и др. ■ Оперативните цикатрикси от предходната операция, както и инфилтрирана кожа, трябва да се включат в резекцията.
---	--

ЛИТЕРАТУРА

1. Kirkbride P, Liu FF, O'Sullivan B, et al. Outcome of curative management of malignant tumours of the parotid gland. *J Otolaryngol* 2001; 30 (5): 271-279
2. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Cancer of the parotid gland. A clinicopathologic study of 288 primary cases. *Am J Surg* 1975; 130: 452-459
3. Woods JE, Chong GG, Behars OH. Experience with 1360 primary parotid tumors. *Am J Surg* 1975; 130: 460-462
4. Spiro RH, Hadju SI, Strong EW. Tumors of the submaxillary gland. *Am J Surg* 1976; 132: 463-468
5. Spiro RH, Koss LG, Hadju SI, Strong EW. Tumors of minor salivary origin. A clinicopathologic study of 492 cases. *Cancer* 1973; 31: 117-129
6. Chen AM, Garcia J, Granchi PJ, Johnson J, Eisele DW. Late recurrence from salivary gland cancer: when does "cure" mean cure? *Cancer* 2008; 112 (2): 340-344
7. Carrillo JF, Vázquez R, Ramírez-Ortega MC, Cano A, Ochoa-Carrillo FJ, Oñate-Ocaña LF. Multivariate prediction of the probability of recurrence in patients with carcinoma of the parotid gland. *Cancer* 2007; 109 (10): 2043-2051
8. Loh KS, Barker E, Bruch G, et al. Prognostic factors in malignancy of the minor salivary glands. *Head Neck* 2009; 31 (1): 58-63
9. Rodriguez-Bigas MA, Sako K, Razack MS, et al. Recurrent malignant salivary gland neoplasms. *J Surg Oncol* 1989; 42 (2): 92-95
10. Sood S, Mcgurk M, Vaz F. Management of salivary gland tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology & Otology* 2016; 130 (Suppl. S2): S142-S149
11. Kobayashi K, Nakao K, Yoshida M. Recurrent cancer of the parotid gland: How well does salvage surgery work for locoregional failure? *ORL* 2009; 71: 239-243
12. Kagan AR, Nussbaum H, Handler S, et al. Recurrences from malignant parotid salivary gland tumors. *Cancer* 1976; 37 (6): 2600-2604
13. Hollander L, Cunningham MP. Management of cancer of the parotid gland. *Surg Clin North Am* 1973; 53: 113-119
14. Hanna DC, Dickason WL, Richardson GS, Gaisford JC. Management of recurrent salivary gland tumors. *Am J Surg* 1976; 132: 453-458
15. Johns ME, Goldsmith MM. Incidence, diagnosis, and classification of salivary gland tumors. *Oncology* 1989; 3: 47-56
16. Odriguez-Bigas MA, Sako K, Razack MS, Shedd DP. Recurrent malignant salivary gland neoplasms. *Journal of Surgical Oncology* 1989; 42: 92-95
17. Bradley PJ, Guntinas-Lichius O. Salivary gland disorders and diseases: diagnosis and management. Thieme Stuttgart – New York, 2011
18. Shah JP, Patel SG, Singh B. Head and neck surgery and oncology. 4th Edition 2012
19. Zbären P, Schüpbach J, Nuyens M, et al. Carcinoma of the parotid gland. *Am J Surg* 2003; 186 (1): 57-62
20. Régis De Brito Santos I, Kowalski LP, Cavalcante De Araujo V, Flávia Logullo A, Magrin J. Multivariate analysis of risk factors for neck metastases in surgically treated parotid carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127 (1): 56-60
21. Chen AM, Garcia J, Lee NY, Bucci MK, Eisele DW. Patterns of nodal relapse after surgery and post-operative radiation therapy for carcinomas of the major and minor salivary glands: what is the role of elective neck irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67 (4): 988-994
22. Vander Poorten VL, Balm AJM, Hilgers FJM, et al. The development of a prognostic score for patients with parotid carcinoma. *Cancer* 1999; 85 (9): 2057-2067
23. Zbären P, Schüpbach J, Nuyens M, Stauffer E. Elective neck dissection versus observation in primary parotid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132 (3): 387-391
24. Renehan AG, Gleave EN, Slevin NJ, McGurk M. Clinico-pathological and treatment-related factors influencing survival in parotid cancer. *Br J Cancer* 1999; 80 (8): 1296-1300
25. Terhaard CHJ, Lubsen H, Van der Tweel I, et al. Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group. Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results of the Dutch head and neck oncology cooperative group. *Head Neck* 2004; 26 (8): 681-692

4.4. ТРАНСОРАЛНА РОБОТИЗИРАНА ХИРУРГИЯ ПРИ ТУМОРИ НА УСТНА КУХИНА, ФАРИНКС И ЛАРИНКС

Юлиян Рангачев

Трансорална роботизирана хирургия (ТОРХ). Това е нов подход за лечение на орофарингеални, хипофарингеални и ларингеални тумори. С помощта на роботизирана система се подобрява визуализацията на тумора и с минимално инвазивна техника се осъществява хирургично лечение. Трансоралният достъп намалява в дългосрочен план дисфагията и дисфонията.¹ Основна цел на хирургичното лечение е отстраняване на тумора в чисти граници. Появата на ТОРХ, използвайки хирургичната система daVinci (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, California, United States), дава възможност за триизмерен образ и увеличава свободата на движение на инструментите в областта на фаринкс и ларинкс.² Тези предимства, заедно с избягване на сплита на мандибулата и разрезите на шията, подобряват хирургичната ексцизия по отношение на резекционни линии и запазват, доколкото е възможно, важни функционални структури. Докладваната вероятност от позитивни резекционни линии е 20.2%.³ Тясната лента на изображение е полезен допълнителен инструмент за ранно откриване на малки повърхностни карциноми в областта на оро-, хипофаринкс и ларинкс.^{4,5} Тази техника също позволява точна оценка на латерално разпространение на тумора в тези области с постигане на добри резекционни линии.⁶ Установено е, че чувствителността и специфичността на техниката на тясна лента при ТОРХ е съответно 72.5% и 66.7%, с отрицателна прогностична стойност от 87.9%.²

През последните години лъчехимиолечението преобладава при третиране на орофарингеален карцином и е алтернативен избор при ларингеални тумори с цел органи-

съхранение.^{7,8} Лъчелечението има нежелани ефекти, като сухота в устата, дисфагия, и късни усложнения, като тризъм, остеорадионекроза, късно индуцирано поле на канцеризация. По тази причина нараства интересът към трансорални хирургични техники, намаляващи заболяемостта, което е свързано с подобряване на качеството на живот. Така ТОРХ става част от хирургичния инструментариум при лечение на злокачествени болести в областта на фаринкс и ларинкс.

Резекционни линии. Позитивни резекционни линии са докладвани в последни проучвания около 20%. В по-стари изследвания те варират от 0% до 12%.⁹⁻¹² Установено е, че термично увреждане на тъкани от роботизиран скалпел може да даде фалшиво положителни резекционни линии, така че патологът трябва да се съобразява с този факт.¹³

Предимства и недостатъци. Методът предлага следните предимства: (1) реалистични 3-D-изображения; (2) мащабиране на процеса; (3) широк обхват на движение със седем степени на свобода; (4) възможности за работа в трудно достъпни ъгли на оперативното поле; (5) филтрация на тремора на ръката на хирурга, намаляване на умората; (6) възможности за телехирургия и обучение. Недостатъците на роботизираната хирургия включват разходи, ограничаващи широкото ѝ приложение. Липсата на тактилно усещане е друг потенциален недостатък, въпреки че високата резолюция на 3-D-изображенията осигурява висококачествени визуални знаци и компенсират липсата на обратна връзка.

Индикации и контраиндикации. Методът на ТОРХ се прилага успешно при злокачествени болести на устна кухина, оро- и хипофаринкс, ларинкс. Основни противопоказания са редуцирано отваряне на уста, ретрогнатия, недобра визуализация на лезията

и границите ѝ спрямо здрава тъкан. В медицинската литература се увеличава броят на докладите за успешно използване на трансорална роботизирана и в комбинация с лазер-асистирана хирургия при карциноми на основа на език^{14, 15}, на тонзили и прилежащите им дъги¹⁶, ларинкс¹⁷⁻²⁰, хипофаринкс²⁰ и парафарингеално пространство²¹. Установени са ефикасност и безопасност на лечението, намален болничен престой, отлични онкологични и функционални резултати.²² По-бързото възстановяване на пациента и връщането му към нормална функция позволява много по-рано да се започне

адювантна терапия, ако това се налага, в сравнение с пациенти, подложени на отворени операции, което дава значителни предимства и ползи в сравнение с класическите методи на лечение.²³

В заключение, TORS показва добри резултати на този етап при лечение на злокачествени болести на устна кухина, фаринкс и ларинкс. Необходими са дългосрочно проспективни проучвания, за да се потвърдят тези резултати.

С

При малигнени тумори на устна кухина, фаринкс и ларинкс може да се обсъжда приложение на трансорална роботизирана хирургия в лечебни заведения (центрове), където тя е технически приложима.



В България липсва практика в използването на трансорална роботизирана хирургия при лечение на тумори на устна кухина, фаринкс и ларинкс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Holsinger FC, Ferris RL. Transoral endoscopic head and neck surgery and its role within the multidisciplinary treatment paradigm of oropharynx cancer: robotics, lasers, and clinical trials. *J Clin Oncol* 2015; 33 (29): 3285-3292
2. Vicini C, Montevecchi F, D'Agostino G, DE Vito A, Meccariello G. A novel approach emphasising intra-operative superficial margin enhancement of head-neck tumours with narrow-band imaging in transoral robotic surgery. *Acta Otorhinolaryngol Ita* 2015; 35 (3): 157-161
3. Chen MM, Roman SA, Kraus DH, et al. Transoral robotic surgery: a population-level analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 150: 968-975
4. Muto M, Minashi K, Yano T, et al. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1566-1572
5. Katada C, Nakayama M, Tanabe S, et al. Narrow band imaging for detecting metachronous superficial oropharyngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy for head and neck cancers. *Laryngoscope* 2008; 118: 1787-1790
6. Matsuba H, Katada C, Masaki T, et al. Diagnosis of the extent of advanced oropharyngeal and hypopharyngeal cancers by narrow band imaging with magnifying endoscopy. *Laryngoscope* 2011; 121: 753-759

7. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 69-76
8. Machtay M, Rosenthal DI, Algazy KM, et al. Pilot study of organ preservation multimodality therapy for locally advanced resectable oropharyngeal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 509-515
9. Durmus K, Apuhan T, Ozer E. Transoral robotic surgery for retromolar trigone tumours. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2013; 33: 425-427
10. Mercante G, Ruscito P, Pellini R, et al. Transoral robotic surgery (TORS) for tongue base tumours. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2013; 33: 230-235
11. Yu H, Friedlander DF, Patel S, et al. The current status of robotic oncologic surgery. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 45-56
12. Blanco RGF, Fakry C, Ha PK, et al. Transoral robotic surgery experience in 44 cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013; 23: 800-907
13. Mannelli G, Meccariello G, Deganello A, et al. Impact of lowthermal- injury devices on margin status in laryngeal cancer. An experimental ex vivo study. *Oral Oncol* 2014; 50: 32-39
14. O'Malley BW, et al. Transoral robotic surgery (TORS) for base of the tongue neoplasms. *Laryngoscope* 2006; 116 (8): 1465-1472
15. Lawson G, et al. Transoral robotic surgery for the management of head and neck tumors: learning curve. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268 (12): 1795-17801
16. Weinstein GS, et al. Transoral robotic surgery: radical tonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133 (12): 1220-1226
17. Weinstein GS, et al. Transoral robotic surgery: supraglottic partial laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007; 116 (1): 19-23
18. Solares CA, Strome M. Transoral robot-assisted CO₂ laser supraglottic laryngectomy: experimental and clinical data. *Laryngoscope* 2007; 117 (5): 817-820
19. Park YM, et al. Transoral robotic surgery (TORS) in laryngeal and hypopharyngeal cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009; 19 (3): 361-368
20. Park YM, et al. Feasibility of transoral robotic hypopharyngectomy for early-stage hypopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 2010; 46 (8): 597-602
21. O'Malley BW, Jr, et al. Transoral robotic surgery for parapharyngeal space tumors. *Orl J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2010; 72 (6): 332-336
22. Weinstein GS, et al. Transoral robotic surgery for advanced oropharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136 (11): 1079-1085
23. Song HG, et al. Robot-assisted free flap in head and neck reconstruction. *Arch Plast Surg* 2013; 40 (4): 353-358

4.5. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КРАНИАЛНИ НЕРВИ VII, X, XI И XII

Павел Станимиров, Васил Свецаров

Поведението към краниалните нерви, VII (*n. facialis*), X (*n. vagus*), XI (*n. accessorius*), XII (*n. hypoglossus*), по време на оперативно лечение на първичен тумор или на шийни метастази зависи от предоперативната клинична функция на съответните нерви.¹ При предоперативно запазена функция на нерва се препоръчва съхраняването му (главен клон и/или клончета на нерва).¹ Цел на онкологичната хирургия е пълна резекция на тумора. Когато е налице макроскопска инвазия и може да се резецира засегнатият нерв без значими последици, същият трябва да се дисецира проксимално и дистално и да се ексцизира в чисти резекционни линии.¹ Резекционните линии могат да се оценят интраоперативно чрез хистологично изследване (гефрир) при възможност.¹ Периневрална инвазия трябва да се подозира, когато туморът се локализира непосредствено до моторен или сетивен нерв.¹ Хирургичното лечение при случаи с периневрална инвазия е ексцизия на ангажирания нерв с чисти резекционни линии.¹⁻³ В случаи с микроскопски или макроскопски резидуален тумор се препоръчва адювантно лъчелечение (ЛЛ) или едновременно лъчехимиолечение (АХЛ).¹ При директна туморна инвазия на нерв или при предоперативно проявена парализа се извършва сегментна резекция на нерва (при възможност – реконструкция с присадка).¹

Поведение при инвазия на лицев нерв (VII). Отстраняването на *n. facialis* се извършва при адхериране и/или обхващане на клонове на нерва от неоплазма или директна инвазия на лицевия нерв. В тези случаи се препоръчва тотална радикална паротидектомия с отстраняване на *n. facialis*.⁴⁻¹⁶ При предоперативна парализа лицевият нерв се

отстранява, като се извършва резекция.^{9,10} При запазена функция на лицевия нерв след неговата резекция (при необходимост) се препоръчва реконструкция. Възстановяване на лицев нерв може да се постигне чрез директна неврорафия (ако дефектът е малък и краищата на нерва са мобилни) или посредством присадка на нерв.⁴ Препоръчва се след резекция на лицевия нерв при възможност да се извърши едномоментна пластика с присадка от *n. auricularis magnus* или *n. suralis*.¹¹ Реконструкция на *n. facialis* се препоръчва, когато е възможно.⁴⁻⁷ При предоперативно запазена функция на лицев нерв след отстраняване на близко стоящ злокачествен тумор и съхраняване на лицевия нерв се извършва ЛЛ.¹⁻⁴

Поведение при инвазия на блуждаещ нерв (X). Първични или метастатични тумори на шията могат да инвазират директно, плътно да прилепват или да обхващат *n. vagus*. В преценени за операбилни случаи, при инвазия или плътно обхващане и невъзможност за съхраняване, се извършва резекция на *n. vagus*. Висока резекция на *n. vagus* довежда до дисфония (поради парализа на ипсилатералните гласни връзки), дисфагия, задържане на секрети и загуба на сетивност на ларинкс. Дистална резекция (ниска) на *n. vagus* довежда до по-малко значими клинични ефекти.¹⁵

Поведение при инвазия на добавъчен нерв (XI). *N. accessorius* осигурява моторната инервация на *m. sternocleidomastoideus* и *m. trapezius*. Радикалната шийна дисекция включва резекция и отстранява *n. accessorius*, докато при модифицирана радикална шийна дисекция същият се съхранява.¹⁶ Резекцията на *n. accessorius* довежда до болка и слабост в рамото, които са най-чести следоперативни усложнения след шийна дисекция.¹⁷⁻¹⁹

Поведение при инвазия на подезичен нерв (XII). Първични или метастатични тумори на ниво I и II на шия могат да инвазират или да обхванат *n. hypoglossus*. При инвазия на *n. hypoglossus* се препоръчва резекция с микроскопски контрол (при възможност) на резекционни линии.⁶ При резекция на нерва се развива ипсилатерална парализа (сла-

бост) на езика, атрофия и отклоняване на езика към засегнатата страна. Наблюдават се артикуляционни нарушения и затруднения в гълтането.²⁰ Двустранната парализа довежда до сериозни артикуляционни затруднения, тежки нарушения в преглъщането, обструкция на горни дихателни пътища, налагаща трахеостомия.¹⁵

С

- При предоперативно запазена функция на нерв се препоръчва съхраняване на същия.
- При директна туморна инвазия или при предоперативно проявена парализа се извършва сегментна резекция на засегнат нерв.
- Препоръчва се при възможност извършване на едномоментна реконструкция на *n. facialis*.



Преди извършване на операция пациентът трябва да бъде запознат подробно с последиците, рисковете и възможните усложнения, свързани с хирургично онкологично лечение на злокачествената болест.

ЛИТЕРАТУРА

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Guidelines Version 1.2015. Head and Neck Cancers. Available at: www.nccn.org
2. Dean NR, White HN, Carter DS et al. Outcomes following temporal bone resection. *Laryngoscope* 2010; 120 (8): 1516-1522
3. Panizza B, Solares CA, Redmond M, et al. Surgical resection for clinical perineural invasion from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2012; 34 (11): 1622-1627
4. Witt RL. Salivary gland diseases surgical and medical management. Thieme New York/Stuttgart, 2005
5. Sood S, McGurk M, Vaz F. Management of salivary gland tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology & Otology* 2016; 130 (Suppl. S2): S142-S149
6. Garden AS, Weber RS, Morrison WH, Ang KK, Peters LJ. The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 619-626
7. Amit M, Binenbaum Y, Trejo-Leider L, et al. International collaborative validation of intraneural invasion as a prognostic marker in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2014; 55 (7): 691-696
8. Tarsitano A, Pizzigallo A, Gessaroli M, et al. Intraoperative biopsy of the major cranial nerves in the surgical strategy for adenoid cystic carcinoma close to the skull base. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 113 (2): 214-221

9. Guntinas-Lichius O, Klusmann JP, Schroeder U, et al. Primary parotid malignoma surgery in patients with normal preoperative facial nerve function: outcome and long-term postoperative facial nerve function. *Laryngoscope* 2004; 114 (5): 949-956
10. Anon JB, Lipman SP, Thumfart W, Sibly DA. Parotidectomy with the Nerve Integrity Monitor II. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994; (Suppl): S383-S386
11. Jungehülsing M, Guntinas-Lichius O, Stennert E. [Rehabilitation of chronic facial paralysis. 2]. *HNO* 2001; 49 (6): 484-496
12. Vander Poorten V, Bradley PJ, Takes RP, et al. Diagnosis and management of parotid carcinoma with a special focus on recent advances in molecular biology. *Head Neck* 2012; 34 (3): 429-440
13. Spiro JD, Spiro RH. Cancer of the parotid gland: role of 7th nerve preservation. *World J Surg* 2003; 27 (7): 863-867
14. Chang Y, Young S, Kim K, et al. Conservative parotidectomy for the treatment of parotid cancers. *Oral Oncol* 2005; 41 (10): 1021-1027
15. Hertzner NR, Felman BJ, Beven EG. A prospective study of the incidence of injury to the cranial nerves during carotid endarterectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 151: 781-784
16. Robbins KT, Clayman G, Levine PA et al. Neck dissection classification update. Revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2002; 128: 751-758
17. Prim MP, De Diego JI, Verdaguer JM. Neurological complications following functional neck dissection. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263 (5): 473-476
18. Ewing M, Martin H. Disability following radical neck dissection; an assessment based on the postoperative evaluation of 100 patients. *Cancer* 1952; 5: 873-883
19. Short SO, Kaplan JN, Laramore GE. Shoulder pain and function after neck dissection with or without preservation of the spinal accessory nerve. *Am J Surg* 1984; 148: 478-482
20. Walker FD, Cooke LD. Antimicrobial prophylaxis in otorhinolaryngology/head and neck surgery. *Clin Otolaryngol* 2007; 32 (3): 204-207

4.6. СЕНТИНЕЛНА ЛИМФНА БИОПСИЯ

Юлиян Рангачев

Сентинелна лимфна биопсия. При плоскоклетъчен карцином (ПКК) на горен аеродигестивен тракт, особено на шия, изследването и лечението на пациенти с клиничен N0-стадий остават спорни. В зависимост от класификацията на тумора според системата на TNM-стадиране приблизително 30% от пациентите с плоскоклетъчен карцином на глава и шията (ПККГШ) имат субклинични метастази в областта на шия и познаването на лимфния дренаж в лимфните възли може да промени поведението. Въпреки че компютър-томографията (КТ) и магнитнорезонансната томография (МРТ) обикновено се използват за класифициране на тумори на глава и шия (ТТШ), като цяло тяхната точност е ограничена.^{1,3} Единственият много точен начин за идентифициране на метастатичен лимфен възел е да се извърши поэтапна лимфна дисекция. При болест в начален етап клиницистите не са склонни да извършват планова елективна лимфна дисекция поради свързана заболяемост и липса на полезни ефекти.

Стражевият лимфен възел (сентинелен лимфен възел, СЛВ) е първият лимфен възел, който дренира лимфата от клетките на тумор по пътя на лимфната система. Концепцията на СЛВ се основава на подредената прогресия при дренирането на туморни клетки в лимфната система. Картирането на лимфния поток от мястото на тумора до зоната на регионалния лимфен дренаж може да се използва за идентифициране на първичния дрениращ лимфен възел. Ако СЛВ могат да бъдат идентифицирани и изследвани за наличие на туморни метастази, може да не се налага да се извършва елективна лимфна дисекция за стадиране на процеса.

Показания за сентинелна биопсия при ПКК. Елективна дисекция при клинично негативна шия (т.е. N0) причинява свръхтретиране при пациенти с тумори в много ранен етап (T1, T2), докато не е доказано сигурно предимство в преживяемостта при сравнение със закъснели лимфни шийни дисекция за пациенти с метастази в шия. По правило СЛВ може да помогне да се определи наличие на метастази в лимфни възли при пациенти с T1-T2, N0 при устни и орофарингеални ПКК.

Противопоказания за сентинелна биопсия при ПКК. Противопоказания за СЛВ са палпируеми големи лимфни възли, тумори > 4-5 cm, нарушаване на лимфния дренаж, преди разширена операция (напр. дисекция на шия), предходно лъчелечение в областта на глава и шия и налична алергията към багрила. Допълнително СЛВ може да бъде прилагана като алтернатива на елективна шийна дисекция за идентифициране на окултни шийни метастази при пациенти с ранен (T1 или T2) карцином в областта на глава и шия в здравни центрове (заведения), където експертизата за тази процедура е достъпна. Неговите предимства са намалена заболяемост и подобрени козметични резултати. Честотата на откриване и установяване в контролните възли е около и над 95% от докладваните случаи.⁸

Пациенти с метастази в отстранени СЛВ трябва да бъдат подложени на радикална шийна дисекция, докато тези, които нямат, могат да останат под наблюдение. Точността на СЛВ за ранно установяване на орален и орофарингеален карцином е тестван обстойно в множество едноцентрови и две мултицентрични клинични проучвания срещу референтен стандарт на незабавна шийна дисекция или последващо удължено проследяване; съобщава се сборна оценка на чувствителност около 93% и отрицателни прогнозни стойности, вариращи от 88% до 100%.⁸⁻¹⁰ Докато директни сравнения с про-

веждане на елективна шийна дисекция липсват, наличните доказателства сочат към сравними резултати на преживяемост.

По правило СЛБ е технически трудна процедура. Успеваемостта за идентификация на СЛБ, както и точността на откриване на окултна лимфна метастаза зависи от техническата експертиза и опита. Следователно трябва да се подхожда достатъчно вни-

мателно, когато се предлага като алтернатива на елективна лимфна дисекция на шия. Това е особено вярно в случаи на карцином на пода на устна кухина, където точността на СЛБ е установено, че е по-ниска, отколкото за други локализации, например език. Също така карцином в определени зони, например горна гингива и твърдо небце, не се поддават добре технически на тази процедура.

С

- При малигнени тумори на глава и шия в стадий сT1-2 се препоръчва обсъждане за биопсия на сентинелен лимфен възел като стадиращ метод.
- Сентинелна лимфна биопсия се обсъжда за идентифициране на окултни шийни метастази при пациенти с ранен (T1 или T2) карцином в областта на глава и шия в лечебни заведения (центрове), където експертизата за тази процедура е достъпна.



В България липсва практика за извършване на сентинелна лимфна биопсия при тумори на глава и шия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hillsamer PJ, Schuller DE, McGhee RB, Jr, et al. Improving diagnostic accuracy of cervical metastases with computed tomography and magnetic resonance imaging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 1297-1301
2. Martinez-Gimeno C, Rodriguez EM, Vila CN, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: A clinicopathologic scoring system for evaluating risk of cervical lymph node metastasis. *Laryngoscope* 1995; 105: 728-733
3. Shear M, Hawkins DM, Farr HW. The prediction of lymph node metastases from oral squamous carcinoma. *Cancer* 1976; 37: 1901-1907
4. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993. 2(5):303-8
5. Koch WM, Choti MA, Civelek AC, Eisele DW, Saunders JR. Gamma probe-directed biopsy of the sentinel node in oral squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124 (4): 455-459
6. Pitman KT, Johnson JT, Edington H, et al. Lymphatic mapping with isosulfan blue dye in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124 (7): 790-793
7. Alex JC, Krag DN. The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes. *Surg Oncol Clin N Am* 1996; 5 (1): 33-341

8. Dequanter D, Shahla M, Paulus P, Lothaire P. Long term results of sentinel lymph node biopsy in early oral squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 799-802
9. Govers TM, Hannink G, Merks MA, Takes RP, Rovers MM. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: A diagnostic meta-analysis. *Oral Oncol* 2013; 49 (8): 726-732
10. Thompson CF, St John MA, Lawson G, et al. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270 (7): 2115-2122

5

Самостоятелно лъчелечение

5

5.1. ДЕФИНИТИВНО ПЕРКУТАННО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Румен Габровски

Мултидисциплинарният подход трябва да се прилага при всички случаи на тумори на глава и шия (ТГШ). Необходими са постоянни грижи за коригиране и проследяване на нутритивното състояние на пациентите. Санирането на устната кухина е задължително преди начало на лъчелечение (ЛЛ). Лечебната схема се определя от локализация и разпространение на първичния тумор. Сравнително рядко плоскоклетъчни карциноми на глава и шия (ПККГШ) произхождат от околоносни кухини и епифаринкс, така че тези две локализации са изключени от големи клинични проучвания, определящи базираните на доказателствата препоръки за лечение. В начални стадии (I-II) се препоръчва хирургия или ЛЛ (перкутанно или брахитерапия). За съжаление, тези препоръки се базират само на ретроспективни проучвания и липсват рандомизирани изпитвания. Модерното ЛЛ включва 3D-конформно или ЛЛ с модулиране на интензитета (IMRT).

Лъчеви техники¹⁻⁹. Контурирането на обемите за облъчване и оптималното дозово разпределение изискват опит в интерпретирането на образите в областта на глава и шия и познания за пътищата на разпространение на туморите в тази област. Стандартите за облъчвани обеми, определянето на дозата, фракционирането (със или без едновременна химиотерапия) и толерансът на нормалните тъкани все още се разработват. Модулирано

по интензитет ЛЛ и други конформални техники могат да се използват, ако са подходящи в зависимост от стадий, първично огнище, опит на лекари и възможности на лъчетерапевтичния център. Съществува тясна връзка между лъчева технология, техники, фракциониране, едновременна химиотерапия (ХТ); тези фактори могат да бъдат в различни комбинации, което влияе на токсичността или туморния контрол. Тясна колаборация и интердисциплинарен подход е необходим при планиране и определяне на третираните обеми при особено ЛЛ след операция или индукционна химиотерапия.¹⁰

Модулирано по интензитет лъчелечение (IMRT). Тази техника намалява късните лъчеви увреждания при карциноми на орофаринкс, околоносни синуси и назофаринкс чрез редуциране на дозата в слюнчени жлези, темпорален лоб, слухови (вкл. кохлеа) и очни структури. Приложението на IMRT при други локализации (устна кухина, ларинкс, хипофаринкс и слюнчени жлези) се развива и може да се използва по преценка на лъчетерапевтите.

IMRT и фракциониране¹¹⁻¹³. Има много начини за интегриране на IMRT по отношение на дозите в различните обеми и фракционирането. Едновременното интегрирано свръхдозирание (SIB) използва различни дози (66-74 Gy за туморния обем и 50-60 Gy за субклиничното разпространение) за всяка отделна фракция за цялото време на лъчелечебния курс.⁴ Техниката на SIB обичайно се използва при конвенционално (5 фракции седмично) ЛЛ или при ускорената схема с 6 фракции седмично.⁵ Последователното (SEQ) IMRT типично прилага начална фаза с ниска доза през първа до пета седмица, следвана от свръхдозирание на туморния обем през 6-7-ма седмица. При тази схема се прилага конвенционално или хиперфракционирано ЛЛ. Ускореното ЛЛ с едновременно свръхдозирание може да използва модифициран SEQ-план: субклиничното

разпространение на болестта се третира през целия курс на лечение (6 седмици), като през последните 12 дни се прави втора дневна фракция за свръхдозирание на тумора.⁶

Тумори на устни. Дефинитивното перкутанно лъчелечение се препоръчва като алтернатива на хирургично лечение при стадий T1-2N0M0 (стадии I-II). При тумори, обхващащи комисура, се препоръчва ЛЛ с цел по-добри козметични резултати и подобрен локален контрол.¹⁴ При рядко наблюдаваните слабо диференцирани тумори ЛЛ също е за предпочитане с възможност за обхващане на по-голям обем на облъчване и регионални лимфни възли. При умерено авансирани лезии (2-4 cm) ЛЛ е предпочитано и постига по-добър функционален и козметичен резултат. *Stranc et al.*¹⁴ проучват функцията за устните при 37 пациенти след операция (19 случая) или ЛЛ (18 случая) и ги в сравняват с нормални контроли; в сравнение с хирургия ЛЛ позволява по-добро съхранение на усещането, интеркомисурно разстояние и еластичността. Дефинитивно ЛЛ, със или без едновременна ХТ, е за предпочитане при пациенти, които не са хирургични кандидати. Регионалните лимфни възли не подлежат на елективно лечение при T1- и T2-лезии, освен ако не е налице перинеурална инвазия или обхващане на комисура. *Babington et al.*¹⁵ докладва 130 пациенти с карцином на устни, 75% от които са T1; първоначалното лечение включва операция (39%), ЛЛ (48%) или и двете (13%); двегодишната преживяемост без болест е 82% след ЛЛ и 54% – след хирургия ($p < 0.001$). *Baker and Krause*¹⁶ съобщават за 279 пациенти, лекувани с ЛЛ (47%) или хирургия (53%), без достоверна разлика в петгодишната преживяемост без тумор.

Тумори на пода на устна кухина. Самостоятелно дефинитивно ЛЛ е показано като алтернатива на хирургично лечение при T1-2N0M0 (стадии I-II). При T1 и повърхностни T2-лезии на пода на устна кухина ЛЛ и хирургия водят до еднакви лечебни резултати. Поради

риск от лъчевоиндуцирана некроза на кост и меки тъкани се предпочита оперативно лечение. Резултатите след дефинитивно ЛЛ вират със стадия на тумора и техниката на ЛЛ. Перкутанното ЛЛ, приложено самостоятелно, постига по-нисък локален контрол, сравнено със самостоятелна брахитерапия или комбинация от двете.¹⁷ *Sessions et al.*¹⁸ докладват 280 пациенти, лекувани със самостоятелно хирургично лечение, самостоятелно ЛЛ или комбинация от двете; отчетената петгодишна преживяемост за всички стадии е 43.2% с ЛЛ и достига 76.2% при локална резекция; при комбинация на двата метода е 60.9%.

Тумори на предни две трети на език (орална част). Хирургията и ЛЛ са еднакво ефективни при контролиране на малки T1- и повърхностни T2-тумори на оралния език. Въпреки че рискът от значителни усложнения с ЛЛ е нисък, хирургията е предпочитан метод на лечение поради риск от развитие на костна и мекотъканна некроза. Дефинитивно ЛЛ се прилага при отказ или противопоказания от страна на пациента на оперативно лечение.¹⁹ Резултатите, постигнати със самостоятелно перкутанно ЛЛ, са под оптималните. *Wendt et al.*²⁰ съобщават за рецидив в лимфни възли при 44% от пациенти, неполучили ЛЛ за лимфни възли: при 27% след по-малко от 40 Gy и 11% за тези, които са получили 40 Gy или повече. *Fein et al.*¹⁹ докладват еквивалентен двегодишен локален контрол с ЛЛ или хирургия, самостоятелно или в комбинация – 72-79% за T1 и T2 лезии; комбинираното лечение води до по-високи нива на излекуване за T3 и T4 тумори (67-82%), сравнено с 0-45% за самостоятелно ЛЛ.

Тумори на букална мукоза. Предпочитан метод при T1- и повърхностни T2-лезии е хирургия. Самостоятелно ЛЛ се използва при невъзможност за оперативно лечение. Тумори T1 и T2 могат да се лекуват с комбинация от перкутанно ЛЛ и интерстициален имплант. Повърхностните T2- и T3-тумори могат да бъдат излекувани с ЛЛ; въпреки

това, при дълбока мускулна инвазия честотата на излекуване с ЛЛ е ниска.²¹ Петгодишната преживяемост без болест след ЛЛ е в диапазон от 50% до 60% според стадия на първичния тумор и наличието или отсъствието на метастази в лимфни възли; локалният контрол за първичния тумор е 52%.²²

Тумори на гингива. Повечето Т1- и повърхностни Т2-лезии се лекуват хирургично. Пациенти, лекувани с дефинитивно ЛЛ за Т3- и Т4-лезии, достигат петгодишна обща преживяемост от 30% до 40%.²³ Wang²² съобщава 78% туморен контрол при Т1-тумори и 27% при Т2-тумори след самостоятелно ЛЛ. Fayos²⁴ докладва 50% локален контрол след самостоятелно ЛЛ за тумори с начална костна инвазия и 25% локален контрол – със значителна инвазия. Пациенти с Т1-2-тумори, които не се считат за хирургични кандидати, се лекуват с ЛЛ.

Тумори на ретроларен триъгълник. Локалният контрол за Т1- и Т2-тумори е еквивалентен с хирургия или ЛЛ.²⁵ Ако туморът достига тонзиларни дъги, меко небце или букал мукоза, е необходима обширна хирургична резекция, което налага приложение на ЛЛ. Повърхностни Т3-лезии могат да се лекуват с ЛЛ. Доклад на MDACC²⁶ съобщава, че локалният контрол варира от 70% до 76% след ЛЛ за Т1-, Т2-, и Т3-тумори.

Тумори на твърдо небце. Хирургията в повечето случаи е предпочитан подход на лечение, а ролята на ЛЛ като първичен метод не е добре дефинирана. При повърхностно разпространение на тумора на голяма площ ЛЛ може да се приложи като начална терапия. Въпреки това, в повечето случаи операцията е най-подходяща поради ангажиране на костта, когато ЛЛ е малко вероятно да бъде ефективно. Yorozu *et al.*²⁷ докладват 31 пациенти, получили перкутанно ЛЛ между 1990 и 1997г.; резултатите за петгодишен локален контрол са 53%, а след спасителна хирургия – 69%.

Тумори на орофаринкс. Дефинитивно ЛЛ е метод на избор за Т1-2N0-1M0 (стадии I-II и начален III). Като цяло, ЛЛ е водещо при орофарингеални тумори, предвид ефективност на ЛЛ и потенциална функционална загуба при големи хирургични резекции. Техниката на IMRT осигурява локален контрол, подобен на конвенционално ЛЛ, при редуциране на потенциални ранни и късни лъчеви реакции. Към днешна дата само едно рандомизирано проучване сравнява хирургично лечение с ЛЛ при първичен орофарингеален плоскоклетъчен карцином (RTOG 73-03)²⁸; включва 70 пациенти, рандомизирани за дефинитивно ЛЛ, неоадювантно ЛЛ, последвано от операция, или операция, последвана от ЛЛ; не е установена статистически значима разлика в локален контрол и обща преживяемост. Предвид многообразието на тумори в орофаринкс и наличието на различни стадии е трудно да се изведат препоръки за лечение. Ранните стадии на орофарингеален карцином (Т1 до Т2, N0 до N1) могат да бъдат лекувани с ЛЛ или с хирургия, последвана от адювантно ЛЛ при индикации; хирургията и ЛЛ постигат еквивалентен локален и регионален контрол.²⁹ Изборът на лечебен метод е в зависимост от очакваните функционални и козметични резултати, най-подходящото лечение за лимфни възли в риск, както и от целите и предпочитанията на пациента. Добре латерализираните тумори, специално на тонзила, могат да бъдат лекувани с едностранно ЛЛ с по-благоприятен профил на токсичност. ЛЛ традиционно се използва при ранни стадии на орофарингеални тумори въз основа на отличен локален контрол и приемлива токсичност, сравнена с по-висок процент на тежки усложнения от хирургия, особено при по-големи серии. При тумори в междинен стадий (голям Т2-тумор, неекстензивни Т3-тумори, със или без авансирало нодално ангажиране) се прилага основно ЛЛ, със/без ХТ, тъй като след хирургична резекция често се налага прилагане на следоперативно ЛЛ при наличие на множество положителни лимфни възли, екстранодално

разпространение или близки резекционни линии; в тези случаи самостоятелното ЛЛ избягва комбинираната токсичност на хирургия и адювантно ЛЛ, защото резекцията при този стадий често води до функционална загуба. Локално авансиралите първични тумори (голям, инфилтративен Т3- или Т4-тумор) могат да бъдат лекувани с ЛЛ, за предпочитане със съпътстваща ХТ или с първична резекция, лимфна дисекция и постоперативно ЛЛ, със или без съпътстваща ХТ.

Тумори на тонзила. Обзор²⁹, обхващащ публикации между 1970 и 2000 г. в Северна Америка, обобщава данните, сравняващи хирургия, със или без адювантно ЛЛ, с дефинитивно ЛЛ, със или без шийна лимфна дисекция; включените 51 публикации обхващат около 6400 пациенти; резултатите по отношение на тонзиларния регион показват поразително подобни онкологични резултати между първично хирургично лечение и дефинитивно ЛЛ: локален контрол – 70% срещу 68%, локорегионален контрол – 65% срещу 69%, петгодишна обща преживяемост – 47% срещу 43%; честотата на тежки усложнения (23% срещу 6%) и фатални усложнения (3.2% спрямо 0.8%) е значително по-висока в групата, получила хирургия. Поради по-ниска честота на странични реакции с дефинитивно ЛЛ авторите препоръчват този подход на лечение при плоскоклетъчни тумори на тонзила. Онкологичните и функционални резултати от дефинитивно ЛЛ се подобряват с времето, което е видно от институционални серии^{30, 31}; включват от 102 до 503 пациенти с плоскоклетъчни тумори на тонзиларен регион, лекувани с конвенционално ЛЛ; локалният контрол за всички Т-категории е в рамките на 56-79%, като за Т1 е 76-94%, за Т2 е 63-91%, за Т3 е 58-80%, а за Т4 е 33-61%. Подобрените резултати, наблюдавани през последните години, са вероятно в резултат на подобрени образни методи, водещи до миграция в стадия, подобрени техники за планиране, повишената честота на HPV-позитивни тумори. По-добри резултати се постигат с едновременно

лъъхехимиолечение, което е обект на друг раздел. Най-голямото проучване върху ЛЛ на орофарингеален карцином в ерата на IMRT включва 776 пациенти, лекувани в MDACC с IMRT от 2000 г.³²; половината са с тонзиларен карцином, 46% – с тумор на базата на език и малък процента – на меко небце и фарингеална стена; около 50% от пациентите са получили и ХТ; петгодишният локорегионален контрол и обща преживяемост са съотв. 90% и 84%; 16% от пациентите са преминали тонзилектомия (до голяма степен за диагностични цели), а 9% са имали ексцизионна биопсии на лимфни възли.

Данни на Aarhus University не отчитат влияние на ипсиларно ЛЛ при тонзила върху локорегионалния контрол или общата преживяемост, но всички странични ефекти са редуцирани по честота (дисфагия, ксеростомия, пресипналост, атрофия, фиброза, и отоци).³³ Американската колегия по радиология (ACR) препоръчва ипсилатерално ЛЛ при тонзиларни тумори с инвазия в меко небце или основа на езика, по-малка от 1 cm, и N0- или N1-стадий на лимфни възли.³⁴

Тумори на базата на език. Плоскоклетъчните тумори имат склонност да са по-агресивни локално, регионално и системно, с по-лоши резултати в сравнение с тонзиларен карцином. Една публикация²⁹ разглежда лъчетерапевтична и хирургична литература в периода от 1970 г. до 2000 г. и сравнява отчетените резултати между хирургия, със и без ЛЛ, и дефинитивно ЛЛ, със или без лимфна дисекция, за първични тумори на базата на език; подобни са резултатите, постигнати с хирургия, спрямо ЛЛ, като изходно лечение с локален контрол – 79% срещу 76%, петгодишна обща преживяемост – 49% срещу 52% и петгодишна случай-специфична преживяемост – 62% срещу 63%; локорегионалният контрол е по-добър с ЛЛ като основна модалност (60% срещу 69%); честотата на тежки и фатални усложнения е по-висока при хирургичния като първи метод на

избор – съотв. 32% срещу 3.8% и 3.5% срещу 0.4%; авторите заключават, че ЛЛ, със или без лимфна дисекция, е за предпочитане при голяма част от плоскоклетъчните тумори на базата на езика. Най-голямата серия пациенти с карциноми на базата на език е в периода 1964-2003г от Университета на Флорида и включва 333 пациенти; докладва се локален контрол от 93% за T1 до T2 тумори и 82% и 53% съотв. при T3 и T4 тумори.³⁵

Тумори на меко небце. Те са малка част от орофарингеални тумори, с честота под 10% от общия брой. В проучванията преобладават ранните стадии I и II, защото тези туморите са с по-малка вероятност за локорегионално авансиране и представляват по-висок процент от тумори в ранни стадии.³⁶ Поради по-ниска честота на тумори на меко небце натрупването на голям брой пациенти за проучване е предизвикателство. Обикновено дефинитивното ЛЛ се предпочита пред хирургия, защото хирургическите дефекти могат да доведат до нарушения на говора и гълтането. Едно проучване³⁷ за дефинитивно ЛЛ между 1963 г. и 2004 г. докладва петгодишен локален контрол съотв. 90% при T1, 91% при T2, 67% при T3 и 57% при T4; общата петгодишна преживяемост е 44%, като много пациенти умират от коморбидност и втори първичен тумор (петгодишна специфична ракова преживяемост – 73%).

Тумори на странична и задна фарингеална стена. Плоскоклетъчните карциноми на фарингеална стена са със сравнително най-ниска честота сред туморите на орофаринкс. Туморите на фарингеална стена могат да се лекуват с хирургия и ЛЛ, но сравняването на двата метода е проблематично поради ниската честота и присъщата изменчивост на стадиране на тези лезии, както и ограниченото количество литература. Едно проучване³⁸ докладва 148 пациенти с плоскоклетъчен карином, лекувани с дефинитивно ЛЛ между 1964 и 2000; петгодишният локален контрол е съотв. 93% за T1, 82% за T2, 59% за T3 и 50% за T4.

Режими на фракциониране. Мета-анализ върху неконвенционални режими на фракциониране включва 6515 пациенти от 15 проучвания, повечето от които са с тумори на ларинкс или орофаринкс в стадии III или IV; при неконвенционален режим на фракциониране се установява 3.4% полза за петгодишна обща преживяемост, а при хиперфракциониране и ускорено ЛЛ – съотв. 8% и 2%³⁹; локорегионалният контрол е подобрен с 6.4% за 5 години при променено фракциониране; по-голяма е ползата за локалния контрол в сравнение с нодалния контрол; ползата от променено фракциониране е най-силно изразена при по-млади пациенти, със статистически по-ниско въздействие с напредване на възрастта.

Тумори на хипофаринкс. T1- и T2-тумори. Самостоятелно дефинитивно ЛЛ е метод на избор за стадий T1N0M0 и избрани T2-тумори, подходящи за органосъхраняващо лечение (стадии I-II). Поради висока склонност за нодално метастазиране туморите на хипофаринкс често изискват мултимодално лечение. Самостоятелно ЛЛ се прилага в ранни стадии.^{40, 41} Локалният контрол при T1 варира от 74 % до 90%, а при T2 – от 76% до 85%. В сравнение с данни от исторически контроли приложението на хиперфракционирани режими води до подобрен локален контрол. Например, анализ на MDACC отчита локален контрол от 86% при хиперфракциониране (35 пациенти), сравнено с 63% за конвенционално фракциониране (23 пациенти).⁴⁰ Аналогично при T2-тумори на пириформен синус *Amdur et al.*⁴² докладват локален контрол от 89% при две фракции дневно, сравнено с 73% при прилагане на една дневна фракция ($p = 0.09$). Въпреки че основният принос се отдава на хиперфракционирани режими, трябва да се вземе предвид и подобренията на високотехнологичните лъчетерапевтични техники. Повърхностните и екзофитните тумори, особено в преддверията, са склонни да бъдат лекувани с ЛЛ, докато инфилтриращите тумори с подобен стадий, особено в апекс, са

подходящи за мултимодално лечение. Препоръчва се хиперфракциониране на дозата с две дневни фракции от 1.2 Gy до обща огнищна доза (ООД) – 76.8 Gy или схеми на акселерирано ЛЛ чрез едновременен буст по схемата на DAHANCA.⁵ При едновременен буст⁴³ големите обеми получават при ДОД 1.8-Gy ООД от 54 Gy и в областта на буста се реализира втора дневна фракция от 1.5 Gy през последните 2.5 седмици, като реализираната ООД е 72 Gy, приложена в 6 седмици.

Тумори на ларинкс. T1- и T2-глотисни тумори. Радикално ЛЛ на карцином на глотис се прилага като алтернатива на ендоскопска резекция при карцином *in situ*, метод на избор е за стадий T1-2N0M0 и избрани T3-тумори, подходящи за органосъхраняващо лечение (стадии I-III). Самостоятелно ЛЛ е метод на избор и при органосъхраняващ подход при пълен или частичен отговор след индукционна химиотерапия. Лечението на ранен глотисен карцином в стадий T1-T2 е противоречиво и често се определя от предпочитанията и опита на лекуващите лекари. Прилага се дефинитивно ЛЛ или частична ларингектомия със съхраняване на говорната функция. Публикации върху големи серии от пациенти докладват еквивалентен контрол с хирургия (изрязване, кордектомия или хемиларингектомия) и ЛЛ. Двете модалности на лечение не са съпоставяни в сравнителни проучвания и е малка вероятността да бъде проведено рандомизирано проучване. Поради това е наложително пациентът да бъде запознат с двата метода на лечение и да участва при определяне лечебната стратегия. Налице са няколко трудности при сравняване на резултатите от различните възможности за лечение; почти всички серии са ретроспективни едноцентрични проучвания; по тази причина е трудно да се установи дали малките разлики в нивата на туморен контрол между сериите са реални. *Mendenhall et al.*⁴⁴ проучва този проблем чрез определяне на хирургична процедура, която би била подходяща при пациентите, които са облъчени; те установяват, че опцията за хирургич-

но лечение би изисквала тотална ларингектомия, а не частична, при 10% от пациентите с T1-стадий и 55% – при T2-стадий. Въпреки това, супракрикоидната ларингектомия до голяма степен е развита през последното десетилетие. Много пациенти, описани от *Mendenhall et al.* през 1993 г. и смятани за подходящи за самостоятелна тотална ларингектомия, сега могат да се лекуват с органосъхраняваща хирургия. Според *Olsen*⁴⁵ при нефиксирани аритеноиди не се изисква тотална ларингектомия; въпреки че това може би е вярно от техническа гледна точка, много пациенти с ларингеален карцином са по-възрастни, дългогодишни пушачи и медицински може да не са подходящи за частична операция на ларинкс, различна от изрязване на малки T1-лезии. Локалният контрол, постигнат с дефинитивно ЛЛ, варира от 85% до 95%, а крайният контрол след спасителна хирургия при рецидив е над 95%. Спасителната хирургия при локален рецидив често изисква тотална ларингектомия, но в някои случаи е възможна хирургия със съхраняване на гласа.^{46, 47} Важен фактор при избор на лечение за всеки отделен пациент е очакваното качество на гласа след терапията; за съжаление, проучвания, сравняващи качеството на гласа след лазерна екзцизия и ЛЛ, дават противоречиви заключения. Мета-анализ⁴⁸ върху повече от 7600 пациенти отбелязва тенденция към подобряване на качеството на гласа с ЛЛ в сравнение с трансорална лазерна екзцизия; резултатите, постигнати с ЛЛ при T2-тумори, са по-неблагоприятни (63-78%), сравнено с T1-тумори, като локалният контрол варира от 65% до 80%, а крайният контрол със спасителна хирургия достига около 90%.⁴⁹⁻⁵³ Две големи ретроспективни проучвания предполагат тенденция ($p > 0.05$, но < 0.1) към подобрен контрол при T2-тумори с две фракции дневно^{51, 54}; авторите предполагат, че независимо от приноса на две фракции дневно, по-важен фактор е по-високата дневна доза, тъй като прилагането на дневна фракция, по-малка от 2 Gy, постига локален контрол от 59%, сравнено с 80% при тези, лекувани с по-голяма от 2 Gy.

Рандомизирано проучване на RTOG сравнява хиперфракциониран режим на облъчване с конвенционално фракциониране; хиперфракциониранят режим води до 9% подобрение на петгодишния локален контрол; въпреки че този резултат не е статистически значим, в съответствие е с резултати на подобни проучвания.⁵⁵ При невъзможност за прилагане на хиперфракциониран режим дневната фракция, по-голяма от 2 Gy, води до по-добър резултат, сравнено с по-малка дневна фракция. Препоръчва се прилагане и на едновременен буст като при DAHANCA.

T3-глотисни тумори. Повечето серии за дефинитивно ЛЛ са относително малки – от 39 до 141 пациенти.^{56,57} Локалният туморен контрол варира от 44% до 70%. Разнообразни режими на фракциониране с две фракции дневно постигат контрол при приблизително две трети от пациентите.⁵⁸

T1-, T2-селектирани супраглотисни тумори. Самостоятелно перкутанно ЛЛ се прилага при стадий T1-2N0M0 и избрани T3-тумори, подходящи за органосъхраняващо лечение (стадии I-III); то е алтернатива на ендоскопска резекция, със или без шийна дисекция, или отворени парциални резекции на супраглотис; метод на избор е за карцином *in situ*. Самостоятелно ЛЛ може да се приложи и при T3N0-тумори като алтернатива на тотална ларингектомия при пациенти с медицински противопоказания за ЕЛХЛ. Дефинитивно ЛЛ се прилага като алтернатива на ЕЛХЛ при стадий T1-2N+ и избрани T3N1-пациенти, кандидати за органосъхраняваща операция. Самостоятелно лъчелечение е метод на избор при пълен или частичен отговор след индукционна химиотерапия. Подобно на глотисния тумор, оптималното лечение на супраглотисните карциноми все още е обект на проучване; ситуацията се усложнява и от необходимостта да бъде приложено лечение не само за първичния тумор, но и за лимфните възли; почти при една трета от пациентите

ранен и междинен стадий на супраглотисен тумор се отчита шийна лимфаденопатия⁵⁹ и при една трета е налице субклинично ангажиране на лимфни възли, установено с лимфна дисекция⁶⁰. Методите на лечение, съхраняващи говорната функция при ранен и междинен стадий, са супраглотисна ларингектомия или дефинитивно ЛЛ.^{47,59,61,62} Локалният контрол в повечето хирургични серии варира от 80% до 90%. Водещо усложнение при супраглотисната ларингектомия е аспирацията. Последващи серии съобщават за туморен контрол от 84% до 100% при T1-тумори.^{63,64} Няколко проучвания представят резултати, постигнати с ЛЛ при T2- и благоприятни T3-лезии^{51,65}; *Fletcher and Goepfert*⁶⁴ постигат локален контрол в 76% от тази подгрупа с ескалация на общата доза при конвенционален режим на облъчване до 70 Gy. Прилагане на променени режими на фракциониране сочат тенденция към по-нататъшно подобряване на локалния контрол.⁶⁰ В рандомизираните изпитване на DAHANCA за проучване на различни режими на фракциониране ползата от прилагане на ускорено лечение при ТГШ като цяло е най-забележима в подгрупа с тумори на супраглотис.⁵ Влиянието на позитивния нодален статус върху локалния контрол е оценено в няколко серии. *Wall et al.*⁶⁶ установяват, че наличието на лимфаденопатия води до значително влошен локален контрол. Подобна констатация визират и *Wang et al.*⁶⁷ с докладван петгодишен локален контрол след акселерирано фракциониране от 86% при нодално негативен статус, за разлика от 46% при пациенти със стадий N2-3; ЛЛ е метод на избор за пациенти с по-малки или екзофитни лезии (T2 или благоприятно T3) или с обемисти лезии, които имат медицински контраиндикации за органосъхраняваща хирургия.

Локално авансирани тумори на ларинкс. Въпреки че самостоятелното ЛЛ може да съхрани ларинкса при някои пациенти, този подход обикновено води до по-нисък процент на преживяемостта, сравнено с хирургия. Фаза III проучване 91-11 на RTOG/Интергруп рандомизира пациенти за три подхода: самостоятелно ЛЛ, индукционна

химиотерапия и локално лечение на базата на отговор и едновременно лъчехимиолечение⁶⁸; от резултатите става ясна ролята на комбинирания подход и се валидира нехирургичният подход за лечение при локално авансирани тумори на ларинкс.

Тумори на назофаринкс. Дефинитивно ЛЛ се прилага при стадий T1N0M0 за първичен тумор и елективно ЛЛ – за лимфни вериги; прилага се и в случаи с противопоказания за едновременно лъчехимиолечение (ЕЛХЛ). Исторически ЛЛ е прилагано както самостоятелен метод с постигната петгодишна обща преживяемост от 35-50%, като в ранните стадии (I-II) петгодишната преживяемост без болест достига 75-95% с обща преживяемост – 70-80%. При авансиралите стадии (III-IV) процентите за тези два показателя е съответно около 50% и само 10-40%. Самостоятелното ЛЛ продължава да е стандарт при ранен стадий T1, докато при авансирани лъчехимиолечението заема водещо място. Проучване на MDACC докладва дългосрочни резултати върху голяма популация от пациенти, лекувани само с ЛЛ⁶⁹; при прилагане на AJCC система от 1992 г. изследователите откриват, че напреднала T-категория, плоскоклетъчен хистологичен тип и дефицит на черепномозъчни нерви са маркери за влошен локален контрол; петгодишният локален туморен контрол при T1, T2, T3 и T4 е съответно 93%, 79%, 68% и 53%. Подобни резултати се наблюдават и в други по-малки серии.^{70, 71} Ретроспективни проучвания⁷² сочат, че при T1-2-тумори се постига локален контрол от 90-100% при ООД по-голяма от 70 Gy в GTV, сравнено с 80% при прилагане на ООД 66-70 Gy. При T3-4-тумори локалният контрол е под 50%, дори при приложение на дози над 70Gy, което предполага, че освен предписаната доза, адекватното покритие на локално авансирани тумори трябва да се вземе предвид. Ретроспективно проучване⁷³ при 1008 пациенти с T1-тумор, облъчени с четири различни режима на фракциониране, доказват, че ООД е най-важен прогностичен фактор. Дозата на фракцията не оказва влияние на локалния

контрол, но е значителен рисков фактор за некроза на темпоралния лоб; препоръчва се да се избягват фракции над > 2-2.12 Gy. Няколко групи са провели фаза III проучвания, сравнявайки самостоятелното ЛЛ с едновременно лъчехимиолечение.⁷⁴⁻⁸⁰ Първото проучване, което показва рязко подобрение на преживяемост при едновременно лъчехимиолечение, е Intergroup study 009974, но предварително е затворено след резултати на планирания междинен анализ (октомври 1995 г.); пациенти, лекувани със стандартна схема, получават 70 Gy в дневни фракции от 1.8 Gy до 2 Gy; пациенти, включени в група с комбиниран подход, получават едновременно с ЛЛ 100 mg/m² cisplatin в дни 1, 22 и 43 от облъчването, и cisplatin (80 mg/m²) и 5-FU (1000 mg/m²) на дни 1-4 на всеки 3 седмици за три цикъла след облъчване; отчетено е статистически значимо подобрение на обща преживяемост и преживяемост без болест в групата с комбинирано лечение както при междинния, така и при крайния анализ, публикуван през 2001 г.; петгодишната обща преживяемост за пациенти с кератинизиращ плоскоклетъчен карцином е 37%, за диференциран некератинизиращ карцином – 55% и за недиференциран тип некератинизиращ карцином – 60%; това знаково проучване бележи въвеждане на нов стандарт на лечение на назофарингеален карцином и води до изключването на назофарингеални случаи от последващи проучвания на локално авансирани ТГШ. Въпреки че множество проучвания ясно установяват ролята на съпътстващата ХТ за стадий III и IV, ролята при стадий II е неясна. Проучването на Chen et al. рандомизира 230 пациенти със стадий II по китайската система от 1992 г. (много случаи със стадий II по AJCC) за самостоятелно ЛЛ или лъчехимиолечение със седмична платина⁸⁰; отчетената петгодишна обща преживяемост е 94.5% срещу 85.8% ($p = 0.007$), а преживяемостта без прогресия е 87.9% срещу 77,8% ($p = 0.017$) в полза на едновременно лъчехимиолечение. Това проучване доказва ролята на едновременно лъчехимиолечение и при стадий II.

Множество институции, както в САЩ, така и в ендемичните райони, съобщават подобри клинични резултати след прилагането на IMRT техники. Първи UCSF докладва опит с IMRT при 67 пациенти, включително 45 пациенти със стадий III-IV, лекувани в периода между 1995 и 2000 г.⁸¹; при авансирани стадии е приложено едновременно лъчемиолечение; докладвани са четиригодишни данни за локален, локорегионален контрол, преживяемост без прогресия и обща преживяемост съотв. 97%, 98% и 88%.⁸¹ Наскоро публикувано проучване на RTOG 0225⁸² с подобен режима на UCSF използва едновременно интегриран буст; след средно проследяване от 2.6 години прогностичните показатели за двегодишен локален и локорегионален контрол и обща преживяемост са съотв. 92.6%, 89.3% и 80.2%. При подобен или подобрен локорегионален туморен контрол IMRT води до значимо по-ниска честота на късните лъчеви реакции в сравнение с конвенционални методи за облъчване; на първа година от началото на IMRT само 13.5% са с ксеростомия степен 2, двама пациенти са със степен 3 и нито един – със степен 4.

Тумори на слюнчени жлези. Самостоятелно дефинитивно ЛЛ е метод на избор при нерезектабилни случаи или при пациенти, при които не се препоръчва оперативно лечение – Т3, Т4а и Т4б. Дефинитивно ЛЛ е показано и при неоперабилни рецидиви след радикално лечение, невключващо или включващо ЛЛ (повторно облъчване). При локално нерезектабилни тумори на слюнчени жлези приложението на дефинитивното ЛЛ с ООД 70 Gy с конвенционално фракционирание води до локорегионален контрол в рамките от ≤ 20% до 30%^{83, 84}, което показва лошите резултати, постигнати с фотонно ЛЛ. Тези данни са в съответствие с други, постигнати в рандомизирано проучване, сравняващо фотонна с неутронна терапия при неоперабилни злокачествени тумори на слюнчени жлези.⁸⁵ Въпреки че RTOG 9003 показва, че неконвенционалните режими на фракционирание подобряват локорегионалния контрол при други ТГШ⁸⁶, ролята им при тумори на слюнчени жлези е

неясна. Проучване докладва резултати при използване на високи дози, ускорена, хиперфракционирана фотонна терапия при пациенти с неоперабилни тумори на малки и големи слюнчени жлези⁸⁷; всички пациенти са лекувани с фракции от 1.6 Gy два пъти дневно, в комбинация с различни буст техники с реализиране на обща доза от 65 до 70 Gy; резултатите за локален контрол и преживяемост са обещаващи, отчитайки при паротидна жлеза 100% петгодишен локален контрол и 65% петгодишна преживяемост, а за малки слюнчени жлези – съотв. 78% и 93%; късните усложнения са минимални; периодът на проследяване е сравнително кратък и до този момент не е публикувана актуализация. Въпреки предполагаемата потенциална роля на неконвенционалното фракционирание, то трябва да се разглежда като експериментално до наличието на достатъчно доказателства.

Неутронна терапия. Единственото рандомизирано проучване, сравняващо неутронно с конвенционално фотонно ЛЛ е проведено от RTOG при локално авансирани неоперабилни първични и рецидивиращи тумори на слюнчени жлези.⁸⁵ Изследването е прекратено преждевременно по етични съображения, защото междинният анализ върху 25 пациенти на втора година показва значително по-добър локален контрол с неутрони в сравнение с фотонни (67% срещу 17%, $p < 0.005$) и тенденция към подобрена преживяемост (62% срещу 25%, $p = 0.1$). Локален контрол от 67% е в синхрон с резултати на единични институции, свързани с използването на бързи неутрони.⁸⁸ Първоначално е отчетена средна преживяемост от 2.97 години с неутрони в сравнение с 1.23 години с фотони; при по-продължително проследяване кривите на обща преживяемост не показват различие. Като цяло, липсата на разлика в преживяемостта, високият процент на тежки усложнения, съчетани с липса на институции с налични възможности за лечение, ограничават широкото приложение на бързите неутрони.

Етмоидални и максиларни синуси. Дефинитивно ЛЛ се прилага при стадий T1-2N0M0 като алтернатива на хирургично лечение; може да се прилага и при T3-4a при отказ от оперативно лечение. Дефинитивно ЛЛ е показано и в случаи на диагностициране на карцином на етмоидални клетки с непълна резекция (след полипектомия) и наличие или липса на видим остатъчен тумор. Самостоятелно дефинитивно ЛЛ на карцином на максиларни синуси се прилага при локално авансирани иноперабилни (T4b_{всяко} N тумори), със или без ЕАХА.

Много авансирани карциноми на глава и шия. Това са новодиагностицирани тумори без далечно разпространение (M0), с неоперабилни първични тумори (T4bN_{всяко}) или с нерезектабилни лимфни метастази, или неподходящи за хирургия. Стандартно лечение за тази група е дефинитивно ЛЛ, приложено самостоятелно или в комбинация

с индукционна ХТ. За пациенти в добро общо състояние (PS 0-1) самостоятелно ЛЛ се прилага след индукционна ХТ. Самостоятелно или съчетано с ЕАХА, дефинитивното ЛЛ е метод на избор при PS 2. Самостоятелно дефинитивно ЛЛ може да се приложи за първичното огнище и при M1-пациенти в добро общо състояние, както и такива с рецидиви или персистенция без предхождащо ЛЛ.

Тумори на глава и шия с неизвестна първична локализация. Те се манифестират като позитивни шийни лимфни възли. Дефинитивно ЛЛ при тази група е показано при недиференциран или некератинизиращ плоскоклетъчен карцином или анапластичен (непроизхождащ от щитовидна жлеза), или при плоскоклетъчен карцином и при EBV-негативни и HPV-позитивни случаи. Самостоятелното ЛЛ е алтернатива на шийна лимфна дисекция при < N2 или се провежда след индукционна ХТ.

A	Дефинитивно перкутанно лъчелечение се препоръчва при T1-карциноми на супраглотис и при T1-2 на глотис.
B	<ul style="list-style-type: none"> ■ Дефинитивно перкутанно лъчелечение се препоръчва при карциноми на назофаринкс (T1N0M0) и се обсъжда при стадий T1-2N0M0 на карцином на устни, устна кухина, орофаринкс, хипофаринкс. ■ Модулирано по интензитет лъчелечение се препоръчва пред 3-D-конформално лъчелечение при карциноми на назофаринкс, етмоидални клетки и максиларни синуси. ■ Модулирано по интензитет лъчелечение или 3-D-конформално лъчелечение се препоръчва като лъчева техника при дефинитивно лъчелечение на карциноми на устни, устна кухина, орофаринкс, назофаринкс, хипофаринкс, супраглотис, глотис, слюнчени жлези.
D	При много авансирани карциноми на глава и шия с добър пърформанс статус се препоръчва дефинитивно лъчелечение.



- Стадиране за целите на лъчелечение изисква магнитнорезонансна томография като хибриден образ в планиращата виртуална компютър-томография.
- Планираният мишенен обем (PTV) за дефинитивно лъчелечение на устни, устна кухина и слюнчени жлези включва висок риск за първичен тумор и ангажирани лимфни възли (възможно локално субклинично разпространение на тумор и високорискови за метастази лимфни възли); лечебната доза е от 66 Gy (2.2 Gy на фракция) до 70 Gy (2 Gy на фракция) дневно от понеделник до петък за 6-7 седмици; при обща доза, надхвърляща 70 Gy, някои клиницисти използват по-ниска доза на фракция, за да намалят токсичността; допълнително 2-3 фракции могат да се добавят в зависимост от клиничните обстоятелства.
- PTV за орофаринкс, хипофаринкс, глотис \geq T2N1 и супраглотис \geq T2-3N0-1, етмоидални клетки, максиларен синус и при много авансирани карциноми на глава и шия включва висок риск за първичен тумор и ангажирани лимфни възли (възможно локално субклинично разпространение на тумор и високорискови за метастази лимфни възли): (i) лечебната доза е от 66 Gy (2.2 Gy на фракция) до 70-72 Gy (2 Gy на фракция) дневно от понеделник до петък за 6-7 седмици; при обща доза, надхвърляща 70 Gy, някои клиницисти използват по-ниска доза на фракция, за да намалят токсичността; допълнително 2-3 фракции могат да се добавят в зависимост от клиничните обстоятелства; (ii) 66-70 Gy (2 Gy на фракция; 6 фракции седмично ускорено лъчелечение); (iii) ускорено лъчелечение с едновременно свръхдозирание: 72 Gy за 6 седмици (1.8 Gy на фракция за среден и нисък риск PTV, голям обем; 1.5 Gy втора дневна фракция през последните 12 дни); (iv) хиперфракционирано лъчелечение 81.6 Gy за 7 седмици (1.2 Gy на фракция два пъти дневно с минимален интервал 6 часа); (v) 69.96 Gy (2.12 Gy на фракция) дневно от понеделник до петък за 6-7 седмици.
- PTV за назофаринкс включва висок риск за първичен тумор и ангажирани лимфни възли (възможно локално субклинично разпространение на тумор и високорискови за метастази лимфни възли): (i) лечебната доза е от 66 Gy (2.2 Gy на фракция) до 70 Gy (2 Gy на фракция) дневно от понеделник до петък за 6-7 седмици; при обща доза, надхвърляща 70 Gy, някои клиницисти използват по-ниска доза на фракция, за да намалят токсичността; допълнително 2-3 фракции могат да се добавят в зависимост от клиничните обстоятелства; (ii) 69.96 Gy (2.12 Gy на фракция) дневно от понеделник до петък за 6-7 седмици; при назофарингеални карциноми се препоръчва IMRT или 3D-конформално лъчелечение за намаляване на дозата в критичните структури.



- *Лечебни схеми при карцином на глотис: (1) TisN0: 60.75 Gy (2.25 Gy на фракция) до 66 Gy (2 Gy на фракция); (2) T1N0: 63 Gy (2.25 Gy на фракция) до 66 Gy (2 Gy на фракция); (3) T2N0: 65.25 Gy (2.25 Gy на фракция) до 70 Gy (2 Gy на фракция).*
- *Лечебни схеми за карцинома на супраглотис: (1) T1-2N0: 66-70 Gy (2 Gy на фракция); може да се използва ускорено лъчелечение с по 6 фракции седмично за общо 5.5-6 седмици; (2) T2N0: 65.25 Gy (2.25 Gy на фракция) до 70 Gy (2 Gy на фракция).*
- *RTV за тумори на глава и шия с неуточнена първична локализация включва висок риск за ангажирани лимфни възли (възможно локално субклинично разпространение във високорискови за метастази лимфни възли): (i) лечебната доза е 66 Gy (2.2 Gy на фракция) до 70 Gy (2 Gy на фракция) дневно от понеделник до петък за 6-7 седмици; при обща доза, надхвърляща 70 Gy, някои клиницисти използват по-ниска доза на фракция, за да намалят токсичността; допълнително 2-3 фракции могат да се добавят в зависимост от клиничните обстоятелства; (ii) доза в лигавици, съмнителни за първично огнище, в зависимост от големината на третиран обем 50-66 Gy (2 Gy на фракция); препоръчват се по-високи дози (60-66 Gy) за особено съмнителни участъци.*
- *При всички тумори с нисък и среден риск PTV за участъци, съмнителни за субклинично разпространение, включва 44-50 Gy (2 Gy на фракция при 3-D-конформално лъчелечение или 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy на фракция) при IMRT с едновременно интегрирано свръхдозирание на високорисковото PTV.*
- *Препоръчва се IMRT или 3D-конформално лъчелечение, особено при третиране на орофаринкс за намаляване на дозата в слюнчени жлези.*
- *Провеждане на IMRT лъчелечение трябва да се провежда в акредитирани центрове с техника и опит.*
- *Съществуват рандомизирани проучвания, показващи, че пациенти с тумори на глава и шия, провеждащи IMRT лъчелечение в центрове с голям обем и квалификация, имат достоверно по-добри резултати.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Dogan N, King S, Emami B, et al. Assessment of different IMRT boost delivery methods on target coverage and normal-tissue sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57 (5): 1480-1491
2. Lee NY, de Arruda FF, Puri DR, et al. A comparison of intensity-modulated radiation therapy and concomitant boost radiotherapy in the setting of concurrent chemotherapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66 (4): 966-974
3. Lee NY, O'Meara W, Chan K, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for locoregionally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69 (2): 459-468
4. Wu Q, Mohan R, Morris M, et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas. I: dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 573-585
5. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362 (9388): 933-940
6. Schoenfeld GO, Amdur RJ, Morris CG, et al. Patterns of failure and toxicity after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71 (2): 377-385
7. Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64 (1): 57-62
8. Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R, Mohan R. The potential for sparing of parotids and escalation of biologically effective dose with intensity-modulated radiation treatments of head and neck cancers: a treatment design study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46 (1): 195-205
9. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992; 25: 231-241
10. Salama JK, Haddad RI, Kies MS, et al. Clinical practice recommendations for radiotherapy planning following induction chemotherapy in locoregionally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75 (3): 725-733
11. Hartford AC, Palisca MG, Eichler TJ, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guidelines for intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73 (1): 9-14
12. Holmes T, Das R, Low D, et al. IMRT Documentation Working Group. American Society of Radiation Oncology recommendations for documenting intensitymodulated radiation therapy treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74 (5): 1311-1318
13. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 83: Prescribing, recording, and reporting intensity-modulated photon-beam therapy (IMRT). ICRU Report 83: 2010
14. Stranc MF, Fogel M, Dische S. Comparison of lip function: Surgery vs radiotherapy. *Br J Plast Surg* 1987; 40: 598-604
15. Babington S, Veness MJ, Cakir B, et al. Squamous cell carcinoma of the lip: Is there a role for adjuvant radiotherapy in improving local control following incomplete or inadequate excision? *ANZ J Surg* 2003; 73: 621-625
16. Baker SR, Krause CJ. Carcinoma of the lip. *Laryngoscope* 1980; 90: 19-27
17. Mendenhall WM, Van Cise WS, Bova FJ, et al. Analysis of time-dose factors in squamous cell carcinoma of the oral tongue and floor of mouth treated with radiation therapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 1005-1011
18. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, et al. Analysis of treatment results for floor-of-mouth cancer. *Laryngoscope* 2000; 110: 1764-1772
19. Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, et al. Carcinoma of the oral tongue: A comparison of results and complications of treatment with radiotherapy and/or surgery. *Head Neck* 1994; 16: 358-365

20. Wendt CD, Peters LJ, Delclos L, et al. Primary radiotherapy in the treatment of stage I and II oral tongue cancers: Importance of the proportion of therapy delivered with interstitial therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 1287-1292
21. Diaz EM, Holsinger FC, Zuniga ER, et al. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: One institution's experience with 119 previously untreated patients. *Head Neck* 2003; 25: 267-273
22. Wang CC: Radiation therapy for head and neck neoplasms: indications, techniques and results. Littleton, MA: John Wright-PSG, 1983
23. Byers RM, Newman R, Russell N, et al. Results of treatment for squamous carcinoma of the lower gum. *Cancer* 1981; 47: 2236-2238
24. Fayos JV: Carcinoma of the mandible. Results of radiation therapy. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1973; 12: 378-386
25. Byers RM, Anderson B, Schwarz EA, et al. Meoz R. Treatment of squamous carcinoma of the retromolar trigone. *Am J Clin Oncol* 1984; 7: 647-652
26. Lo K, Fletcher GH, Byers RM, et al. Results of irradiation in the squamous cell carcinomas of the anterior faucial pillar-retromolar trigone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 969-974
27. Yorozu A, Sykes AJ, Slevin NJ. Carcinoma of the hard palate treated with radiotherapy: A retrospective review of 31 cases. *Oral Oncol* 2001; 37: 493-497
28. Kramer S, Gelber RD, Snow JB, et al: Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: Final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group. *Head Neck Surg* 1987; 10: 19-30
29. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al: Squamous cell carcinoma of the oropharynx: Surgery, radiation therapy, or both. *Cancer* 2002; 94: 2967-2980
30. Perez CA, Patel MM, Chao KS, et al: Carcinoma of the tonsillar fossa: Prognostic factors and long-term therapy outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 1077-1084
31. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, et al. Definitive radiotherapy for tonsillar squamous cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 290-297
32. Garden AS, Dong L, Morrison WH, et al. Patterns of disease recurrence following treatment of oropharyngeal cancer with intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 941-947
33. Jensen K, Overgaard M, Grau C. Morbidity after ipsilateral radiotherapy for oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol* 2007; 85: 90-97
34. Expert Panel on Radiation O-H, Neck C, Yeung AR, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) ipsilateral radiation for squamous cell carcinoma of the tonsil. *Head Neck* 2012; 34: 613-616
35. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, et al. Definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the base of tongue. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 32-39
36. Selekt U, Garden AS, Morrison WH, et al. Radiation therapy for early-stage carcinoma of the oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 743-751
37. Chera BS, Amdur RJ, Hinerman RW, et al. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the soft palate. *Head Neck* 2008; 30: 1114-1119
38. Hull MC, Morris CG, Tannehill SP, et al. Definitive radiotherapy alone or combined with a planned neck dissection for squamous cell carcinoma of the pharyngeal wall. *Cancer* 2003; 98: 2224-2231
39. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: A meta-analysis. *Lancet* 2006; 368: 843-854
40. Garden AS, Morrison WH, Clayman GL, et al. Early squamous cell carcinoma of the hypopharynx. Outcomes of treatment with radiation alone to the primary disease. *Head Neck* 1996; 18: 317
41. Rabbini A, Amdur RJ, Mancuso AA, et al. Definitive radiotherapy for T1-T2 squamous cell carcinoma of pyriform sinus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 351-355
42. Amdur R, Mendenhall W, Stringer S, et al. Organ preservation with radiotherapy for T1-T2 carcinoma of the pyriform sinus. *Head Neck* 2001; 23: 353
43. Ang KK, Peters LJ, Weber RS, et al. Concomitant boost radiotherapy schedules in the treatment of carcinoma of the oropharynx and nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1339-1345
44. Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, et al. Radiotherapy alone or combined with neck dissec-

- tion for T1-T2 carcinoma of the pyriform sinus. An alternative to conservation surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 1017
45. Olsen KD. Reexamining the treatment of advanced laryngeal cancer. *Head Neck* 2010; 32: 1-7
 46. Schwaab G, Mamelle G, Lartigau E, et al. Surgical salvage treatment of T1/T2 glottic carcinoma after failure of radiotherapy. *Am J Surg* 1994; 168: 474
 47. Laccourreye O, Weinstein G, Naudo P, et al. Supracricoid partial laryngectomy after failed laryngeal radiation therapy. *Laryngoscope* 1996; 106: 495
 48. Foote RL, Grado GL, Buskirk SJ, et al. Radiation therapy for glottic cancer using 6-MV photons. *Cancer* 1996; 77: 381
 49. Le QX, Fu KK, Kroll S, et al. Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 115
 50. Groome PA, O'Sullivan B, Mackillop WJ, et al. Compromised local control due to treatment interruptions and late treatment breaks in early glottic cancer. Population-based outcomes study supporting need for intensified treatment schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1002-1012
 51. Garden A, Forster K, Wong P, et al. Results of radiotherapy for T2N0 glottic carcinoma. Does the "2" stand for twice-daily treatment? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 322
 52. Frata P, Cellai E, Magrini S, et al. Radical radiotherapy for early glottic cancer. Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. II. The case of T2N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1387-1394
 53. Chera BS, Amdur RJ, Morris CG, et al. Carotid-sparing intensity-modulated radiotherapy for early-stage squamous cell carcinoma of the true vocal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 1380-1385
 54. Mendenhall W, Amdur R, Morris C, et al. T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4029
 55. Trotti A, Pajak T, Emami B, et al. A randomized trial of hyperfractionation versus standard fractionation in T2 squamous cell carcinoma of the vocal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: S15
 56. Wylie JP, Sen M, Swindell R, et al. Definitive radiotherapy for 114 cases of T3N0 glottic carcinoma. Influence of dose-volume parameters on outcome. *Radiother Oncol* 1999; 53: 15-21
 57. Jackson SM, Hay JH, and Flores AD. Local control of T3N0 glottic carcinoma by 60 Gy given over five weeks in 2.4 Gy daily fractions. One more point on the biological effective dose (BED) curve. *Radiother Oncol* 2001; 59: 219
 58. Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, et al. Stage T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. A comparison of laryngectomy and irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 725
 59. Ferlito A, and Rinaldo A. The pathology and management of subglottic cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257: 168-173
 60. Wendt CW, Peters LJ, Ang KK, et al. Hyperfractionated radiotherapy in the treatment of squamous cell carcinomas of the supraglottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 1057
 61. Levendag P, Vikram B, and Sessions R. The problem of neck relapse in early stage supraglottic cancer. Results of different treatment modalities for the clinically negative neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1621
 62. Fein DA, Nichols RC, Lee WR, et al. T2-T3 carcinoma of the supraglottic larynx. A comparison of surgery and radiotherapy. *Radiat Oncol Investig* 1995; 2: 237
 63. Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, et al. Radiotherapy for squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. An alternative to surgery. *Head Neck* 1996; 18: 24
 64. Fletcher GH, and Goepfert H: Larynx and hypopharynx. In Fletcher G (eds): Textbook of radiotherapy, ed 3. Philadelphia: Lea & Febiger, 1980. pp. 330
 65. Hinerman R, Mendenhall W, Amdur R, et al. Carcinoma of the supraglottic larynx. Treatment results with radiotherapy alone or with planned neck dissection. *Head Neck* 2002; 24: 456
 66. Wall TJ, Peters LJ, Brown BW, et al. Relationship between lymph nodal status and primary tumor control probability in tumors of the supraglottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1895
 67. Wang CC, Nakfoor BM, Spiro IJ, et al. Role of accelerated fractionated irradiation for supraglottic carcinoma. Assessment of results. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 88

68. Forastiere A, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091
69. Sanguineti G, Geara FB, Garden AS, et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: Determinants of local and regional control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 985-996
70. Perez CA, Devineni VR, Marcial-Vega V, et al. Carcinoma of the nasopharynx: Factors affecting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 271-280
71. Bailet JW, Mark RJ, Abemayor E, et al. Nasopharyngeal carcinoma: Treatment results with primary radiation therapy. *Laryngoscope* 1992; 102: 965-972
72. Perez CA, et al. Carcinoma nasopharynx: factors affecting prognosis. *IJROBP* 1992; 23 (2): 271-280
73. Lee AW, Kwong DL, Leung SE, et al. Factors affecting risk of symptomatic temporal lobe necrosis: Significance of fractional dose and treatment time. *IJROBP* 2002; 53: 75-85
74. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1310-1317
75. Ma J, Mai HQ, Hong MH, et al. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1350-1357
76. Lin JC, Jan JS, Hsu CY, et al. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: Positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol* 2003; 21: 631-637
77. Chan AT, Teo PM, Ngan RK, et al. Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2038-2044
78. Lee AW, Lau WH, Tung SY, et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6966-6975
79. Wee J, Tan EH, Tai BC, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6730-6738
80. Chen QY, Wen YF, Guo L, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: Phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1761-1770
81. Lee N, Xia P, Quivey JM, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: An update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 12-22
82. Lee N, Harris J, Garden AS, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Radiation therapy oncology group phase II trial 0225. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3684-3690
83. Harish K: Management of primary malignant epithelial parotid tumors. *Surg Oncol* 2004; 13: 7-16
84. Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, et al. The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. *Cancer* 1992; 69: 615-619
85. Laramore GE, Krall JM, Griffin TW, et al. Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: Final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. Radiation Therapy Oncology Group. Medical Research Council. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 235-240
86. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: First report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 7-16
87. Wang CC, Goodman M. Photon irradiation of unresectable carcinomas of salivary glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 569-576
88. Catterall M, Errington RD. The implications of improved treatment of malignant salivary gland tumors by fast neutron radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1313-1318

5.2. ДЕФИНИТИВНА БРАХИТЕРАПИЯ*Захари Захариев, Румен Лазаров*

Единствено с перкутанно лъчелечение (ЛЛ) е трудно да се осигурят ниски лъчеви дози в критични органи като слюнчени жлези, челюст и дъвкателни мускули, които понасят късни нежелани ефекти. Основни предимства на брахитерапията (БТ) са висока локализирана доза с бърз спад и кратката продължителност на лечение.¹ Обемът на първичния тумор (GTV) получава необходимата доза насочено, което не може да бъде сторено безопасно само с перкутанно ЛЛ, а бързият спад на дозата позволява сравнителното добро щадене на нормалната тъкан. Интерстициалната БТ е идеална за селективно прилагане на висока доза в GTV, като по този начин усложненията се свеждат до минимум. Значителен опит е събран за нискодозова БТ при лечението на карцином на устни, език, долна част на уста, устна лигавица, основа на език, зона на сливици, меко небце, назофаринкс и т.н.² Брахитерапията може да бъде приложена като самостоятелно лечение, като допълнително лечение към хирургия и като локален буст в комбинация с перкутанно ЛЛ. Последните ретроспективни анализи показват, че това е ефективен метод за лечение при тумори на глава и шия (ТГШ). Видовете нискодозова БТ трябва да се оптимизират, за да се подобри лечението и страничните реакции. Пред нискодозова БТ се изправя предизвикателство на високодозова и пулсова технологии³; те имат предимство, че оптимизират разпределението на дозата като променят продължителността на излъчване¹. Предварителни резултати, получени с тези два метода, вече могат да бъдат обсъждани при лечението на ТГШ.³ Въз основа на клиничния си опит членовете на GEC-ESTRO са формулирали препоръки за нискодозова, високодозова и пулсова БТ при новодиагностицирани или рецидивирали ТГШ. Поради липса на рандомизирани проучвания тези общи и специфични препоръки са установени чрез

консенсус. В него се обсъждат само плоскоклетъчни карциноми, които са най-чести (над 95%). Самостоятелна БТ не е показана за други видове тумори, като аденокарцином, лимфоми, меланом и саркоми (с изключение на рабдомиосаркоми).

Селекция на пациенти. Интерстициалната БТ може да се използва самостоятелно или в комбинация с перкутанно ЛЛ и/или хирургия. При дефинитивна БТ радиоактивните източници могат да се имплантират само в добре отграничени тумори.¹ В комбинация (интра- или предоперативна) с хирургия е възможно да се разширят хирургичните граници с около 1.0-1.5 cm. Цел на комбинираната процедура е да се запази органната функция и/или козметичен ефект. В идеалния случай БТ предлага висока локална доза при големи тумори и служи като ефективна буст-терапия. Всички потенциални кандидати за БТ трябва да минат подробен преглед в областта на глава и шият, както и обстоен физикален преглед с рентгенограма на гръден кош преди започване на лечение. При повечето пациенти е необходим преглед под обща анестезия, за предпочитане в комбинация с панендоскопия, за да се изключат синхронни първични тумори. Панендоскопията включва бронхиален и езофагиален преглед с цитология с четкова и тъканна биопсии на всяка лезия. Компютър-томографията (КТ) и магнитнорезонансната томография (МРТ) имат основна роля при стадирание. За 3D-делинеацията на туморния обем (GTV) по-информативна е МРТ. Позитронноемисионната томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ) в някои случаи може да визуализира тумор или нодално разпространение, пропуснати от КТ и МРТ. Самостоятелна БТ не се препоръчва, ако туморът подлежаш на хирургично лечение, не е достъпен или ако границите му са лошо дефинирани, или ако опира към или е навлязъл в кост. Устната хигиена и денталният статус винаги трябва да се оценяват. Мандибуларни панорамни рентгенови снимки са необходими за информация относно височина и структура на челюст, както

и за данни за костна деструкция. При планиране на АА оралният хирург сменя пълен дентален и периодонтален статус. Ако се налагат екстракции на зъби, е необходимо пълно излекуване преди започване на БТ, за да се избегне некроза. Когато се използват линейни източници за имплантиране, се предпочита протеза с оловно екраниране (при локализации на устни, подвижна част на език, лигавица на уста и долна част на уста близо до челюст), за да се намали дозата към челюст и да се избегне остеорадионекроза. Всеки пациент има свой оловен екран, пригоден към неговата анатомия и туморен обем, където ще се имплантира източникът; той намалява получената доза с 50%. С модулирана по интензитет БТ защитата на критични структури може да бъде осъществена чрез прилагане на различни продължителности и позиции на източника.

Стратегия. Когато перкутанното АА или неoadювантна химиотерапия (ХТ) се комбинира с БТ, винаги трябва да бъде взет под внимание GTV, независимо от това колко ще бъде редуциран туморът впоследствие. Маркирането на тумора с рентгенопозитивни маркери или татуировки може да помогне много в очертаването на туморния обем, преди да е редуциран от проведеното лечение.

Дефиниране на GTV. Същинският туморен обем (GTV) е този на първичния тумор, дефиниран от клиничен преглед и образна диагностика. Клиничният мишенен обем (CTV) включва GTV с осигурителна зона, която взема под внимание възможно микроскопично разпространение, зависещо от разположение на тумора, но никога не трябва да е по-малко от 5 mm и в повечето случаи е 0.5-1 cm. Планирания мишенен обем (PTV) не се различава от CTV при „съвършения“ имплант. Третираният обем се обхваща от минималната изодоза, която в най-добрия вариант обхваща CTV.

Техника на имплантиране. Източниците за БТ трябва винаги да се имплантират в операционална, в която има възможност за анестезия с подходящо осветление, както и оборудване за овладяване на кървене. Техниката трябва да се основава на класическата система за интерстициална БТ, която се състои от три части: (1) набор от правила, които описват как източниците на облъчване трябва да бъдат разпределени в определен обем, за да се получи приемлива хомогенност на дозата; (2) метод за изчисляване на дозата; (3) система за предписване на дозата.

Доза и мощност на дозата. Общата доза, мощността на дозата, дозата за фракция и цялостното време за лечение са важни фактори. Като цяло, при нискодозова БТ прилагането на висока обща доза се препоръчва за осигуряване на локален контрол и за поддържане на мощността на дозата между 0.3 и 0.6 Gy/h, за да се сведат до минимум късните странични ефекти.^{7,8} При високкодозова БТ по-малката доза за фракция може да намали реакцията върху кожата, като е необходим по-голям брой фракции; препоръчват се дози между 3 и 4 Gy за фракция.⁹ Когато облъчването се прилага два пъти дневно, интервалът между фракциите трябва да е възможно най-дълъг, минимум 6 часа. Пулсовата БТ съчетава биологичните предимства на нискодозовата и технологичните предимства на високкодозовата БТ; извършването ѝ в режим 24 часа (пулсова доза 0.3-0.7 Gy/h) гарантира висок локален контрол и ниска токсичност спрямо конвенционална нискодозова БТ.^{4,5,7} Използването на линейно-квадратен модел се препоръчва за калкулиране на фракционирането с алфа/бета стойност 10 Gy и полувреме за корекция от 1.5 часа.¹²

Планиране и отчитане на лечението. Разпределението на дозата се изчислява от системата за планиране на лечението (Treatment Planning System) въз основа на образите

на импланта (с помощта на фиктивни източници). Използването на 3D при БТ на глава и шия за контуриране на GTV, CTV и критични органи прави възможно получаването на обективни данни от хистограмата доза-ефект. Идентифицирането на горещи или студени точки в тумора или критичните органи осигурява информация за оптимизация на дозовото разпределение, особено ако се използва стъпково посленатоварване (т.нар. модулирана по интензивност БТ).

Контролиране на лечението и снемане на катетъра. По време на БТ е задължително да се следи пациентът, за да се открият потенциални размествания на радиоактивни източници или катетри. Дават се съответно аналгетици и противовъзпалителни. Пациентът трябва да бъде научен да разпознава възпалителни реакции, които винаги се появяват след отстраняване на имплантите; започват около 7 дни по-късно, нараствайки до трета седмица и изчезват до шеста седмица. Рискът от вторична инфекция е нисък по време на интерстициално лечение, но е необходимо да се потвърди позицията на апликатора при облъчване. Премахването на катетрите става в операционна зала, където третирането на кръвоизливи и предпазването на дихателни пътища може да бъде постигнато по-ефективно.

Брахитерапия при тумори на устни. Тумори < 5 cm могат да бъдат лекувани само с БТ (Табл. 1). По-големи тумори може да се третират в комбинация между перкутанно

ЛЛ и буст с БТ. Тумори, навлезли в костта, трябва да се лекуват хирургично, ако това е възможно.

Техниката с твърда игла и темплейт предлага най-добри геометрични условия за импланта и се препоръчва при високодозова БТ. Тумори, засягащи горна устна и комисура, могат да се лекуват по-добре с техника на пластмасовите тръби. По правило CTV включва GTV със осигурителна зона от 5-10 mm. Препоръчва се ниска/пулсова доза от 60-65 Gy за T1, 65-70 Gy – за T2 и 70-75 Gy или още по-големи дози – за T3 лезии.^{1,13} Опитът с високодозова БТ при лечения за карцином на устни е малък, като липсата на проучвания с дългосрочни резултати затруднява определянето на стратегията за обща доза и оптимална програма на фракциониране.¹⁴ Брахитерапията предлага по-добри функционални и козметични резултати в сравнение с хирургия или самостоятелно перкутанно ЛЛ. Локалният петгодишен контрол е 90-95% при нискодозова БТ с *Iridium 192*.¹⁵ Около 80% от локалните рецидиви могат да получат успешно хирургично лечение. Повърхностни некрози се появяват при 2-10.1% от случаите, 70% от които се излекуват спонтанно в рамките на 6 месеца, а по-малко от 5% имат нужда от хирургия. Ангажирани лимфни възли се наблюдават рядко, но често са билатерално разположени. Елективна шийна дисекция трябва да се обсъди при локално авансирани N0-тумори.

Таблица 1. Плоскоклетъчен карцином на устна кухина и орофаринкс: резюме на методи и резултати.

Анатомично място	Селекция на пациенти	Техника на имплантиране	Граница на безопасност	Доза	Резултат
Устна	T1-3	RN	5–10 mm	60–75 Gy LDR-PDR	LC: 90-95% N: 2-10%
Устна лигавица	< 4 cm	PT 5–10 mm	65–70 Gy LDR-PDR (25–30 Gy буст 45–50 Gy ERT)	LC: 80-90% N: < 10%	
Подвижна част на език	T1-3	PT	5 mm	65–75 Gy LDR-PDR (25-30 Gy буст 40-45Gy ERT)	LR: > 90% N: 10-20%
Долна част на уста	T1-2N	RN или PT	> 5 mm	65 Gy LDR-PDR (10-25 Gy буст 46-50 Gy ERT)	LR: > 90% N: 10-30%
Орофаринкс	< 5 cm	PT	> 10 mm	LDR-PDR: 25-35 Gy буст, последван от 45-50 Gy ERT HDR 21–30 Gy/3 Gy на фракция или 21–24 Gy/4 Gy на фракция буст, последван от 45–50 Gy ERT	Основа на езика: LR: T1-2 80-90% T3-4 65-80%, N 25%, Faucial arch: LR: T1-2: над 90%. T3: 67%. N: 20%

Легенда: RN – твърди игли, PT – пластмасови тръби, LC – локален контрол, N – процент на некрози, ERT – перкутанно ЛЛ

Брахитерапия при тумори на устна лигавица. Самостоятелна БТ се препоръчва за тумори < 4 cm в диаметър и < 1.5 cm дебелина. Противопоказана е, ако туморът се разпростира в букоалвеоларен сулкус или интермаксиларна комисура. Най-подходяща е техниката с

пластмасова тръба на една или две равнини. Обхващането на задния контур на тумора е задължително при медиални и задни тумори, за да покрие достатъчно лигавицата на устата в зоната на интермаксиларната комисура.¹⁶ По правила CTV включва GTV с осигу-

рителна зона от 10 mm в предна и задна част и 5-10 mm в горна и долна граница на тумора. Най-добри резултати се получават при обща доза от 65-70 Gy (ниска/пулсова), приложена изключително само чрез БТ. Ако БТ са прилага като буст след 45-50 Gy перкутанно ЛЛ, дозата е 25-30 Gy (ниска/пулсова). Постига се проценти на локален контрол 80-90% само за нискодозова БТ с *Iridium 192*.^{1,17} Усложнения от степен 3 (предимно мекотъкнна некроза) се наблюдават при по-малко от 10%. Рядко се засягат лимфни възли; елективна шийна дисекция трябва да бъде обсъдена при N0 локално авансирани тумори.

Брахитерапия при тумори на подвижна част на устна. Самостоятелна БТ се препоръчва за стадий T1N0 и T2N0, по-малки от 4 cm. За тумори > 3-4 cm или N1 методът може да се приложи като буст след 40-45 Gy перкутанно ЛЛ на шия и устна кухина. В този случай често се предпочита хирургия и следоперативна БТ е елегантен начин за прилагане на адювантно облъчване в случай на близки или положителни резекционни линии (R1). Противопоказна е при T4-тумори с ангажиране на кост или при непълно покриване на кости от меки тъкани след хирургична интервенция. Техниката с пластмасова тръба е най-често използвана, докато тази с насочващ канал може да се прилага за най-малки тумори, особено при по-стари пациенти. По правило CTV включва GTV с 5 mm граница на безопасност. Препоръчаната доза (ниска/пулсова) е 65-75 Gy за дефинитивна БТ и 25-30 Gy след 40-45 Gy перкутанно ЛЛ.¹⁹ За спасителна БТ след перкутанно ЛЛ се препоръчва доза от 60 Gy. Препоръчителната мощност на дозата е 03-07 Gy/h/24 h. Резултатите от високодозова БТ трябва да бъдат валидирани в проспективни проучвания, но ако е единствена налична техника и не е включена в проспективно проучване, лечението трябва да бъде приложено на фракции под 3-4 Gy.²⁰ Процентът на локален контрол е 90% за T1 и T2N0, третирани само с БТ¹; по-нисък е при пациенти, третирани с перкутанно облъчване и буст от БТ. Около 10-20% от пациентите може да развият ме-

котъкнна некроза в зоната на облъчвания обем. Остеорадионекроза може да се развие в 5-10% от случаите; зоната на облъчваната кост е обикновено под 1 cm. Често има засегнати лимфни възли и те не рядко са билатерално разположени. Елективното лечение на шия с хирургия и/или радиация се препоръчва в повечето случаи; изчаквателно поведение може да се обсъди при T1N0-тумори, третирани само с БТ.

Брахитерапия при тумори на долна устна. Самостоятелна БТ се препоръчва за стадий T1N0 и T2N0 < 30 mm и > 5 mm от челюстта. Тумори > 30 mm, < 40 mm и > 5 mm от челюстта може да се третират с БТ или хирургия. Хирургията се препоръчва за тумори, отстоящи от челюстта > 40 mm или < 5 mm. Следоперативна БТ се прилага при близки резекционни линии, R1-резекция, лимфна инвазия (L1) или туморна инфилтрация, надвишаваща 5 mm, при отсъствието на други рискови фактори, като положителни лимфни възли. Засягане на челюст е абсолютно противопоказание за БТ, но ако оперативното лечение е невъзможно поради възраст на пациента или лош пърформанс статус, разпространението към венците не е абсолютно противопоказание. Приложими са както техника guide gutter, така и техника с пластмасовата тръба. За да се намали дозата към челюстта и рискът за остеорадионекроза, контактът между челюст и високодозови зони трябва да е минимален (не повече от 2 линии) и те трябва да са наклонени или извити към вътрешната повърхност. По правило CTV включва GTV с осигурителна зона от поне 5 mm. Препоръчителната доза (ниска/пулсова) е 65 Gy в случай на дефинитивна БТ и 15-25 Gy – след 46-50 Gy перкутанно ЛЛ. Ако се прилага следоперативно, дозите се редуцират съответно до 50-65 Gy и 10-25 Gy. За спасителни импланти във вече облъчвана област е подходяща доза от 60-65 Gy.^{4,5} За високодозова БТ не може да бъдат предложени препоръки, докато не се проведат проспективни проучвания. Процентът на петгодишен локален контрол е по-висок от 90% за T1- и T2N0-тумори, третирани само с

БТ¹ или следоперативно.²⁰ Той е по-нисък при по-големи тумори, третиран с перкутанно ЛЛ и буст на БТ. Около 10-30% от пациентите може да развият мекотъкканна некроза в рамките на обема на импланта. Остеорадионекроза може да се появи при 5-10%, но хирургична интервенция е необходима само при 1-2% от пациентите.²⁰ Често има ангажиране на лимфни възли и то двустранно. Елективно лечение на шия с хирургия и/или облъчване се препоръчва в повечето случаи. Изчаквателно поведение за хирургия на шия може да се обсъжда при T1N0-тумори, третиран само с БТ.

Грижи след лечение и проследяване. Пациентите трябва да бъдат редовно проследявани. Според препоръки на GEC-ESTRO трябва да се преглеждат от ълчетерапевт един

месец след лечението, на всеки 3 месеца от първа до до трета година, след това – на 6 месеца през четвърта и пета година, а след това – веднъж годишно. Най-често усложнение е некроза на меки тъкани. Костната некроза е вече рядкост след системното използване на оловни канали и на модулиране на интензитета. Повечето некрози се лекуват с антибиотици, стероиди, аналгетици, разтвори за изплакване на уста и правилно хранене. Хипербарен кислород може да се използва при по-тежки случаи. За резекция на повърхностни некротизирани тъкани и изключване на локален рецидив се препоръчва клиничен преглед под обща анестезия; биопсии не се препоръчват, освен ако не се подозира туморна прогресия. Хирургичната ексцизия на некротата трябва да се обсъжда само при неуспех на медицинското лечение.

С

- При ранни тумори на долна устна се препоръчва брахитерапия като алтернатива на хирургично лечение.
- Брахитерапия се обсъжда като самостоятелно лъчелечение, като следоперативно лъчелечение и като локално свръхдозирание в комбинация с перкутанно лъчелечение при селектирани пациенти със следните локализации: устни, устна лигавица, меко небце, назофаринкс, паротидна жлеза, тонзила и база на езика.



- Брахитерапия с висока мощност на дозата, ниска мощност на дозата и пулсова брахитерапия са алтернативни методи и няма статистическа разлика в терапевтичната им ефективност и странични действия.
- За резекция на повърхностни некротизирани тъкани от брахитерапия и изключване на локален рецидив се препоръчва клиничен преглед под анестезия; биопсии не се препоръчват, освен ако не се подозира туморна прогресия; хирургична ексцизия на некроза трябва да се обсъжда само при неуспех на медицинското лечение.
- Препоръчително е брахитерапия да се прилага в колаборация със специалист хирург.



- **Прилагане на химиотерапия по време на брахитерапия не се препоръчва.**
- **Брахитерапия, последвана от спасителна химиотерапия, има принос и се прилага при рецидиви.**
- **Интервалът между прекутанно лъчелечение и свръхдозирание с брахитерапия трябва да бъде възможно най-кратък, не по-голям от две седмици.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Gerbaulet A, Pötter R, Mazon J, et al. The GEC ESTRO handbook of brachytherapy. Brussels: ESTRO publisher; 2002
2. Mazon J, Noël G, Simon JM. Head and neck brachytherapy. *Semin Radiat Oncol* 2002; 2: 95-108
3. Lapeyre M, Bellière A, Hoffstetter S, Peiffert D. Curietherapie des cancers de la tête et du cou. *Cancer Radiother* 2008; 12: 515-521
4. Geiger M, Strnad V, Lotter M, Sauer R. Pulsed-dose rate brachytherapy with concomitant chemotherapy and interstitial hyperthermia in patients with recurrent head-and-neck cancer. *Brachytherapy* 2002; 1: 149-153
5. Strnad V, Geiger M, Lotter M, Sauer R. Role of brachytherapy for head and neck cancer: retreatment in previously irradiated area. *Brachytherapy* 2003; 2: 158-163
6. Sethi R, Ash DV, Flynn A, Workman G. Replacement of hairpin and loop implants by optimised straight line sources. *Radiother Oncol* 1996; 39: 117-121
7. Melzner WJ, Lotter M, Sauer R, Strnad V. Quality of interstitial PDRbrachytherapy-implants of head-and-neck-cancers: predictive factors for local control and late toxicity? *Radiother Oncol* 2007; 82: 167-173
8. Mazon J, Simon JM, Le Péchoux C, et al. Effect of dose rate on local control and complications in definitive irradiation of T1-2 squamous cell carcinoma of mobile tongue and floor of mouth with interstitial iridium 192. *Radiother Oncol* 1991; 21: 39-47
9. Nag S, Cano ER, Demanes DJ, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1190-1198
10. Visser AG, van den Aardweg GJ, Levendag PC. Pulsed dose rate and fractionated high dose rate brachytherapy: choice of brachytherapy schedules to replace low dose rate treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 497-505
11. Brenner DJ, Schiff PB, Huang Y, et al. Pulsed-dose-rate brachytherapy: design of convenient (day-time-only) schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 809-815
12. Dutreix J. Expression of dose rate in clinical brachytherapy. *Radiother Oncol* 1989; 15: 25-37
13. Farrús B, Pons F, Sánchez-Reyes A, et al. Quality assurance of interstitial brachytherapy technique in lip cancer: comparison of actual performance with the Paris system recommendations. *Radiother Oncol* 1996; 32: 145-151
14. Guinot JL, Arribas L, Chust ML, et al. Lip cancer treatment with high dose rate therapy. *Radiother Oncol* 2003; 69: 13-15
15. Mazon J, Richaud P. Lip cancer, report of the 18th annual meeting of the European Curietherapy Group, May 1981. *J Eur Radiother* 1984; 5: 50-56
16. Lapeyre M, Peiffert D, Malissard L, et al. An original technique of brachytherapy in the treatment of epidermoid carcinomas of the buccal mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 447-454

18. Gerbaulet A, Pernot M. Le carcinome épidermoïde de la face interne de joue. A propos de 748 malades. *J Eur Radiother* 1985; 6: 1-4
19. Pernot M, Luporsi E, Hoffstetter S, et al. Complications following definitive irradiation for cancers of the oral cavity and the oropharynx (in a series of 1134 patients). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 577-585
20. Lapeyre M, Bollet MA, Racadot S, et al. Postoperative brachytherapy alone and combined postoperative radiotherapy and brachytherapy boost for squamous cell carcinoma of the oral cavity, with positive or close margins. *Head Neck* 2004; 26: 216-223
21. Strnad V, Melzner W, Geiger M, et al. Role of interstitial PDR-brachytherapy in oral cavity and oropharynx cancer: a single institute experience of 236 patients. *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 762-767
22. Levendag P, Nijdam W, Noever I, et al. Brachytherapy versus surgery in carcinoma of tonsillar fossa and/or soft palate: late adverse sequelae and performance status: can we obtain better sparing? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 713-724
23. Pernot M, Malissard L, Hoffstetter S, et al. Influence of tumoral, radiobiological and general health factors on local control and survival of a series of 361 tumors of the velo-tonsillar area treated by exclusive irradiation (external beam irradiation + brachytherapy or brachytherapy alone). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 1021-1027
24. Mazon JJ, Belkacemi Y, Simon JM, et al. Place of iridium 192 implantation in definitive irradiation of faucial arch squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 251-257
25. Harrison LB, Zelefsky MJ, Armstrong JG, et al. Performance status after treatment for squamous cell cancer of base of tongue—a comparison of primary radiation therapy versus primary surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 953-957
26. Prevost JB, deBoes H, Poll J, et al. Analysis of the motion of oropharyngeal tumors and consequences in planning target delineation. *Radiother Oncol* 2008; 87: 268-273
27. Langlois D, Hoffstetter S, Malissard L, et al. Salvage irradiation of oropharynx and mobile tongue about iridium brachytherapy in Centre Alexis Vautrin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 849-853
28. Mazon JJ, Langlois D, Glaubiger D, et al. Salvage irradiation of oropharyngeal cancers using Iridium 192 wire implants: 5-year results of 70 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 957-962
29. Levendag PC, Peters R, Meuwiss CA, et al. A new applicator design for endocavitary brachytherapy of cancer of nasopharynx. *Radiother Oncol* 1997; 45: 95-98
30. Strega RJ, Kovacs G, Lemcke P, et al. Role of perioperative brachytherapy in the treatment of malignancies invading the skull base and orbit. *Neurosurg Quaterly* 2007; 17: 193-207
31. Werner J, Rochels R, Kovacs G, et al. Therapieprinzipien bei malignen Nasennebenhöhleentumoren mit Orbitabeteiligung. In: Rochels R, Behrendt S, editors. *Orbita-Chirurgie*. Reinbeck: Einhorn Presse Verlag; 1997. pp. 93-101
32. Kovács G, Rochels R, Mehdorn HM, et al. Eye preservation Brachytherapy for Orbital and adjacent tumors: Preliminary results. In: Wiegel T, Bornfeld N, Hinkelbein W, editors. *Radiotherapy of ocular disease*, vol. 30. *Front Radiat Ther Oncol Basel*, Karger; 1997. pp. 56-64
33. Tyl JW, Blank LE, Koorneef L, et al. Brachytherapy in orbital tumors. *Ophthalmology* 1997; 104: 1475-1479
34. Naszaly A, Nemeth G. Therapy results of malignant tumors of the paranasal sinuses in patients treated at the metropolitan onco-radiologic centre Budapest. Period under review: 1946–1974. *Strahlentherapie* 1982; 158: 270-274
35. Corvò R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2007; 85: 156-170
36. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GECESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005; 74: 235-245
37. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO workinggroup(II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006; 78: 67-77

5.3. СЛЕДОПЕРАТИВНО ПЕРКУТАННО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Румен Габровски, Татяна Хаджиева

Карцином на устни (КУ) и устна кухина (КУК). Рандомизирани проучвания с 20-годишна давност и някои по-нови определят принципите на лечение.¹⁻⁸ Показанията са включени в ръководствата на NCCN¹, Канада², Англия³⁻⁵ и се базират на множество рандомизирани изследвания, които включват не само КУ и КУК, а и други локализации. В различните рандомизирани проучвания КУ и КУК са не голям процент. В съвременен системен анализ на 109 публикации само 25 показват представителни данни за обща преживяемост (ОП) и рецидиви.^{6,7} Повечето проучвания са ретроспективни. Ранни КУ и КУК в стадий T1-2 се лекуват с еднакъв успех с операция или ЛЛ; те включват пациенти с чисти резекционни граници (≥ 5 mm), без инвазия в мускули и без L1V1; отчита се 90% петгодишна преживяемост (ретроспективни данни).⁶ Проучванията селектират пациенти в група с нисък, умерен и висок риск; групите с умерен риск включват пациенти след резекция – pT1-2 с близки резекционни граници под 5 mm, L1V1, PN1, с лимфни метастази, без екстракапсулна инвазия^{7,8}; петгодишната ОП е 78%, тъй като СЛЛ намалява рецидивите с 30% и повишава ОП с 10% спрямо самостоятелна хирургия. Групата с висок риск включва случаи с всяко T и N, с позитивни резекционни граници и екстракапсулна инвазия при лимфни метастази; тези пациенти подлежат на следоперативно едновременно лъчехимиолечение (ЕЛХЛ), което подобрява локалния туморен контрол (ЛТК) с 42% и петгодишната преживяемост с 30% в сравнение със самостоятелна хирургия.⁸ През 2012 г. е публикуван системен анализ въз основа на EMBASE и PubMed⁹ и обхваща периода от 1990-2010 г. със 7786 болни; едно от анализираните проучвания е проспективно, а останалите 24 са ретроспективни; заключението е, че СЛЛ понижава честотата на локални рецидиви при ранни карциноми

в стадий I-II (14% срещу 6%), но процентът им е еднакъв в стадий II-IV (12% срещу 11%). Спасителна хирургия след рецидиви е по-успешна, ако не е проведено СЛЛ (в стадий I – 57% срещу 25%, в стадий III-IV – 74% срещу 62%). Авторите декларират, че нямат претенции да се промени практиката, обаче показват, че има недостатъчна статистическа достоверност за полза от СЛЛ при КУК; подчертават важноста за провеждане на рандомизирани проучвания или ретроспективен одит за оценка на СЛЛ и за преоценка на сегашните стандарти. Предлагат се и генетични критерии за селектиране на рискови групи.⁹

Карцином на орофаринкс. Съвременни анализи показват, че стандарт е не хирургия и СЛЛ, а органосъхраняващ подход с едновременно ЛХЛ. Когато е извършена операция, статистическа значимост се доказва само при следоперативно ЕЛХЛ, а не при СЛЛ¹⁰; само две проучвания могат да се обединят, доказвайки статистически достоверно, че постоперативно ЕЛХЛ води до подобряване на преживяемостта без рецидив (HR 0.77, 95% CI: 0.65-0.91) и снижава смъртността (HR 0.79, 95% CI: 0.65-0.95) в сравнение със СЛЛ и всички останали лечебни режими. Следоперативно ЛЛ се прилага при екстракапсулна инвазия на метастази и позитивни оперативни граници.¹⁰

Карцином на хипофаринкс. Общата петгодишната преживяемост при тази нозология е лоша – 30%, като само при T1-2-тумори достига 60%. Около 80% от пациентите се диагностицират в напреднали стадии.^{1-4,12} Стадирането за целите на ЛЛ изисква магнитнорезонансна томография (МРТ).¹⁻⁵ Изборът на лечение – хирургия или дефинитивно ЛЛ – е обект на дългогодишни дискусии поради липса на рандомизирани проучвания, които отделно да включват само хипофарингеални карциноми.^{4,11} Тенденцията е насочена към дефинитивно органосъхраняващо ЛХЛ.¹⁻⁵ При оперирани пациенти

енти (ларингектомия с парциална хипофарингектомия – разпространена практика в България) с над T2 и/или N+ следоперативното ЛЛ и/или СЛХЛ доказва по-високи резултати.¹¹ По-добри резултати се получават при включване на СЛЛ или СЛХЛ до 6 седмици след операция.¹⁴

Карцином на ларинкс. Въз основа на нови данни от проучване RTOG 95-01 ръководството на NCCN изключи индикацията за СЛЛ при болни с глотисен карцином T2N0.¹¹ Изпитването проследява 10 години резектабилни карциноми на глава и шия, вкл. и карциноми на ларинкс (410 пациенти), рандомизирани да получат самостоятелно ЛЛ (60 Gy за 6 седмици) и ЕЛХЛ със същата доза плюс *cisplatin* дни 1, 22 и 43; данните показват, че СЛЛ има място при високорисковите карциноми на ларинкс. Сравняването на СЛЛ със следоперативно ЕЛХЛ показва значително предимство само при пациенти с позитивни резекционни линии; наличието на лимфни метастази не е основание за следоперативно ЕЛХЛ; при всички останали се препоръчва СЛЛ без ХТ.¹¹ Ръководството на NCCN препоръчва СЛЛ при пациенти с висок риск, което включва само позитивни резекционни линии в 6 седмичен период с дози 60-66 Gy (2.0 Gy/фракция).^{1,14} Режимите на облъчване са триизмерно конформално ЛЛ или модулирано по интензитет лъчелечение (МИЛЛ). Следоперативно ЛЛ при карцином на супраглотис и глотис е показано след ларингектомия с тироидектомия, със или без шийна лимфна дисекция, при следните рискови фактори: pT4, pN2-3, перинеурална инвазия и туморни емболи в лимфни съдове.

Тумори на етмоидални и максиларни синуси. В тази група се включват не само епителни тумори (аденокарцином, аденоидокистичен карцином), но и олфакторен невробластом, малигнен меланом, както и саркоми. Те имат различна лъчечувствителност

и терапевтичните техники са различни.¹⁻⁵ Хирургичното лечение е стандарт поради лъчезистентност на повечето тумори. Резултатите от хирургия и СЛЛ зависят от анатомичните области, в които се развиват, и обхващането на орбити и мозъчна тъкани.¹³ Най-добри резултати се получават от СЛЛ при олфакторен невробластом, който е относително лъчечувствителен – 75% петгодишна ОП; при другите аденокарциноми петгодишната ОП варира от 40% до 60%. При операция, изискваща възстановяване на дура, се налага по-продължителен интервал за възстановяване, въпреки че няма уточнени срокове. При тази близост до мозък и орбита следоперативната МИЛЛ доказва своите предимства за осигуряване на високи дози и запазване на толеранс на тези тъкани.^{1-5,15} Проучва се ролята на протонната терапия при тумори, включващи витални структури и налагащи високи дози; ръководството на NCCN го посочва като алтернатива на фотонно облъчване.¹

Метастазите в регионални шийни лимфни басейни са рядко и зависят от хистологичния вариант.¹⁻⁵ При плоскоклетъчен карцином на максиларен синус в стадий T3-T4 е препоръчително елективно лечение на нива Ib и II. При етмоидални тумори честотата на лимфно метастазиране е рядка – 2-7% и не се препоръчва облъчване на лимфни басейни. Редки тумори като естезионевробластом (с невроендокринен произход) са редки и са изследвани в единични серии; мета-анализ на комбиниран подход в проучвания от 1990-2000 г. показва предимство на СЛЛ – 65% петгодишна ОП срещу 48% след самостоятелна хирургия.¹⁷ Прилагането на диференциране по *Huams* и клинично стадиране по *Kadish-Morita*^{18,19} е използвано за определяне на мултидисциплинарен подход, но липсват окончателни препоръки за лечение. Повечето проучвания препоръчват следоперативно ЛЛ при *Kadish* стадий C (обхващащ дура и олфакторна област) и стадий D.¹⁷

Тумори на слюнчени жлези. Те са редки тумори, липсват рандомизирани проучвания и опитът се базира на клинични серии. Преобладават тумори на паротидна жлеза, за които има най-много данни. Хистопатологичната картина е разнообразна, но данните показват, че само при мукоепидермоидни тумори съществува клиникопатологична корелация; при останалите видове клиничните фактори (стадий) определя вида на лечение.⁴

Карцином на субмандибуларна жлеза. Английско ръководство приема т.нар. 4 ст правило: над 4 cm се влошава преживяемостта, увеличава се рискът от окултни метастази. В тези случаи задължително се обсъжда СЛЛ в шестседмичен интервал след операция. Индикациите са: ниско диференциран тумор или лезия над 4 cm, позитивни резекционни линии, рецидив и аденоидокистичен карцином.

Карцином на паротидна жлеза. Методът на СЛЛ е с доказан ефект върху локални рецидиви и ОП при големи тумори над 4 cm, негативни характеристики, като позитивни или близки резекционни линии, перинеурална инвазия, лимфни метастази и аденоидокистични тумори.²⁰

Карцином на малки слюнчени жлези. Биологичното поведение е като при тумори на субмандибуларни и паротидни жлези. Те се стадират съобразно анатомичната им локализация – устна кухина, ларинкс. При т.нар. скрити зони (ларинкс, нос и назофаринкс) резултатите са по-лоши и зависят от стадия на болестта. Методът на СЛЛ е с доказана полза при тумори над 4 cm, агресивни недиференцирани тумори, аденоидокистичен подвид и позитивни резекционни линии.²¹⁻²³

Особени хистологични подтипове. Ацинарноклетъчният карцином принципно е лъчезрезистентен и няма доказателства за полза от СЛЛ. За мукоепидермоидния кар-

цином английските препоръки считат, че СЛЛ носи принос в прогнозата при високо рискови тумори; съществуват единични проучвания върху около 100 болни: десетгодишната ОП варира между 94% за тези с нисък малигнен потенциал и 73% – за тумори с висока степен на малигненост след СЛЛ срещу 32% при самостоятелна хирургия²³; перинеурална и лимфоваскуларна инвазия са редки⁴. Плоскоклетъчният карцином е рядък и често се бърка с мукоепидермоиден с висока степен на малигненост; често е метастаза от кожен карцином, с лоша прогноза и подлежи на СЛЛ.

Много авансирани тумори. При нито един от четирите варианта на тези тумори не се прилага СЛЛ.

Тумори с неизвестна първична локализация (виж *Раздел 6*). По принцип тези нозологии се разглеждат като следоперативно ЛЛ, тъй като обичайно се извършва екстирпация (дисекция) на лимфен възел и се поставя диагноза. Световните школи обаче извършват само режеща биопсия с изследвания за установяване на първичен тумор и в този смисъл са анализирани литературните данни. Проучванията (САЩ, Канада, Китай)^{24, 25} са ретроспективни, върху малък брой болни и включват дефинитивно ЛЛ, ЛХЛ или следоперативно ЛЛ или ЛХЛ. Основно се обсъжда обемът за дефинитивно ЛЛ и доколко МИЛЛ е поносимо лечение в сравнение със старите проучвания, където тази техника не е прилагана. Четири центъра показват двугодишен локорегионален контрол – 85-88% и двугодишна ОП – 74-85%. Някои школи докладват петгодишни резултати за локорегионален контрол – 94% и ОП – 89% от 50 Gy в 25 фракции, без висока токсичност.²⁶ Центърът Dana-Farber Cancer повишава дозите до 70 Gy на шия и средна доза на мукоза – 60 Gy, докладвайки завиден двугодишен локорегионален контрол – 92% и ОП – 100%.⁴² Датско ретроспективно двадесетгодишно проучване върху

277 радикално лекувани болни показва резултати от самостоятелно ЛЛ в голям обем – шия двустранно и мукоза в зона на назо-, мезо- и хипофаринкс и ларинкс; изводът е, че разширеното облъчване води до намаляване на локорегионални рецидиви, но не се отразява върху ОП.²⁷ Неполямо проучване от 2011 г. се опитва да отговори на въпроса дали добавянето на ХТ към СЛЛ води до полза; изпитването е само върху 57 болни, разделени в две групи, и не показва принос на ХТ, а повишена токсичност.²⁸ Практически всички ретроспективни проучвания в тази област завършват с извод за рандомизирани проспективни проучвания, които са трудно осъществими при тази честота на болестта. Накратко, мултимодалният подход постига повишаване на локорегионален контрол, без да повлиява ОП: три- и петгодишната преживяемост без болест са в рамките на 40-60%, а ОП – 10-25%.

Лъчеви техники. Методът на МИЛЛ е приет за стандарт, осигуряващ високи дози в тумора – 70 Gy и запазване на функцията на слюнчени жлези, мандибула, темпорални мозъчни лобове, кохлея и зрителни структури. Техниката не води до по-висока преживяемост, но осигурява значително по-високо качество на живота от конвенционалното триизмерно ЛЛ. Препоръчителните дози на фракция в тумора са регламентирани да достигнат 2-2.12 Gy (70-74 Gy), в субклинична болест – 1.7Gy (60-50 Gy) и в паротидни жлези – 1.0 Gy (до 23- 26 Gy).^{1-5, 12} Прилагането на МИЛЛ е доказало предимства при тумори на назо-, орофаринкс и параназални синуси, като техника, осигуряваща високи дози в тумора – 70-74 Gy и запазване на функцията на слюнчени жлези, мандибула, темпорални мозъчни лобове, кохлея и зрителни структури.¹² В процес на доказване е приносът на МИЛЛ при останалите тумори на глава и шия.^{1-5, 12}

A**■ Карцином на устни и устна кухина**

- Следоперативно лъчелечение на тумори на устни и устна кухина се препоръчва при следните индикации: (1) след резекция на pT1-2N0M0 и наличие на следните рискови фактори: (i) близки граници под 5 mm, (ii) периневрална инвазия и (iii) прорастване в кръвоносни и лимфни съдове (L1V1); (2) при pT1-2N1 без екстракапсулна инвазия.

■ Карцином на орофаринкс (препоръки като при карцином на устни и устна кухина)**■ Карцином на хипофаринкс**

- Следоперативно лъчелечение се препоръчва като стандартна терапия при pT > 2, всяко N и при всяко T с N2-N3, както и при всички пациенти с позитивни резекционни граници и/или на метастази с екстракапсулна инвазия, неподходящи за лъчехимиолечение.

<p>A</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Карцином на ларинкс <ul style="list-style-type: none"> □ Следоперативно лъчелечение се препоръчва като стандартна терапия при pT4 с всяко N, pT1-3 с N2-3 и при всички пациенти с позитивни резекционни граници и/или екстракапсулна инвазия на метастази, неподходящи за лъчехимиолечение. ■ Тумори на етмоидални и максиларни синуси (<i>препоръки като при карцином на устни и устна кухина и карцином на ларинкс</i>)
<p>C</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ При олфакторен невробластом в стадий <i>Kadish-Morita</i> C и D се препоръчва следоперативно лъчелечение. ■ При всички малигнени тумори на субмандибуларни жлези (с изключение на T1-2, с нисък малигнен потенциал и свободни хирургични граници) се препоръчва следоперативно лъчелечение. ■ При всички малигнени тумори на слюнчени жлези с размери T3, позитивни или близки резекционни линии, периневрална инвазия, лимфни метастази и аденоиднокистичен подтип се обсъжда следоперативно лъчелечение. ■ При мукоепидермоиден карцином, аденокарцином и ацинарноклетъчен карцином, които са с висока степен на малигненост, се препоръчва следоперативно лъчелечение.
<p>D</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ При аденоиднокистични карциноми (всяко T, G2-3) на слюнчени жлези се препоръчва следоперативно лъчелечение. ■ При всички малигнени тумори на малки слюнчени жлези с размери над 4 cm, позитивни или близки резекционни линии, периневрална инвазия, недиференцирани тумори, лимфни метастази и аденоиднокистичен подтип се препоръчва следоперативно лъчелечение. ■ При плоскоклетъчен карцином на слюнчени жлези (след изключване на метастатичен кожен карцином) се препоръчва следоперативно лъчелечение. ■ Намаляване на интензивността на лечебните режими при HPV/p16-позитивни тумори на глава и шия се препоръчва само в клинични проучвания.



- *За целите на лъчелечението се предпочита магнитнорезонансна томография като хибриден образ в планиращата виртуална компютър-томография.*
- *Модулирано по интензитет лъчелечение (IMRT) се предпочита пред конвенционално триизмерно фотонно лъчелечение за запазване на качеството на живот на пациентите.*
- *Провеждане на IMRT лъчелечение трябва да се провежда в акредитирани центрове с техника и опит.*
- *Препоръчителен интервал от оперативно лечение до начало на лъчелечение е ≤ 6 седмици.*
- *Планираният мишен обем (PTV) при тумори на устни и устна кухина включва: висок риск за първичен тумор и ангажирани лимфни възли (възможно локално субклинично разпространение на тумора и високорискови за метастази лимфни възли).*
- *PTV при тумори на орофаринкс и хипофаринкс включва: позитивни граници, екстракапсулно прорастване или други рискови фактори за първичен тумор и ангажирани лимфни възли (възможно локално субклинично разпространение на тумора и високорискови за метастази лимфни възли).*
- *PTV при тумори на супраглотис и глотис включва рискови фактори от първичен тумор и ангажирани лимфни възли (възможно локално субклинично разпространение на тумора и високорискови за метастази лимфни възли).*
- *Лечебната доза и лъчевите техники за следоперативно лъчелечение на тумори на устни, устна кухина, орофаринкс, хипофаринкс и ларинкс са сходни: (1) високорискови зони 60-66 Gy (2 Gy на фракция) дневно от понеделник до петък за 6-6.5 седмици; (2) нисък и среден риск PTV за участъци, съмнителни за субклинично разпространение – 44-50 Gy (2 Gy на фракция при 3-D-конформално лъчелечение или 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy на фракция) при IMRT с едновременно интегрирано свръхдозирание на високорисково PTV.*
- *PTV при тумори на максиларни и етмоидални синуси включва: (1) висок риск позитивни резекционни граници или интракраниално прорастване – лечебната доза е от 60-66 Gy (1.8-2 Gy на фракция) дневно от понеделник до петък за 6-6.5 седмици; (2) нисък и среден риск PTV за участъци, съмнителни за субклинично разпространение – 44-50 Gy (2 Gy на фракция при 3-D-конформално лъчелечение или 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy на фракция) при IMRT с едновременно интегрирано свръхдозирание на високорисково PTV; третирането на участъци, съмнителни за субклинично разпространение, не се прилага от всички институти.*



■ При следоперативно лъчелечение на карциноми на слюнчени жлези се прилагат самостоятелно фотонно или комбинация на фотони с електрони, или IMRT-техники; PTV включва: (1) висок риск за първичен тумор и ангажирани лимфни възли (възможно локално субклинично разпространение на тумор и високорискови за метастази лимфни възли) – лечебната доза е 60-66 Gy (2 Gy на фракция) от понеделник до петък за 6-7 седмици; (2) нисък и среден риск PTV за участъци, съмнителни за субклинично разпространение – 44-50 Gy (2 Gy на фракция при 3-D-конформално лъчелечение или 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy на фракция) при IMRT с едновременно интегрирано свръхдозирание на високорисково PTV.

ЛИТЕРАТУРА

1. NCCN 2016. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
2. United Kingdom, National Institute for Clinical Excellence. Guidance on cancer services. Improving outcomes in head and neck cancers: The Manual. London, U.K.: NICE; 2004. Available at: www.nice.org.uk/nicemedia/live/10897/28851/28851.pdf
3. Roland NJ, Paleri V (eds). Head and neck cancer: Multidisciplinary management guidelines. 4th edition. London: ENT UK; 2011
4. British Association of Otorhinolaryngology; Head and neck surgery; The Royal College of Surgeons of England Head and Neck Cancer: Multidisciplinary Management Guidelines 4th edition, 2011. Available at: www.entuk.org/
5. American College of Radiology Guidelines: Quality-Safety/Standards-Guidelines/Practice-Guidelines-by-Modality/Radiation-Oncology. Available at: www.acr.org 92: 4-14
6. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 2005; 27: 843-850
7. Brown JS, Shaw RJ, Bekiroglu F, Rogers SN. Systematic review of the current evidence in the use of postoperative radiotherapy for oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillo fac Surg* 2012; 50: 481-489
8. Huang TY, Hsu LP, Wen YH, et al. Predictors of locoregional recurrence in early stage oral cavity cancer with free surgical margins. *Oral Oncol* 2010; 46: 49-55
9. Huang SH, O'Sullivan B. Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013; 18 (2): e233-e240
10. Huang J, Barbera L, Brouwers. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol*. 2003; 21 (3): 555-563
11. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 1198-1205
12. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. PARSPORT trial management group. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 127-136
13. Mell LK, Dignam JJ, Salama JK, et al. Predictors of competing mortality in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15-20
14. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1945-1952
15. Claus F, De Gerssem W, De Wagter C, et al, An implementation strategy for IMRT of ethmoid sinus cancer with bilateral sparing of the optic pathways. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 318-331

16. Bristol IJ, Ahamad A, Garden AS. Postoperative radiotherapy for maxillary sinus cancer: long term outcomes and toxicities of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 719-730
17. Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol* 2001; 2 (11): 683-690
18. Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma: a clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 1976; 37: 1571-1576
19. Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD. Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. *Neurosurgery* 1993; 32: 706-715
20. Terhaard CH, Lubsen H, Rasch CR. Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumours. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2005; 61: 103-111
21. Walvekar RR, Andrade Filho PA. Clinicopathologic features as stronger prognostic Salivary Gland Tumours factors than histology or grade in risk stratification of primary parotid malignancies. *Head Neck* 2011; 33: 225-231
22. Ghosh-Laskar S, Murthy V, Wadasadawala T. Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland: factors affecting outcome. *Head Neck* 2011; 33: 497-503
23. Frank SJ, Rosenthal DI, Petsuksiri J. Intensity-modulated radiotherapy for cervical node squamous cell carcinomametastases from unknown head-and-neck primary site: M. D. Anderson Cancer Center outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 1005-1010
24. Sher DJ, Balboni TA, Haddad RI, et al. Efficacy and toxicity of chemoradiotherapy using intensity-modulated radiotherapy for unknown primary of head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80 (5): 1405-1411
25. Lu H, Yao M, Tan H. Unknown primary head and neck cancer treated with intensity-modulated radiation therapy: to what extent the volume should be irradiated. *Oral Oncol* 2009; 45: 474-479
26. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol* 2000; 55: 121-129
27. Chen AM, Farwell DG, Lau DH, et al. Radiation therapy in the management of head-and-neck cancer of unknown primary origin: How does the addition of concurrent chemotherapy affect the therapeutic ratio? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81 (2): 346-352

5.4. ПАЛИАТИВНО ПЕРКУТАННО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Татяна Хаджиева, Румен Лазаров

Независимо от интензифицираното лъчелечение (ЛЛ) с неконвенционално фракциониране и добавяне на химиотерапия (ХТ) към лъчехимиолечение (ЛХЛ), често се наблюдават локорегионални рецидиви (ЛРР) или втори тумори в близост с облъчвания обем. Пет години след лечение ЛРР достигат 16-25% при дефинитивно едновременно лъчехимиолечение (ДЕЛХЛ) и запазване на ларинкса или след следоперативно ЛХЛ при напреднали тумори на глава и шия (ТГШ) и 17-52% при ДЕЛХЛ при нерезектабилни напреднали тумори.^{1,2} Около 15% от пациентите развиват втори тумор вследствие на мултистепената канцерогенеза

Палиативно облъчване по радикална програма (повторно облъчване). В резултат от развитието на високи технологии в ЛЛ възможността за повторно облъчване с радикална доза позволи използването му в 10% от нерезектабилните процеси и 20% от резектабилните лезии. Това следва да се приложи при селектирани пациенти. Важни критерии са обем на рецидива, разположението му спрямо критични органи, по-дълъг срок на пълна ремисия (над 6 месеца), както и коморбидност, оценена чрез *Charlson index and Adult Comorbidity Evaluation-27* (ACE-27) – например сонда, трахеостома, незарастваща рана, фистула или остеонекроза. Средната преживяемост е 5.5 месеца при болни с тази коморбидност и 44.2 месеца без допълнителна причинена от лечението болест ($p < 0.001$).³

Проучване върху 150 болни с повторно облъчване чрез екстракраниална радиохирургия (РХ), със и без *cetuximab*, показва подобряване на качеството на живота след 1

месец, вкл. на гълтане, говор, слюнка.⁴ Кандидатите за повторно облъчване следва да бъдат стадираны чрез най-съвременни методи и да имат добър пърформанс статус (PS). Селекцията на подходящи пациенти е от особено значение. Пациенти с метастатична болест, лош PS и токсичност от предишно ЛЛ не са подходящи.¹⁻³ Системен анализ на девет рандомизирани проучвания след ХТ показва че само около 15% са подходящи за локално лечение.⁴ Ако пациентите се облъчват по радикална програма, добавянето на ХТ или биологична терапия е препоръчително.⁶ Подходящи дози са 60 Gy, без да се извършва елективно облъчване. Подходящи техники са модулирано по интензитет лъчелечение (МИЛЛ), РХ или протони.¹ Проведени са няколко проучвания с екстракраниална РХ в облъчени области с фракции 35-44 Gy в пет фракции с двегодишен ЛРК – 31%, средна обща преживяемост – 11.5 месеца и без късна токсичност степен 4-5.⁶ Обезпокоително е, че толерансът на нормални тъкани към повторно облъчване е неизвестен (меки тъкани, нерви и кости, които се приемат за лъчезистентни).⁷ Преживяемостта на повечето пациенти не предполага проява на късна токсичност, но опасенията са големи.^{1,2} Кървене от каротидна артерия е рядко усложнение, наблюдавано в 3%, но води до моментална смърт.⁸ Друго опасение крие облъчването на шиен отдел на миелон над вече получени дози – 45-50 Gy. Клинични данни показват, че риск от миелопатия е рядък и при интервал между облъчванията от 6 месеца, и при кумулативна биологично ефективна доза (БЕД) с алфа/бета (2 Gy) над 135.5 Gy.⁹

Палиативно лъчелечение при напреднали или рецидивирали тумори на глава и шия. При новодиагностицирани рГ4-тумори, когато не може да се приложи радикално лечение, се обсъжда палиативно ЛЛ. При новодиагностицирани нерезектабилни шийни лимфогенни метастази, които не подлежат на лечение по радикална програма, се обмислят палиативни методи – палиативно ЛЛ като при метастази. При рецидивиращи

или персистиращи тумори с предшестващо ЛЛ, неподходящи за повторно облъчване или операция, остава палиативно ЛЛ. Това са пациенти, при които не се обсъжда радикалност на ЛЛ. В препоръките на *NCCN 2016* са добавени нови данни за палиативно ЛЛ.¹⁰ Прилагат се множество различни режими (според опита на институциите), но нито един не е с висока степен на препоръчителност. Съществуват ретроспективни проучвания за десетгодишни периоди с малък брой болни (под 100). Канадско проучване Нуро Trial върху 100 пациенти прилага 30 Gy в пет фракции два пъти седмично, с бууст от 6 Gy за малък обем ≤ 3 cm.¹¹ Публикувано е едно фаза II проучване на RTOG 8502 *QUAD SHOT*, провеждано от 2005 до 2014 г., но е събрало само 76 болни; режимът е 3.7 Gy два пъти дневно за два последователни дни и нов цикъл след четири седмици; пациентите получават от 1 до 6 цикъла; общата преживяемост е от порядъка на 5-8 месеца.¹² Останалите проучвания също са с малък брой пациенти, с различни локализации на глава и шия и с различна биологична агресивност.¹³ Принципът е провеждане на кратки курсове за удобство на пациентите, интервал между тях за оценка и малки обеми за минимални реакции. Ръководството на *NCCN* изброява следните режими, като ги категоризира със степен 2A¹⁰: (1) 30 Gy в 10 фракции; (2) 50 Gy в 20 фракции; (3) 37.5 Gy в 15 фракции (при поносимост се повишава дозата до еквивалентна на 50 Gy). Други използвани схеми за ЛЛ са: (1) 30 Gy в 5 фракции два пъти седмично; (2) 44.4 Gy в 12 фракции; (3) *QUAD SHOT*-режим – 3.7 Gy два пъти дневно за два последователни дни и нов цикъл след четири седмици; пациентите получават от един до шест цикъла.^{12,13}

Палиативно лъчелечение на далечни метастази. Стратегията на палиативно ЛЛ при метастази изцяло придоби нов облик с възможностите на високотехнологичното ЛЛ за краниална и екстракраниална радиохирургия. Според многогодишен анализ на база данни от *SEER* честотата на метастатичен карцином на глава и шия е следната: устна

кухина – 6%, устни – под 1%, назофаринкс – 10%, орофаринкс – 13%, хипофаринкс – 19%, ларинкс – 16%, слюнчени жлези – 16%, други – 19%.¹⁴ Те се разпределят както следва: най-чести са белодробните метастази – 66% от всички, костни – 22-30%, чернодробни – 4-10%, мозъчни – 3-4% и др. Белодробните метастази трябва категорично да се разграничат от първичен белодробен карцином чрез биопсия.¹⁵ Петгодишната обща преживяемост с метастази според база данни от *SEER* (1974-1997) е следната: устна кухина – 22%, устни – 52%, назофаринкс – 29%, орофаринкс – 20%, хипофаринкс – 16%, ларинкс – 35%, слюнчени жлези – 23%, други – 12%.¹⁵ Класическо палиативно ЛЛ е описано и в другите ръководства на *MOPE*. Освен конвенционално ЛЛ в областта на костни метастази, модерното палиативно ЛЛ предполага облъчване с *PX* на лезии в мозък до три броя и с максимален размер до 30 mm (или до пет броя при максимален размер под 10 mm) и до 3 cm в други органи.¹⁶⁻²⁶ В последните години има тенденция да се отделят пациенти с олигометастатична болест (една-три метастази) и лезиите да се третира радикално с хирургия или *PX*.

Лъчелечение при белодробни метастази. При олигометастази се практикува хирургично лечение или екстракраниална *PX* (*SBRT*) при отделни пациенти с добра прогноза.^{1, 2, 10, 16, 17} Проучванията обединяват всички видове тумори, което затруднява анализ за ТТШ; в серии от около 100 случаи пациентите с КГШ са около 6-7%; основен фактор е броят на метастази. При една метастаза средната преживяемост без прогресия е 14 месеца, докато при болни с над една метастаза е 9 месеца и не преживяват две години. Биологично еквивалентната доза трябва да е над 100 Gy. Прилагат се различни фракции от 48 Gy/3 фракции (105.6 Gy), 54 Gy/3 фракции (151.2 Gy), 60 Gy/3 фракции (150 Gy), 20 Gy/1 фракция (60 Gy). Най-високи изисквания се прилагат към тези облъчвания – да се провеждат чрез контролиране на дишането или поставяне на маркери.¹⁷

Лъчелечение при костни метастази. Около 22 % от пациентите с ТГШ развиват костни метастази. При болка или риск от фрактури се препоръчват основно три лъчелечебни подхода: локално перкутанно ЛЛ (стандартно и РХ) и радионуклидно лечение.¹⁸⁻²⁰ При локално перкутанно ЛЛ се практикува различно фракциониране – от стандартни 10-14 фракции с 30-35 Gy до еднократно приложение на 8-10 Gy.^{18,19} Доказано е, че обезболяващият ефект на една лъчева фракция (8-10 Gy) е еквивалентен на крупнофракционирано ЛЛ (10 по 3 Gy, 5 по 4 Gy, 4 по 5 Gy).¹⁸ Еднократно ЛЛ (8-10 Gy) е особено подходящо при трудно подвижни пациенти със силно изразен болков синдром.¹⁹ Рандомизирани проучвания отчитат редукция на болка в 50-91% и пълно обезболяване – в 25-45%.^{18, 19} При 20% от пациентите с продължителна преживяемост и еднократно ЛЛ с 8-10 Gy се налага втори обезболяващ сеанс на същия костен отдел. При множествени метастази с болков синдром, неповлияващ се от аналгетици, бифосфонати и ЛЛ, се препоръчват радиофармацевтици, които са бета-лъчители и не облъчват с големи дози костния мозък, натоварен от предишна ХТ. Като стандарт се приемат Sr-89 (стронциев хлорид) и Sm-153 (lexidronam).²⁰ Най-новият радиофармацевтик *Radium-223* не е проучван при костни метастази от ТГШ. Единични болезнени костни метастази, близко до белия дроб или до гръбначния мозък, са подходящи за радиохирургични техники.

Лъчелечение при компресия на гръбначен мозък. Това е спешно състояние, изискващо незабавна стабилизация и неврологично възстановяване, предотвратяващо параплегия. Основен подход е ЛЛ в комбинация с високи дози *dexamethasone*. Стандартните лъчевите дози и фракциониране са подобни на тези при костни метастази – 1 по 8 Gy, 1 по 10 Gy и 4 по 5 Gy.^{18,19} Еднократните фракции са индицирани при пациенти с лоша прогноза.¹⁹ В последните години се прилага РХ като алтернатива на операция; облъчва се с една фракция от 16 Gy до три фракции (24 Gy). Тази висока доза в тумора е

биологически четири-шест пъти по-ефективна от стандартното ЛЛ и дава възможност за повторно облъчване с минимален риск от радиационна миелопатия.

Лъчелечение при мозъчни метастази. Те са сравнително рядко явление при ТГШ (под 10%), въпреки това представляват заплашващо живота състояние. Краниалната РХ е метод на избор при олигометастази (до 4 лезии). Идеалната доза следва да е ≥ 18 Gy, като облъчването е с висока степен на конформност. Локалният туморен контрол при ТГШ е около 80%. Тенденцията е едновременно третиране; напоследък се избягва облъчване на целия мозък при олигометастази, тъй като води до когнитивни промени на мозъка.²¹ Според най-новото ръководство на ASTRO, което включва експерти от САЩ, Европа, Канада и Австралия, решение за лечение се взема въз основа на стратифициране на пациентите в група с добра или лоша прогноза, големина и брой на метастази и цел на ЛЛ – преживяемост, неврологичен контрол, запазване на неврокогнитивни функции.²¹ Две рандомизирани проучвания показват, че самостоятелно прилагане на РХ е свързано с по-добро качество на живот, отколкото комбиниране с облъчване на целия мозък.²² Няма отделни проучвания за мозъчни метастази при ТГШ, но мета-анализи показват напълно съпоставими резултати от лечение с хирургия и РХ. Хирургично лечение се препоръчва само при мозъчни метастази над 3 cm или при засягане на дренажа на ликворната система.

Лъчелечение при чернодробни метастази. Около 4.0% от пациенти с ТГШ развиват чернодробни метастази, което е свързано с лоша прогноза (средна обща преживяемост – 4.4 месеца).¹⁴ Лъчелечението се използва значително по-рядко при чернодробни метастази, отколкото при всички останали, заради висока лъчечувствителност на черния дроб (20-30 Gy в 2-3 Gy фракция) и последваща лъчева токсичност. Поради подвижност на черния дроб при дишане и пострадиационна токсичност за прилагане на РХ се изисква


прецизна имобилизация и изключителна точност при аплициране на по-малки и повече на брой дозови фракции в сравнение с другите метастатични области. Няма рандомизирани проучвания, но през последните години се натрупаха данни за този метод. Съвременни серии сравняват резултати от чернодробни резекции, особено при дебелочревни карциноми, които показват петгодишна обща преживяемост от 37-58% и десетгодишна преживяемост – 22-28%.^{24, 25} Тези данни подкрепят хипотезата, че съществува пациентска кохорта, която има полза от локално лечение на чернодробни метастази. Подходящи за SBRT са болни с добър пърформанс статус (PS – 0-1), с една до три метастатични лезии, с максимален диаметър до 6 cm, адекватна чернодробна функция и свободен от метастази обем на черен дроб над 700 mL. Двегодишният локален туморен контрол е в рамките на 60-90%, а общата преживяемост – 30-80%. Голям обзор на 17 проучвания на

общо 260 болни с чернодробни метастази от различен произход показва, че няма стандартни дозови режими.²⁵ Прилагани доза са 14-30 Gy в една фракция, 25-60 Gy в три фракции и 23-60 Gy в шест фракции, което съответства на BED – 117 Gy (EQD2 = 98 Gy).¹⁰ Много строги са ограниченията за обема, получаващ определени дози, както и за околните лъчечувствителни органи (бъбрек, тънки черва).^{24, 25} При силни болки в черен дроб може да се провежда облъчване на целия орган с ниски дози от 21-30 Gy в 7-19 фракции.²⁶

Лъчелечение при болезнени или бързо нарастващи мекотъканни метастази. Според от локализацията се прилага ЛЛ, отговарящо на принципите на палиативно ЛЛ и селектирани на пациенти в група с по-добра или по-лоша прогноза. Могат да се използват и двата метода на ЛЛ – перкутанно, МИЛЛ или РХ с цитираните по-горе дози.

A	<ul style="list-style-type: none"> ■ Радиохирургия на олигометастази се препоръчва пред облъчване на целия мозък като по-добър лъчев метод, запазващ качество на живот по отношение на когнитивни функции. ■ Палиативно лъчелечение на костни и гръбначномозъчни метастази е препоръчван класически метод с различни дози и фракции. ■ Повторно облъчване с добавяне на химиотерапия или биологично лечение се препоръчва пред самостоятелно лъчелечение при селектирани пациенти с неоперабилни рецидиви.
B	<ul style="list-style-type: none"> ■ Повторно облъчване на рецидив в малък обем с високи дози (по тип модулирано по интензие лъчелечение, краниална или екстракраниална радиохирургия) се препоръчва да се провежда по радикална програма с радикални дози. ■ Палиативно облъчване се обсъжда при невъзможност за прилагане на радикално лечение с цел редукция на болка и подобряване на качеството на живот в следните случаи: новодиагностицирани рТ4-тумори, новодиагностицирани нерезектабилни шийни лимфни метастази, рецидивиращи или персистиращи тумори, неподходящи за повторно радикално облъчване.

В	<p>■ Най-често препоръчвани дозови режими са: 20 Gy в 4 или 5 фракции, 30 Gy в 10 фракции, 50 Gy в 20 фракции или единични фракции от 8 до 24 Gy.</p>
С	<p>Екстракраниална радиохирургия на чернодробни метастази се обсъжда при апаратурни възможности за лъчелечение с дирижирано дишане. Препоръчват се различни дозови режими и фракции.</p>

	<p>■ Палиативно облъчване при по-обемни метастази от карциноми на глава и шия може да се извършва с всички налични лъчеви техники, особено при костни метастази и при палиативно лъчелечение на много авансирани карциноми.</p> <p>■ Прилагане на конформално и модулирано по интензитет лъчелечение е условие за добро качество на живот, независимо от целта на палиативното лъчелечение.</p> <p>■ За краниална и особено екстракраниална радиохирургия пациентите следва да се насочват към по-големи лъчетерапевтични центрове с опит.</p> <p>■ Повторно облъчване трябва да се прилага в лъчетерапевтични центрове, разполагащи с най-високо технологично ниво и опит след предоставяне на дозиметричния план от лъчетерапевтичния център, провел началното облъчване.</p>
---	---

ЛИТЕРАТУРА

- McDonald MW, Lawson J, Garg MK et al. ACR appropriateness criteria retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation expert panel on radiation oncology-head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80: 1292; Update 2014
- Expert Panel on Radiation Oncology–Head & Neck Cancer. Mark W, McDonald, Jonathan J, Beitler, Busse PM, et al. Retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation. American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria, 2014
- Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J, et al. Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1983-1991
- Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 845-852
- Choe KS, Haraf DJ, Solanki A, et al. Prior chemoradiotherapy adversely impacts outcomes of recurrent and second primary head and neck cancer treated with concurrent chemotherapy and reirradiation. *Cancer* 2011; 117: 4671-4678
- Rwigema JC, Heron DE, Ferris RL, et al. Fractionated stereotactic body radiation therapy in the treatment of previously-irradiated recurrent head and neck carcinoma: updated report of the University of Pittsburgh experience. *Am J Clin Oncol* 2010; 33: 286-293
- Nieder C, Milas L, Ang KK. Tissue tolerance to reirradiation. *Semin Radiat Oncol* 2000; 10: 200-209

8. McDonald MW, Moore MG, Johnstone PA. Risk of carotid blowout after reirradiation of the head and neck: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82 (3): 1083-1088
9. Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M. Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66 (5): 1446-1449
10. NCCN 2012. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
11. Porceddu SV, Rosser B, Burmeister BH, et al. Hypofractionated radiotherapy for the palliation of advanced head and neck cancer in patients unsuitable for curative treatment – „Hypo Trial“. *Radiother Oncol* 2007; 85: 456-462
12. Corry J, Peters LJ, Costa ID et al. The 'QUAD SHOT' – a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2005; 77 (2): 137-142
13. Lok BH, Jiang G, Gutiontov S, Palliative head and neck radiotherapy with the RTOG 8502 regimen for incurable primary or metastatic cancers. *Oral Oncol* 2015; 51 (10): 957-962
14. Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *International Journal of Cancer* 2004; 114: 806-816
15. Zbaren P, Lehmann W. Frequency and sites of distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma: an analysis of 101 cases at autopsy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 762-764
16. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Ragona R, Mantovani C, Giglioli F, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Lung Cancer* 2012; 75: 77-81
17. Giraud P, Yorke E, Ford EC, Wagman R, Mageras GS, Amols H, et al. Reduction of organ motion in lung tumors with respiratory gating. *Lung Cancer* 2006; 51: 41-51
18. Chow E, Hahn CA, Lutz ST. Global Reluctance to Practice Evidence-based Medicine Continues in the Treatment of Uncomplicated Painful Bone Metastases Despite Level 1 Evidence and Practice Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83 (1): 1-2
19. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 965-976
20. McEwan A. Palliation of bone pain. In: Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment, Churchill Livingstone, ed. by P. Ell and S. Gambhir, 2004
21. Tsao, M.N., Rades, D., Wirth, A. et al. International practice survey on the management of brain metastases: third international consensus workshop on palliative radiotherapy and symptom control. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; 24: e81-92
22. Soffiatti, R., Kocher, M., Abacioglu, U.M. et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol* 2013; 31: 65-72
23. Haddad AJ, Bani Hani M, Pawlik TM, Cunningham SC. Colorectal liver metastases. *Int J Surg Oncol* 2011; 2011: 285840
24. H Jarraya, X. Mirabel, Sophie T, et al. Image-based response assessment of liver metastases following stereotactic body radiotherapy with respiratory tracking *Radiat Oncol* 2013; 8: 24
25. Nair VJ, Pantarotto JR. Treatment of metastatic liver tumors using stereotactic ablative radiotherapy. *World J Radiol* 2014; 28: 18-25
26. Ben-Josef E, Normolle D, Ensinger WD, et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8739-8747

6

Едновременно лъчехимиолечение

6.1. ДЕФИНИТИВНО ЕДНОВРЕМЕННО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ

Татяна Хаджиева, Росица Кръстева

Биологични механизми на едновременно лъчехимиолечение (ЕЛХЛ). Лъчехимиолечението е стратегия за засилване ефекта на онкологичното лечение чрез следните механизми на комбинирано действие: (i) съвместен пространствен ефект; (ii) засилване на цитотоксичността чрез действие върху S-фаза на клетъчния цикъл или частична синхронизация на туморни клетки в M- и G1-фаза, когато те са най-лъччувствителни или възпрепятстване на възстановяването на т.нар. сублетални радиационни промени тип *Elkind*; (iii) съвместно биологично действие като реоксигениране на хипоксични клетки в хода на лечение; (iv) влияние върху субклинично туморно дисеминиране. Прилагат се сравнително ниски дози медикаменти, различни от самостоятелно прилагана химиотерапия (ХТ).

Принципът на комбиниране задължава да се избягват сходни токсични ефекти на медикамента и лъчелечение (ЛЛ) или при поява да са овладяеми.^{1 2} Рандомизирано проучване RTOG 90-03 изчислява и доказва приноса на ХТ към ЛЛ, прилагайки $\alpha\beta$ -модела на *Jack Fowler*; допълнителна (екстра) доза се оценява на добавено BED около 10 Gy (при $\alpha\beta = 10$ за тумор в конвенционално и неконвенционално ЛЛ); това се равнява на повишаване на дозата с 12 Gy при 2 Gy дневно или с 1.2 Gy два пъти

дневно. Трябва да се има предвид, че със самостоятелно ЛЛ доза до 82-86 Gy е непоносима за здрави тъкани.³ В голям мета-анализ на 93 проучвания с над 17000 болни ЕЛХЛ показва повишаване на локорегионалния туморен контрол (ЛРТК), което води до 6.5% повишаване на обща преживяемост (ОП) ($p < 0.0001$) в сравнение с неoadювантна или адювантна ХТ. От изпитваните различни медикаменти *cisplatin* показва най-висока ефективност заедно с ЛЛ.⁴

Лъчетерапевтични техники. Съвременните методи за ЛЛ включват т.нар. триизмерно конформално ЛЛ (3-ИКЛЛ), модулирано по интензитет ЛЛ (МИЛЛ) с различни режими на фракциониране. При първата техника облъчваната област се конформира с помощта на многолистен колиматор, като се включва туморната тъкан и максимално заобикаля здравите тъкани и органи наоколо. Техниката МИЛЛ добавя към конформността на облъчване и модулиране по интензитет на въздействие в фигурираната зона; основание за това е, че в близост до високите дози за тумор попадат органи и тъкани с нисък лъчев толеранс, за които се допуска висока доза само в ограничен обем; така лечението става още по-ефективно за тумора и по-щадящо за нормалните тъкани и органи.⁵⁻¹¹ При прилагане на ЕЛХЛ се препоръчва МИЛЛ и то включва следните техники на разпределение и фракциониране на дозата: (1) конвенционално фракциониране – доза в тумора 70 Gy с дневни фракции от 1.8-2.0 Gy за 7-8 седмици; това е дълго облъчване, чийто недостатък при плоскоклетъчен карцином е т.нар. репопулация на четвърта седмица вследствие туморно намаляване; това компрометира постигнатата клетъчна смърт; за да се избегне репопулация е прилагат различни схеми на ускоряване на облъчването⁵⁻¹¹; (2) едновременно свърхдозирание – различни дози в тумор и негови метастази: 66-74 Gy, по-ниски дози в т.нар. области на субклинична болест (с междинен риск 60 Gy и с нисък риск 50 Gy); това се постига чрез различни дозови фракции – 2.12

Gu за тумора, 2 Gy и 1.6 Gy – за зоните с умерен и нисък риск; общото лечебно време е 6 седмици или може да се съкрати чрез добавяне на втора дневна лъчева фракция в края на седмицата или в събота⁷⁻⁸; (3) последователно свръхдозирание – свръхдозирание в тумора се реализира след приключване на лечението в зоните на умерен (6 седмици) и нисък риск (5 седмици), като дозата в тумора се допълва с различен план и намален обем⁸; скъсяването на лечебния период може да се извършва чрез конвенционално фракционирание (2 Gy шест пъти в седмицата или като хиперфракционирание – 2-3 фракции дневно^{8,10,11}). Техниката МИАЛ е приета за стандарт, осигуряващ високи дози в тумора (70 Gy) и запазване на функцията на слюнчени жлези, мандибула, темпорални мозъчни лобове, кохлея и зрителни структури.⁶ Този метод не води до по-висока преживяемост, но осигурява значително по-високо качество на живота от конвенционално триизмерно АЛ.¹⁰⁻¹² Препоръчителните дози на фракция в тумор са регламентирани да достигнат 2-2.12 Gy (70-74 Gy), в субклиничната болест – 1.7Gy (60-50 Gy) и в паротидни жлези – 1.0 Gy (до 23- 26 Gy).^{7,10,11} Прилагането на МИАЛ е доказало предимства при туморите на назо-, орофаринкс и параназални синуси, като техника, осигуряваща високи дози в тумор (70-74 Gy) и запазване на функцията на слюнчени жлези, мандибула, темпорални мозъчни лобове, кохлея и зрителни структури.⁹⁻¹² В процеса на доказване е приносът на МИАЛ при останалите тумори на глава и шия (ТГШ).¹⁰⁻¹³

Карцином на назофаринкс. Подходът на ЕЛХЛ е “златен стандарт” при стадий III, IVA и IVB, приет отдавна от NCCN и EHN-ESMO-ESTRO.^{12,13} След продължителни дискусии в литературата за ползата от ЕЛХЛ в стадий II, тя бе доказана неоспоримо в рандомизирани проучвания след 2011 г.¹⁴ Използването на ЕЛХЛ намалява локалните рецидиви и повишава ОП.¹⁵⁻¹⁷ Проучвания с *cisplatin* показват тригодишна ОП – 71-89% и преживяемост без болест (ПББ) – 54-88%.¹⁵⁻¹⁷ Използване на *carboplatin* е

възможна опция при пациенти със придружаващи болести, свързани с ототоксичност и нефротоксичност; резултатите са сходни: 89.7% за тригодишна ОП и 72.7% – за тригодишна ПББ.¹⁸ Последен мета-анализ на 8 проучвания върху 2144 болни доказва, че добавянето на адювантна ХТ след ЕЛХЛ няма полза в сравнение със самостоятелно ЕЛХЛ.¹⁹ Независимо от това, само ESMO¹³ не я препоръчва, докато NCCN¹² я предлага с ниво на препоръчителност 2A при локорегионално авансирал стадий, а самостоятелно ЕЛХЛ – с ниво на препоръчителност 2B.

Карцином на орофаринкс. Развива се в областта на базата на език, меко и твърдо небце, сливици и задна фарингеална стена. При T_{високо} N2-3 с най-висока степен на достоверност и препоръчителност се прилага дефинитивно ЕЛХЛ. Персистенция на първичен тумор и/или негови шийни метастази се оценява не по-рано от 6-8 седмици, като следва спасителна операция (на тумор и/или шийна дисекция).^{12,13,20} Рандомизирано проучване RTOG 0129 доказва ефективността на ЕЛХЛ с *cisplatin* всеки 3 седмици с доза 100 mg/m² в две-три апликации според поносимостта с 2.0 Gy за ежедневна фракция до 70 Gy за 7 седмици.²¹ То сравнява ефективността на конвенционална схема на фракционирание с по-интензивна ускорена схема със 72 Gy в 42 фракции (30 + 12) за шестседмичен период, като в последните 12 дни се облъчва областта на тумора с втора дневна фракция – едновременно свръхдозирание.²² След петгодишно проследяване не се установява подобряване на ОП и ЛРТК във по-интензивно облъчваната група – 70.3% срещу 64.3% ($p = 0.18$) в групата с конвенционално фракционирание. В подгруповия анализ, обаче, се установява, че HPV-позитивни пациенти имат достоверно по-висока петгодишна ОП в сравнение с HPV-негативна група (пушачи и употребяващи алкохол): 82.4% срещу 57.1%. Благоприятни резултати за HPV-позитивни пациенти се регистрират и за тригодишна преживяемост – 73.7% срещу 43.4%.^{21,22} Рискът за смърт

и рецидив значително се повишават допълнително с 1% за всяка година тютюнопушене. Проучването за първи път категорично доказва, че пациенти с орофарингеален карцином имат различна етиопатогенеза, профил на риск и прогноза²²; анализът достига до извода, че тези пациенти са по-лъчелечувствителни и по-податливи на сенсбилизация с *cisplatin*, докато тумори при HPV-негативни пациенти се характеризират с по-честа експресия на EGFR и с p53-мутации.²² В ход са проучвания за деинтензификация, опитващи да докажат по-ниско токсична схема, комбинираща неoadювантна ХТ с биолъчелечение.²³ За тази цел се търсят клинични, патологични и молекулярни дефиниции, които да уточнят не само схемите за намалена интензивност, но и естеството на рецидивирание. Това налага бъдещи лонгитудинални изследвания за лечение и продължителност на дългосрочно проследяване. Въз основа на други проучвания с полихимиотерапия (*carboplatin*, *5-FU*) и неконвенционално фракциониране (GORTEC 99-02) се установява подобна ефективност, но с повишена токсичност, поради което други схеми на ЛХЛ не се приемат с консенсус.²⁴

Карцином на хипофаринкс. Има най-лоша прогноза сред фарингеалните карциноми, дължаща се на късно появяващи се симптоми при битови навици като тютюнопушене и етилизъм. В ранни стадии (Т1 до малък Т2) метод на избор е ЛЛ или ЛХЛ за запазване на функцията. За съжаление, у нас практически не се срещат болни с тези ранни стадии. Пациенти с Т1N+ или Т2-3N_{всво}, подлежащи на тотална ларингектомия, могат да се обсъждат за включване в клинични проучвания с три подхода: (1) индукционна ХТ, последвана от дефинитивно ЛЛ при постигане на пълен отговор, или операция с постоперативно ЛЛ според рисковата група; (2) операция и следоперативно ЛХЛ в рисковата група; (3) ЕЛХЛ с *cisplatin*. Методът на ЕЛХЛ е алтернатива на ларингектомия с парциална фарингектомия. От четири рандомизирани проучвания²⁴⁻²⁷ три не успяват

да докажат предимство на индукционна (неoadювантна) ХТ пред ЛХЛ. Само едно италианско фаза III проучване (NCT01086826)²⁸ показва, че индукционна химиотерапия по схема ТРЕ, последвана от ЛХЛ или ЛЛ с *cetuximab*, достоверно подобрява преживяемостта без прогресия (ПБП) и ОП ($p = 0.025$). Повечето проучвания и един мета-анализ са общи за ТГШ, но включват подкатегория с хипофарингеален карцином и доказват полза от ЕЛХЛ в 15% от случаите. За съжаление, токсичността е голяма: в 58% имат нужда от хранителна сонда, а трудности при преглъщане имат 9% на първа година и 16% на втора; останалите подлежат на спасителна хирургия.

Карцином на глотис и супраглотис. Рандомизирани проучвания разискват възможността за съхраняване на ларинкса. Като алтернатива на ларингектомията в стадий над Т2b и/или N+ методът на ЕЛХЛ е възможност, доказана в редица отдавнашни рандомизирани проучвания^{26, 27, 29, 30} и фигурира в много ръководства^{11-13, 20} като стандартно лечение. В документ на ASCO от 2006 г. се препоръчва при всички ларингеални карциноми в стадий Т3 да се опита съхраняваща ларинкса стратегия; стандартната схема е *cisplatin* – 100 mg/m² през 21 дни, комбинирана с ЛЛ – 70 Gy; това води до 65% тригодишна преживяемост.³¹ Тези отдавнашни препоръки се базират на девет рандомизирани проучвания, шест мета-анализа и един вторичен системен анализ на рандомизирани проучвания, в който са включени и други локализации, но само при ларингеален карцином се отчита най-висок процент на съхраняване на органа (16-29% петгодишна преживяемост със съхранен ларинкс). Проучванията сравняват самостоятелна хирургия, самостоятелно ЛЛ, неoadювантна ХТ и ЕЛХЛ, при което най-високи резултати се постигат от ЕЛХЛ. Петгодишен анализ на проучване Inter Group 9111³³ показва, че индукционната ХТ няма предимство пред ЕЛХЛ; на десета година резултатите за ЛРК показват еднакъв ефект между индукционна ХТ с последващо ЛЛ и ЕЛХЛ; съхранява-

нето на ларинкс е достоверно по-високо при ЕЛХЛ – 58% срещу 37% ($p = 0.0050$). За съжаление, ОП не се повишава в сравнение с тази след ларингектомия. Съхраняването на ларинкса често не е с функционална годност поради по-висока токсичност на комбинирания режим: около 25% от пациентите имат затруднение с храненето и запазват хранителната сонда. Възможна интерпретация на повишена смъртност при пациенти със съхранен ларинкс е недобра функционалност, водеща до коморбидитет и смърт.³³ Автори, критикуващи интерпретацията на късните резултати от Inter Group 9111, особено по отношение на смъртност със запазен ларинкс, сравняват това проучване с по-късно европейско изследване TREMPLINE, където за индукционна терапия са добавени таксани в триплета ТРЕ.³⁴ Ако към по-интензивна индукционна ХТ се добави и предимството на МИЛЛ, може би едно бъдещо проучване би довело до по-високи клинични и функционални резултати.³⁵ Противопоказание за ЕЛХЛ са туморите в стадий Т4 с инвазия на тироиден хрущяк или с обхващане на базата на езика над 1 cm. Предварителна трахеостома обикновено е рисков фактор за рецидив или нарушаване на ларингеалната функция.²⁰

Тумори на етмоидални и максиларни синуси. Стандарт за лечение е хирургия със следоперативно ЛЛ или следоперативно ЛХЛ. Няма рандомизирани проучвания, които да доказват полза от самостоятелно ЕЛХЛ. Данни за това могат да се екстраполират от общи проучвания върху ТГШ, показващи известен принос на добавянето на *cisplatin* при обхващане на максила.³⁶ При Т4b_{везио} възможна опция е ЕЛХЛ. Прилаганото ЛЛ трябва да бъде по тип МИЛЛ за запазване на важни структури около туморите – мозък, зрителни пътища. При неплоскоклетъчни хистологии една от разновидностите е

естезионевробластом; при тях към ЛЛ също се добавя ХТ.³⁷

Много авансирани тумори на глава и шия. В тази категория ръководството на NCCN 2014 направи голяма промяна в стратегията, включвайки четири категории.¹²

Новодиагностицирани рТ4-тумори. При тези пациенти цел е радикално лечение. При болни с добър пърформанс статус (PS 0-1) стандарт е ЕЛХЛ с висока доза *cisplatin*.^{12, 37, 38} Възможни опции е добавяне на *carboplatin* или *5-FU* или *cetuximab*.^{38, 39} Бордът на NCCN не поддържа прилагане на неoadювантно лечение (режим ТРЕ) с последващо ЛЛ или ЕЛХЛ при болни PS 0-1 и го класифицира в ниска категория на препоръчителност. При пациенти с PS 2-3 се препоръчва *carboplatin* в ЕЛХЛ.


Новодиагностицирани нерезектабилни шийни лимфни метастази. При невъзможност за операция и ако няма предшестващо ЛЛ, се препоръчва ЕЛХЛ при пациенти с добър PS. При болни, неподлежащи на лечение по радикална програма, са възможни палиативни методи като при метастази; желателно е участие в клинични проучвания.

Метастатична болест. Един от методите на избор е палиативно ЛЛ с аналгетична и/или симптоматична цел. Добавяне на ХТ към ЛЛ води до повишена токсичност и не се обсъжда.

Рецидивиращи или персистиращи тумори. При рецидиви, ако целта е радикалност, се преценява дали хирургия, или ЛЛ са възможни подходи, или остава палиация, ако има предшестващо ЛЛ или операция е невъзможна.

<p>A</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ При карцином на назофаринкс в стадий II-IVb се препоръчва едновременно лъчехимиолечение с <i>cisplatin</i> като “златен стандарт”. ■ При карцином на орофаринкс в стадий T_{всрko} N2-3M0 се препоръчва едновременно лъчехимиолечение с <i>cisplatin</i> до 100 mg/m² трикратно през 21 дни в хода на облъчване (до 3 апликации). ■ При карцином на хипофаринкс в стадий T1N+ или T2-3N_{всрko} се препоръчва едновременно лъчехимиолечение с <i>cisplatin</i> до 100 mg/m² трикратно през 21 дни в хода на облъчване (до 3 апликации). ■ При карцином на ларинкс в стадий над T3bN+M0 (с изключение на T4-тумор с инвазия на тиреоиден хрущял или предварителна трахеостома като относителни контраиндикации) се препоръчва едновременно лъчехимиолечение с <i>cisplatin</i> до 100 mg/m² трикратно през 21 дни в хода на облъчване (до 3 апликации), като възможност за органосъхраняваща терапия. ■ При много авансирани новодиагностицирани T4-тумори с добър пърформанс статус се препоръчва едновременно лъчехимиолечение с <i>cisplatin</i> с радикална цел. При лош пърформанс статус (PS ECOG 2) може да се обсъжда комбинация с <i>cetuximab</i>, <i>carboplatin</i> или <i>5-fluorouracil</i>.
<p>B</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ За дефинитивно едновременно биолъчелечение при плоскоклетъчни карциноми на глава и шия се препоръчва комбинация с <i>cetuximab</i> ■ За дефинитивно едновременно лъчехимиолечение при тумори на глава и шия със сигнификантна коморбидност се обсъжда приложение на <i>carboplatin</i>, като алтернатива на <i>cisplatin</i>, за избягване на ото- и нефротоксичност. ■ За дефинитивно едновременно лъчехимиолечение при тумори на глава и шия в стадий < N2 и p16-негативни се препоръчва обсъждане за терапевтично интензифициране с <i>carboplatin/5-fluorouracil/cetuximab</i>. ■ Добавянето на консолидираща химиотерапия след дефинитивно едновременно лъчехимиолечение се обсъжда при избрани пациенти.
<p>C</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Преди лъчелечение се препоръчва предварително изследване на дентален статус и саниране. ■ При HPV-позитивни пациенти с карцином на мезофаринкс може да се обсъжда намаление на интензивността на лечебните схеми – индукционна химиотерапия, последвана от биолъчелечение (с <i>cetuximab</i>).

C	<p>■ При много авансирани тумори се обсъждат следните четири подхода: (1) при новодиагностицирани cT4-тумори с добър пърформанс статус (PS ECOG 0-1) се препоръчва индукционна химиотерапия с режим TPF, последвана от лъчелечение, или дефинитивно едновременно лъчехимиолечение; (2) при иноперабилни шийни метастази без предшестващо лъчелечение и добър пърформанс статус се препоръчва едновременно лъчехимиолечение; при пациенти, неподлежащи на лечение по радикална програма, се обсъждат палиативни грижи като при метастатична болест; (3) при метастатична болест не се препоръчва добавяне на химиотерапия към палиативно лъчелечение поради повишена токсичност; (4) при рецидивиращи или персистиращи тумори без предшестващо лъчелечение може да се обсъжда дефинитивно едновременно лъчехимиолечение, ако се цели радикалност.</p>
D	<p>При иноперабилни авансирани тумори на етмоидални и максиларни синуси може да се обсъжда едновременно лъчехимиолечение като предоперативен подход преди евентуално хирургично лечение.</p>

	<p>■ Препоръчително е едновременното лъчехимиолечение или биолъчелечение да се извършва с техника на модулирано по интензитет лъчелечение (IMRT) с конвенционално и неконвенционално фракционизиране с различни дози за тумор и зони на субклинично метастазиране.</p> <p>■ Едновременно лъчехимиолечение трябва да се прилага само когато са налице подходящи условия за мониторинг на токсичността, с бърз достъп до подходяща болнична помощ за лечение на остра токсичност, причинена от лъчелечение и химиотерапия.</p> <p>■ Провеждане на IMRT лъчелечение трябва да се провежда в акредитирани центрове с техника и опит.</p> <p>■ Прилагат се следните дозови схеми: (1) конвенционално фракционизиране – доза в тумор 70 Gy с дневни фракции от 1.8 -2.0 Gy за 7-8 седмици; (2) едновременно свърхдозирание – различни дози в тумор и негови метастази – 66–74 Gy, по-ниски дози в т.нар. области на субклинична болест (с междинен риск 60 Gy и с нисък риск 50 Gy/); постига се чрез различни дозови фракции – 2.12 Gy за тумор и 1.6 и 2 Gy – за зони с умерен и нисък риск; общото лечебно време е 6 седмици или може да бъде съкратено чрез добавяне на втора лъчева фракция в края на седмицата или в събота; (3) последователно свърхдозирание – по-високи дози в тумор се реализират след приключване на облъчването за зони на умерен (6 седмици) и нисък риск (5 седмици), като дозата в тумора се допълва с различен план и намален обем, приложена като стандартно фракционизиране или като втора фракция в седмицата.</p>
---	---



- Скъсяването на лечебния период може да се извършва чрез конвенционално фракциониране (2 Гушест пъти в седмицата или като хиперфракциониране – 2-3 фракции дневно).
- Триpletът TPF при индукционна химиотерапия се прилага през 21 дни в следния вид: docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1; cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1; 5-fluorouracil – 750 mg/m² в продължителна I.V. инфузия, дни 1-3; прилагат се 3-4 цикъла.

ЛИТЕРАТУРА

1. United Kingdom, National Institute for Clinical Excellence (nice) Guidance on Cancer Services. Improving Outcomes in Head and Neck Cancers: The Manual. London, U.K.: NICE; 2004. Available at: www.nice.org.uk/nicemedia/live/10897/28851/28851.pdf
2. Roland NJ, Paleri V (eds). Head and Neck Cancer: Multidisciplinary Management Guidelines. 4th edition. London: ENT UK; 2011
3. Kasibhatla M, Kirkpatrick JP, Brizel DM. How much radiation is the chemotherapy worth in advanced head and neck cancer?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1491-1495
4. Pignon JP, le Maotre A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92 (1): 4-14
5. Kam MK, Leung SF, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4873-4879
6. Nutting CM, Morden JP, et al. PARSPORT trial management group. Parotid sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (parSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 127-136
7. Wu Q, Mohan R, Morris M, et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas. I: dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 573-585
8. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362 (9388): 933-940
9. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 127-136
10. Gregoire V, Jeraj R, Lee JA, O'Sullivan B. Radiotherapy for head and neck tumours in 2012 and beyond: conformal, tailored, and adaptive? *Lancet Oncol* 2012; 13: e292-300
11. American College of Radiology Guidelines: Quality-Safety/Standards-Guidelines/Practice-Guidelines-by-Modality/Radiation-Oncology. Available at: www.acr.org
12. NCCN 2012. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
13. Chan AT, Gregoire V, Lefebvre JL, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii83-85
14. Chen QY, Wen YF, Guo L, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in Stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103 (23): 1761

15. Kwong DL, Sham JS, Au GK, et al. Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2643-2653
16. Chan AT, Leung SF, Ngan RK, et al. Overall survival after concurrent cisplatin radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 536-539
17. Lee AW, Tung SY, Chua DT, et al. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102 (15): 1188
18. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, et al. Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: Randomized, non-inferiority, open trial. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1399-1406
19. Chen YP, Wang ZX, Chen L. A bayesian network meta-analysis comparing concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy, concurrent chemoradiotherapy alone and radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncology* 2014; 26 (1): 205-211
20. British Association of Otorhinolaryngology; Head and Neck Surgery; The Royal College of Surgeons of England Head and Neck Cancer: Multidisciplinary Management Guidelines 4th edition, 2011. Available at: www.entuk.org/
21. Hartford AC, Palisca MG, Eichler TJ, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guidelines for intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73 (1): 9-14
22. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. Altered fractionation with concomitant boost or hyperfractionation for stage III or IV may be considered as an option for standard therapy for oral cavity, oropharynx, supraglottic larynx, and hypopharyngeal squamous cell cancers (RTOG Protocol 90-03). *N Engl J Med* 2010; 363: 24-35
23. Quon H, Forastiere AA. Controversies in treatment deintensification of human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinomas: should we, how should we, and for whom? *J Clin Oncol* 2013; 31: 520-522
24. Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma: an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 145-153
25. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer ; preliminary results of a European Organization for research and treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck cancer cooperative group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 890-899
26. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091-2098
27. Lefebvre J, Horiot JC, Rolland F. Phase III study on larynx preservation comparing induction chemotherapy and radiotherapy versus alternating chemoradiotherapy in resectable hypopharynx and larynx cancers (EORTC protocol 24954-22950). *Proc Am Soc Cl Oncol* 2007; 25: 6016 (Abstr)
28. Ghi M, Paccagnella A, Orecchia R, et al. Concomitant chemoradiation (CRT) or cetuximab/RT (CET/RT) versus induction Docetaxel/ Cisplatin/5-Fluorouracil (TPF) followed by CRT or CET/RT in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck (LASCCHN). A randomized phase III factorial study (NCT01086826). *I J Rad Oncol Biol phys* 2012; 84 (Suppl. 3): S153
29. Forastiere A, Maor M, Weber, et al. Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: A Phase III trial to preserve the larynx-Induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24 (S18): Abstr. # 5517
30. Lefebvre JL. Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. *Lancet Oncol* 2006; 7: 747-755
31. American Society of Clinical Oncology. Clinical Practice Guideline for the Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 3693-3704

32. Browman GP, et al. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head Neck* 2001; 23: 579-589
33. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer *J Clin Oncol* 2013; 31: 845-852
34. Lefebvre J, Pointreau P, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: The TREMPLIN Randomized Phase II Study. *JCO* 2013; 31 (7): 853-859
35. Vokes EE. Competing roads to larynx preservation. *JCO* 2013; 31: 7833-835
36. Claus F, De Gerssem W, De Wagter C, et al. An implementation strategy for IMRT of ethmoid sinus cancer with bilateral sparing of the optic pathways. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 318-331
37. Eich HT, Hero B, Staar S, et al. Multimodality therapy including radiotherapy and chemotherapy improves event-free survival in stage C esthesioneuroblastoma. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 233-240
38. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 92-98
39. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11: 21-28
40. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of chemotherapy on head and neck cancer. *Lancet* 2000; 355: 949-955


6.2. СЛЕДОПЕРАТИВНО ЕДНОВРЕМЕННО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ

Румен Габровски, Марчела Колева

Индикации. Следоперативно едновременно лъчехимиолечение (СЕЛХЛ) с монохимиотерапия с *cisplatin* при тумори на устна кухина и орофаринкс се предпочита при екстракапсулна инвазия и/или позитивни резекционни граници.¹⁻⁵ То се провежда и при други рискови фактори като множество положителни лимфни възли, периневрална, съдова и лимфоваскуларна инвазия. Показано е след резекция на T2N0M0 с позитивни граници и при pT3-4N2-3, лимфни метастази в IV и V ниво, периневрална инвазия, прорастване и емболи в кръвоносни и лимфни съдове. Препоръчителният интервал след оперативно лечение е начало на лъчелечение (ЛЛ) в рамките на ≤ 6 седмици.⁶ Подходът на СЕЛХЛ при карциноми на хипофаринкс се препоръчва след ларингофарингектомия с шийна лимфна дисекция при следните рискови фактори: екстракапсулно прорастване и позитивни резекционни граници или в комбинация с pT3, pN2-3, периневрална инвазия, туморни емболи в лимфни съдове. Следоперативно лъчехимиолечение при карциноми на супраглотис и глотис е метод на избор след радикално оперативно лечение на T4aN0-3 с екстракапсулно прорастване и позитивни резекционни ръбове. То може да се прилага като алтернативна на самостоятелното следоперативно лъчелечение при pT4, pN2-3, периневрална инвазия, туморни емболи в лимфни съдове. Следоперативно ЕЛХЛ при карцином на етмоидални синуси е показано след отстраняване на новодиагностицирани и повторна резекция при непълно отстранени T1-4a-тумори, при наличие на положителни резекционни граници и прорастване в череп. При карцином на максиларни синуси СЕЛХЛ е показано след резекция на начални варианти (T1-2N0-тумори от всички хистологии с изключение на аденоиднокистичен карцином), при наличие на периневрална инвазия или положителни резекционни граници. След резекция на напреднали карциноми на максиларен синус, със или без шийна лимфна дисекция (T3-4aN0 или

T1-4aN+), и наличие на позитивни резекционни граници и/или екстралимфна инвазия и/или периневрално прорастване е показано СЕЛХЛ. Много авансирани карциноми на глава и шия (КГШ) са показани за следоперативно ЛХЛ след резекция на рецидиви при наличие на следните рискови фактори: позитивни резекционни граници, екстралимфно прорастване, T3-4, N2-3, периневрална инвазия и туморни емболи в лимфни съдове. По правило КГШ с неуточнена първична локализация се манифестират като позитивни шийни лимфни възли; при тази група СЕЛХЛ се препоръчва при N2-3 без екстралимфна инвазия и при екстралимфна инвазия. След радикално оперативно лечение на авансирани злокачествени тумори на слюнчени жлези, със или без лимфна дисекция, СЕЛХЛ има ограничено приложение при следните рискови фактори: при умерено и ниско диференцирани тумори, близки или положителни резекционни граници, неврална или периневрална инвазия, метастатични лимфни възли и лимфоваскуларна инвазия.

Лъчеви техники. Контурирането на обемите за облъчване и оптималното дозово разпределение изискват опит в интерпретирането на образите в областта на глава и шия и познания за пътищата на разпространение на туморите в тази област. Стандартите за облъчваните обеми, определянето на дозата, фракционирането (със или без едновременна химиотерапия) и толерансът на нормалните тъкани все още се разработват. Модулирано по интензитет ЛЛ и други конформални техники могат да се използват, ако са подходящи в зависимост от стадий, първично огнище, опит на лекари и възможности на лъчетерапевтичния център. Съществува тясна връзка между лъчева технология, техники, фракциониране, едновременна химиотерапия; тези фактори могат да бъдат в различни комбинации, което влияе на токсичността или туморния контрол. Тясна колаборация и интердисциплинарен подход е необходим при планиране и определяне на третираните обеми при особено ЛЛ след операция или индукционна химиотерапия.⁷⁻¹¹

<p>A</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Следоперативно едновременно лъчехимиолечение с <i>cisplatin</i> се препоръчва при всяко T и всяко N1 при позитивни резекционни граници и/или екстракапсулна инвазия на метастази. ■ Следоперативно лъчехимиолечение с <i>cisplatin</i> се обсъжда като метод, подобряващ локорегионалния контрол и преживяемостта без болест, но се препоръчва при селектирани пациенти поради по-висока токсичност.
<p>B</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Следоперативно биолъчелечение с EGFR-блокери (<i>cetuximab</i>) се препоръчва като алтернатива на лъчехимиолечение с <i>cisplatin</i>. ■ При карциноми на устна кухина, орофаринкс, ларинкс (супраглотис и глотис) и хипофаринкс, при много авансирани карциноми следоперативно едновременно лъчехимиолечение с <i>cisplatin</i> се препоръчва в случаи с екстракапсулна инвазия и/или позитивни резекционни граници. ■ Едновременно лъчехимиолечение с <i>cisplatin</i> се препоръчва след радикална резекция на карциноми, подходящи за органосъхраняваща операция на супраглотис и глотис и при наличие на екстракапсулна инвазия. ■ Следоперативно едновременно лъчехимиолечение се препоръчва при карциноми на устна кухина, орофаринкс, хипофаринкс, супраглотис, глотис и много авансирани тумори на глава и шия и наличие на следните рискови фактори: pT4, pN2-3, периневрална инвазия, туморни емболи в лимфни съдове. ■ При всички карциноми на глава и шия се препоръчва начало на следоперативно едновременно лъчехимиолечение до 6 седмици след операция.
<p>C</p>	<p>Следоперативно едновременно лъчехимиолечение се препоръчва при карциноми на етмоидални клетки, максиларни синуси и слюнчени жлези при следните рискови фактори: прорастване в череп, нискодиференцирани подтипове, близки или положителни резекционни граници, неврална или периневрална инвазия, метастатични лимфни възли и лимфоваскуларна инвазия.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ■ За целите на лъчелечението се предпочита магнитнорезонансна томография като хибриден образ в планиращата виртуална компютър-томография. ■ Модулирано по интензитет лъчелечение (IMRT) се предпочита пред конвенционалното триизмерно фотонно лъчелечение за запазване на качеството на живот на пациентите.



- Провеждане на IMRT лъчелечение трябва да се провежда в акредитирани центрове с техника и опит.
- Планираният мишенен обем (PTV) при следоперативно едновременно лъчехимиолечение за тумори на устна кухина включва висок риск за първичен тумор и ангажирани лимфни възли (възможно локално субклинично разпространение на тумор и високорискови за метастази лимфни възли).
- PTV за тумори на хипофанкс включва висок риск с позитивни граници, ексракапсулно прорастване или други рискови фактори за първичен тумор и ангажирани лимфни възли (възможно локално субклинично разпространение на тумор и високорискови за метастази лимфни възли).
- PTV за тумори на супраглотис и глотис включва висок риск с позитивни граници, ексракапсулно прорастване или съчетание с други рискови фактори от първичен тумор и ангажирани лимфни възли (възможно локално субклинично разпространение на тумор и високорискови за метастази лимфни възли).
- PTV за много авансирани карциноми на глава и шия включва: (1) висок риск с рискови фактори, посочени по-горе; лечебната доза и лъчевите техники при карциноми на устна кухина, oro- хипофаринкс, ларинкс и много авансирани тумори на глава и шия са идентични: от 60-66 Gy (2 Gy на фракция) дневно от понеделник до петък за 6-6.5 седмици; (2) PTV за нисък и среден риск: участъци, съмнителни за субклинично разпространение – 44-50 Gy (2 Gy на фракция при 3-D-конформално лъчелечение или 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy на фракция) при IMRT с едновременно, интегрирано свръхдозирание на високорисковото PTV; (3) следоперативно едновременно лъчехимиолечение – препоръчва се едновременно cisplatin – 100 mg/m² всеки 3 седмици; препоръчва се IMRT или 3D-конформално лъчелечение.
- PTV за тумори на етмоидални синуси включва висок риск – позитивни резекционни граници или интракраниално прорастване.
- PTV за тумори на максиларни синуси включва: (1) висок риск: позитивни резекционни граници, перинеурална или екстралимфна инвазия – лечебната доза е от 60-66 Gy (1.8-2 Gy на фракция) дневно от понеделник до петък за 6-6.5 седмици; за околоносни синуси трябва да пазят критичните нервни структури, така че препоръчителната доза на фракция е 1.8 Gy; (2) PTV за нисък и среден риск: участъци, съмнителни за субклинично разпространение – 44-50 Gy (2 Gy на фракция при 3-D-конформално лъчелечение или 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy на фракция) при IMRT с едновременно, интегрирано свръхдозирание на високорисково PTV; третирането на участъци, съмнителни за субклинично разпространение, не се прилага от всички институти; (3) следоперативно едновременно лъчехимиолечение – препоръчва се едновременно cisplatin – 100 mg/m² всеки 3 седмици; препоръчва се IMRT или 3D-конформално лъчелечение с цел намаляване на дозата в критични органи; проучва се ролята на лъчелечение с протони.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bernier J, Dommene C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 3 (50): 1945-1952
2. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350: 1937-1944
3. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck* 2005; 27: 843-850
4. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 1198-1205
5. Pignon JP, et al. MACH-NC, meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer; IC: induction chemotherapy. *Radiother Oncol* 2009; 92: 4-14
6. Ang KK, Trotti A, Brown BW, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 571-578
7. Chao KS, Ozyigit G, Blanco AI, et al. IMRT for oropharyngeal carcinoma: impact of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 43-50
8. Eisbruch A, Harris J, Garden AS, et al. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated IMRT for early-stage oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 7: 1333-1338
9. Yao M, Dornfeld KJ, Buatti JM, et al. IMRT for head-and-neck SCC – the University of Iowa experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 410-421
10. de Arruda FF, Puri DR, Zhung J, et al. IMRT for the treatment of oropharyngeal carcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 363-373
11. Le QT, Fu KK, Kaplan MJ, et al. Lymph node metastasis in maxillary sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 541-549

7

Системна лекарствена терапия

7.1. ИНДУКЦИОННА ХИМИОТЕРАПИЯ

Марчела Колева, Росица Кръстева

Индукционната химиотерапия (ИХТ) се прилага като част от стандартна грижа за пациенти с локално авансирани тумори на глава и шия (ТГШ). Потенциалната полза от ИХТ се определя от интактната съдова мрежа, която подsigурява по-добър достъп на лекарствата до тумора. Чрез ИХТ могат да се диференцират химиочувствителни от химиорезистентни тумори, като прогнозата при първите е значително по-добра. Интересът в областта на ИХТ датира от началото на 1980 г., след като *Kish* отчита висока степен на повлияване при нелекувани пациенти с локално авансиран ТГШ, получи ИХТ с *cisplatin* и *5-fluorouracil* (PF) и постигнат общ отговор – 89%.¹ Други проучвания показват, че отговорът към ИХТ има прогностична стойност за последваща терапия – лъчелечение (ЛЛ).² Тези проучвания са довели до приемане на ИХТ за подход, водещ до органосъхраняване, специално при ларингеален карцином. EORTC публикува фаза III рандомизирано проучване, сравняващо ИХТ с последващо ЛЛ срещу пациенти само с локално лечение – операция (ларингектоми) и/или адювантно лъчелечение.^{3,4} В групата с ИХТ с използване на PF, последвано от ЛЛ, дългосрочните резултати са сравними с популацията, подложена на предварителна операция и постоперативно ЛЛ, като се отчита обаче органосъхраняващ ефект. Дру-


го изследване на *Zorat et al.* анализира ролята на ИХТ преди локално лечение (ЛЛ или операция) при локално авансирани ТГШ⁵; и тук се отчита достоверно снижение на честота на далечни метастази в групата, получила ИХТ. Подходът с ИХТ не води до увеличаване на обща преживяемост при пациентите с нерезектабилна болест; въпреки това, в подгрупа от пациенти, неподходящи за хирургия, води до увеличение на честота на пълни ремисии (CR) както след цялостно лечение (44% срещу 30%), така и в пет- и десетгодишната преживяемост (23% и 19% срещу 16% и 9%). По същия начин проучване на *Domenge et al.* съобщава подобрена преживяемост от 3.8 до 5.1 години при 318 пациенти с орофарингеален карцином, рандомизирани за ИХТ. Изложените констатации са потвърдени в най-новия MACH-HN мета-анализ, който показва малко подобрение в преживяемостта за ИХТ, която включва PF-комбинации (петгодишна преживяемост – 2.4%, HR 0.8; 95% CI 0.77- 1).⁷

Рандомизирани проучвания, използващи химиотерапевтичен триплет за ИХТ, показват, че с добавяне на таксан показателите са по-добри, отколкото с дублета PF. Във фаза III проучване GORTEC 220 пациенти с локално авансирал карцином на ларинкс и хипофаринкс са рандомизирани за ИХТ с PF или TRF (*docetaxel/cisplatin/5-FU*); общата степен на отговор (CRR) е 83%; в рамките на TRF е 61% срещу 47% в рамките с PF; тригодишният локален контрол на болестта при органосъхраняваща терапия е 73% в групата с TRF срещу 63% за PF; сътрудничеството на пациентите в групата с TRF е 81% срещу 67% за PF, което най-вероятно се дължи на по-ниска доза на 5-FU в PF режима. Подобни резултати са наблюдавани и в други фаза III проучвания, оценяващи схемата TRF.^{9,10} Добавянето на таксан подобрява средната преживяемост без прогресия (PFS) (37 срещу 21 месеца) и евентуално – на общата преживяемост (OS) (53.4 срещу 41 месеца).¹²

Неоспорима е ползата от ИХТ за ерадикация на микрометастази. В мета-анализ на *Jie Ma et al.* са включени 14 клинични изследвания с 2099 пациенти, описващи резултати от прилагане на индукционни платина-съдържащи режими в периода 1965-2011 г. Обръща се особено внимание на достоверно по-ниска честота за развитие на далечни метастази при пациенти, преминали ИХТ – 8% ($p = 0.02$). В същия мета-анализ се обръща внимание и на факта, че пациенти с ларенгиален карцином, отговорили на ИХТ, нямат снижение на обща преживяемост и на продължителност на клиничен отговор ($p > 0.05$).

Ако се отложи във времето приложение на локално лечение, интактната съдова мрежа може да се окаже с решаваща роля за бързо връщане на болестта в резултат на феномена на репопулация. Този феномен след ИХТ е в основата на изисквания обем на последващо ЛЛ или лъчехимиолечение (ЛХЛ), за да бъде обхванат обемът преди започване на ИХТ (секвенциална терапия). В заключение, ИХТ може да подобри резултатите от лечението по два механизма: (1) намаляване на обема на тумора чрез хемосенсибилизация; това се отнася и до хипоксичните клетки, които са в основата на радиорезистентността; (2) премахване на клинично окултни микрометастази.¹ Не трябва да се пропускат и недостатъците на неoadювантна ХТ – при недобър/неадекватен подбор на пациенти може да се пропусне подходящият момент за радикална/ерадикираща хирургична намеса. При постигане на пълна клинична ремисия нередки са случаите на отказ от оперативно лечение, което единственото еридикира болестта. Като цяло, ИХТ има доказана роля в комплексната стратегия за лечение на локално авансирани

ТГШ, при подобрени пациенти за запазване на органа: при неоперабилен тумор, при тумори, неподлежащи на дефинитивно лъчехимиолечение. Методът на ИХТ трябва да бъде взет под внимание и при пациенти с висок риск от развитие на метастатична болест. Като предиктивни фактори за положителен отговор към ИХТ се считат Т- и N-категорията на първичния тумор, добър пърформанс статус и първични тумори с локализация орофаринкс и назофаринкс. В мета-анализ MACH-HN I се доказва 8% абсолютна полза от прилагане на съчетано ЛХЛ и несигнифактно – при ИХТ (Табл. 1). Няма статистическа значимост в полза на използване на полихимиотерапия срещу монотерапия, съчетана с ЛЛ ($p = 0.19$); в групата с монотерапия сигнификантно по-добър терапевтичен ефект се отчита при използване на платинов препарат ($p = 0.006$).^{13, 14} Проучване GORTEC 2007-02 е проведено при болни с палиращи се туморни маси в областта на шия (N2b/c N3), невключени преди това в проучване GORTEC 2007-01; пациентите са рандомизирани да получат или ИХТ по схема TRF плюс биолъчелечение с *cetuximab* (рамо В) или едновременно ЛХЛ (рамо А). Всички пациенти са в неоперабилен стадий с първична локализация в устна кухина, орофаринкс или ларинкс; първична цел на изследването е интервал без болест. Според посочените резултати няма разлика в интервала без болест между двете рамена: средно 11.5 срещу 12.5 месеца ($p = 0.74$).^{14, 15} Отчита се обаче статистически достоверна разлика в отлагане на далечни метастази – 86.4% срещу 92.9% ($p = 0.081$). Като извод от това проучване – схемата TRF остава предпочитана за индукционна терапия.¹⁵

В	<ul style="list-style-type: none"> ■ При всички тумори на глава и шия, изискващи индукционна химиотерапия, се препоръчват 2-4 последователни цикъла с триплет <i>docetaxel/cisplatin/5-FU</i>, с междинна оценка след втори цикъл, и при терапевтичен отговор след вторири цикъл се препоръчва незабавно насочване към последващо хирургично и/или дефинитивно лъчехимиолечение. ■ Секвенциална терапия се препоръчва като стандарт на първи избор при локално авансирани, неподходящи за хирургично или лъчелечение, тумори на глава и шия.
С	<ul style="list-style-type: none"> ■ При орофарингеален карцином в стадий T3-4aN0-1 или T_{всяко}N2-3 се препоръчва обсъждане за индукционна химиотерапия, последвана от лъчелечение или от лъчехимиолечение. ■ При карцином на хипофаринкс в стадий T2-3N_{всяко}, потенциален кандидат за радикално хирургично лечение, или в стадии T1N2c-3 и T4aN_{всяко} се препоръчва обсъждане за индукционна химиотерапия, последвана от лъчелечение или от лъчехимиолечение/хирургично лечение. ■ При карцином на глотисен ларинкс в стадий T3N0-1, потенциален кандидат за тотална ларингектомия, в стадий T3N2-3 и при избрани пациенти със стадий T4a, неподходящи за хирургия, се препоръчва обсъждане за индукционна химиотерапия, последвана от лъчелечение или от лъчехимиолечение. ■ При карцином на супраглотисен ларинкс в стадий T3N0, потенциален кандидат за ларингектомия, или в стадии T1-2N+ или T3N1, подходящи за органосъхраняваща хирургия, или в стадии T3N2-3 и T4aN0-3 се препоръчва обсъждане за индукционна химиотерапия, последвана от лъчелечение или от лъчехимиолечение. ■ При много авансирани тумори на глава и шия (T4bN_{всяко}M0) с добър пърформанс статус се препоръчва обсъждане за индукционна химиотерапия, последвана от лъчелечение, или от лъчехимиолечение.
	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Индукционна химиотерапия с последващи лъчелечение или лъчехимиолечение трябва да се провежда само в центрове с мултидисциплинарен подход и клиничен опит.</i> ■ <i>Секвенциална химиотерапия се обсъжда индивидуално от мултидисциплинарен екип.</i>

ЛИТЕРАТУРА

1. Kish J, Drellichman A, Jacobs J, et al. Clinical trial of cisplatin and 5-FU infusion as initial treatment for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 471-474
2. Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A, et al. Correlation between response to cisplatin-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. *Cancer* 1984; 54: 811-814
3. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685-1690
4. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 890-899
5. Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G, et al. Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: 10-year follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1714-1717
6. Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou (GETTEC). *Br J Cancer* 2000; 83: 1594-1598
7. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92: 4-14
8. Calais G, Pointreau Y, Alfonsi M, et al. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy using cisplatin (P) fluorouracil (F) with or without docetaxel (T) for organ preservation in hypopharynx and larynx cancer. Preliminary results of GORTEC 2000-01. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl; Abstr. 5506)
9. Remenar E, Van Herpen C, Lluch JG, et al. A randomized phase III multicenter trial of neoadjuvant docetaxel plus cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) versus neoadjuvant PF in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). Final analysis of EORTC 24971. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl; Abstr. 5516)
10. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1705-1715
11. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al. How does TPF improve survival over PF? *Lancet Oncol* 2011; 12: 153-159
12. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, et al. Concomitant chemoradiation (CRT) or cetuximab/RT (CET/RT) versus induction Docetaxel/ Cisplatin/5-Fluorouracil (TPF) followed by CRT or CET/RT in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck (LASCCHN). A randomized phase III factorial study (NCT01086826). *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl; Abstr. 6004)
13. Cmelak A, Li S, Marur S, et al. E1308: Reduced-dose IMRT in human papilloma virus (HPV)-associated resectable oropharyngeal squamous carcinomas (OPSCC) after clinical complete response (cCR) to induction chemotherapy (IC). *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl; Abstr. 6006)
14. Forastiere AA, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091-2098
15. Geoffrois L, et al. Induction docetaxel platinum 5-FU (TPF) followed by cetuximab-radiotherapy (cetux-RT) versus concurrent chemo-radiotherapy (CT/RT) in patients with N2b/c-N3 non operated stage III-IV squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN): Results of the GORTEC 2007-02 phase III randomized trial. ASCO 2016, Abstr. #6000

7.2. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ РЕЦИДИВ, НЕРЕЗЕКТАБИЛНА И МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ

Росица Кръстева, Галина Куртева

Изборът на системна терапия би трябвало да се индивидуализира в зависимост от състоянието на болните и целта на лечение. Рецидиви с ограничено разпространение могат да се обсъждат за различни терапевтични възможности, включващи хирургична интервенция, брахитерапия, радиохирургия, стереотактично лъчелечение, модулрано по интензитет лъчелечение или комбинация на хирургия и едновременно лъчехимиолечение. Терапевтичното поведение се определя от общо състояние, туморен обем, локализация и разпространение на рецидива.

Химиотерапия и анти-EGFR-агенти. В стадий на метастазиране се провежда химиотерапия (ХТ), съобразена със състоянието на болния. Най-често за първа линия на лечение се използват платина-базираните комбинирани режими. Други активни агенти, използвани при рецидив, са: *paclitaxel*, *docetaxel*, *gemcitabine*, *capecitabine*, *irinotecan*, *vinorelbine*, *ifosfamide*, *doxorubicin* и *oxaliplatin*, които могат да се прилагат самостоятелно или в комбинирани режими. Последните са значително по-ефективни от монотерапия. Решение за по-нататъшно лечение трябва да се базира на проведеното преди това лекарствено лечение.

При селектирани болни с локализиран рецидив метод на избор е оперативно лечение (при възможност) в комбинация с лъчелечение и химиотерапия. При повече от болните метод на избор е палиативна ХТ. Първа линия на лечение при болни в съхранено общо състояние включва комбинирани режими на *cetuximab* с *cisplatin* или *carboplatin*

и *5-fluorouracil* (*5-FU*). Комбинираният режим показва удължена преживяемост в сравнение с монотерапия на *5-FU*. При болни, които не толерират комбинирани режими, се провежда монохимиотерапия; седмично приложение на *methotrexate* може да бъде възможна терапевтична алтернатива. Не съществува сравнително клинично проучване между таксани и *methotrexate* като монотерапия, което прави трудно решението за приложение на монотерапия с таксан. Според нежеланите лекарствени реакции самостоятелното лечение с *cetuximab* е с предимство пред монотерапия с *methotrexate*.

Комбинираните терапевтични режими при рецидив и метастази включват: (1) *cisplatin* или *carboplatin* + 5-FU + *cetuximab* (неназофарингеален); (2) *cisplatin* или *carboplatin* + *docetaxel* или *paclitaxel*; (3) *cisplatin/cetuximab* (неназофарингеален); (4) *cisplatin/5-FU*; (5) *carboplatin/cetuximab* (назофарингеален); (6) *gemcitabine/vinorelbine* (назофарингеален); (7) *cisplatin/docetaxel/cetuximab* (неназофарингеален); (8) *cisplatin/paclitaxel/cetuximab* (неназофарингеален); (9) *cisplatin/gemcitabine* (неназофарингеален).

Монотерапията при нерезектабилни рецидиви и метастази включва: (1) *cisplatin*, (2) *carboplatin*, (3) *paclitaxel*, (4) *docetaxel*, (5) *5-FU*, (6) *methotrexate*, (7) *cetuximab* (неназофарингеален), (8) *gemcitabine* (назофарингеален), (9) *capecitabine*, (10) *vinorelbine*.

Тирозин-киназният пан-EGFR-инхибитор *afatinib* е изследван във фаза III проучване LUX-Head&Neck 1 (BIBW2992) срещу *methotrexate* като средство на втора линия при рецидивирал или метастатичен плоскоклетъчен карцином на глава и шия.²⁶ Резултатите демонстрират достоверно превъзходство на таргетния агент по отношение на степента на локорегионален контрол (49.1% срещу 38.5%, $p = 0.04$) и качеството на живот ($p = 0.03$), обаче липсва разлика в общата преживяемост.

Имуноterapia с чекпойнт-инхибитори. При пациенти с рецидивиращ или метастатичен плоскоклетъчен карцином на устна кухина, фаринкс и ларинкс, прогресирал в рамките на 6 месеца от края на платина-базирана ХТ, е проведено фаза III клинично изпитване (CheckMate 141), сравняващо имуноterapia с анти-PD-1 checkpoint-инхибитора *nivolumab* (3 mg/kg I.V. през 14 дни) срещу монотерапия с цитотоксичен агент по избор (*methotrexate*, *docetaxel* или *cetuximab*).²⁴ Резултатите показват достоверно превъзходство на *nivolumab* по отношение на обща преживяемост, независимо от степен на PD-L1-експресия (> 1%; нарастването на степента на експресия не носи допълнителна полза) и HPV (p16) статус.²⁷ Тази имуноterapia е стандарт на избор и достоверно превъзхожда конвенционалната химиотерапия по профил на безопас-

ност – странични събития от степен 3 или 4 в 13% срещу 35%. Във фаза Ib проучване Keynote-012 анти-PD-1 чекпойнт-инхибиторът *pembrolizumab* (10 mg/kg I.V. през 14 дни или фиксирана доза от 200 mg през 21 дни) демонстрира обективна степен на отговор – 18% (24% при HPV-позитивни тумори), независимо от степен на PD-L1-експресия и HPV (p16) статус, и е одобрен от FDA за втора линия след платина-базирана ХТ.²⁵ Най-чести странични събития са пневмония, състояние на обърканост, повръщане, плеврален излив и дихателна недостатъчност. Във фаза II проучване Keynote-055 *pembrolizumab* (фиксирана доза от 200 mg през 21 дни) е проучен като втора линия при тумори, резистентни на платина и *cetuximab*, и се отчита степен на обективен отговор до 22% при HPV-позитивни тумори и 12% – след *cetuximab*.²⁸

В	■ За първа линия системна терапия при метастатична или рецидивна болест се препоръчват комбинирани режими на <i>cetuximab</i> с <i>cisplatin</i> или с <i>carboplatin</i> плус <i>5-fluorouracil</i> , последвани от поддържащо лечение с <i>cetuximab</i> .
	■ При пациенти с метастатична или рецидивна болест от назофарингеален карцином се препоръчва първа линия химиотерапия с режим <i>gemcitabine/cisplatin</i> .
	■ Като терапевтична алтернатива за първа линия лечение при метастатична или рецидивна болест се препоръчва седмично приложение на <i>methotrexate</i> .
С	■ За втора линия системна терапия при рецидивирал плоскоклетъчен карцином на глава и шия и добър пърформанс статус, прогресирал на платина-базирана терапия, се препоръчва имуноterapia с <i>pembrolizumab</i> или с <i>nivolumab</i> .
	■ За втора линия системна терапия при пациенти с рецидивирал плоскоклетъчен карцином на глава и шия и добър пърформанс статус, прогресирали на платина-базирана терапия, може да се обсъжда монотерапия с <i>afatinib</i> .

C

■ За монотерапия при рецидив на болестта се препоръчват *paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, capecitabine, irinotecan, vinorelbine, ifosfamide, doxorubicin* и *oxaliplatin*.



■ При рецидиви с ограничено разпространение могат да се обсъждат различни терапевтични възможности, включващи стереотактично лъчелечение, модулирано по интензитет лъчелечение или комбинация на хирургия и едновременно лъчехимиолечение.

■ При болни в метастатичен стадий метод на избор е палиативна химиотерапия.

ЛИТЕРАТУРА

- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1116-1127
- Samlowski WE, Moon J, Kuebler JP, et al. Evaluation of the combination of docetaxel/carboplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a Southwest Oncology Group Phase II study. *Cancer Invest* 2007; 25: 182-188
- Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): An Intergroup Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3562-3567
- Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo versus cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8646-8654
- Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1245-1251
- Guigay J, Fayette J, Dillies A-F, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin (TPEX) as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Final results of phase II trial GORTEC 2008-03 [abstract]. *J Clin Oncol* 2012; 30(Suppl 15): Abstract 5505
- Price KA, Cohen EE. Current treatment options for metastatic head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13: 35-46
- Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5578-5587
- Chan AT, Hsu MM, Goh BC, et al. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3568-3576
- Jin Y, Cai XY, Shi YX, et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138 (10): 1717-1725
- Chen C, Wang FH, Wang ZQ, et al. Salvage gemcitabine-vinorelbine chemotherapy in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma pretreated with platinum-based chemotherapy. *Oral Oncol* 2012; 48: 1146-1151

12. Jacobs C, Lyman G, Velez-García E, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1992; 10: 257-263
13. Al-Sarraf M, Metch B, Kish J, et al. Platinum analogs in recurrent and advanced head and neck cancer: a Southwest Oncology Group and Wayne State University Study. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 732-736
14. Grau JJ, Caballero M, Verger E, et al. Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2009; 129: 1294-1299
15. Catimel G, Verweij J, Mattijssen V, et al. Docetaxel (Taxotere): an active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 1994; 5: 533-537
16. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2071-2076
17. Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1864-1871
18. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1245-1251
19. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2171-2177
20. Zhang L, Zhang Y, Huang PY, et al. Phase II clinical study of gemcitabine in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after the failure of platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61: 33-38
21. Martinez-Trufero J, Isla D, Adansa JC, et al. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent and metastatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. *Br J Cancer* 2010; 102: 1687-1691
22. Degardin M, Oliveira J, Geoffrois L, et al. An EORTC-ESCG phase II study of vinorelbine in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 1998; 9: 1103-1107
23. Saxman S, Mann B, Canfield V, et al. A phase II trial of vinorelbine in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 398-400
24. Gillison ML, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator's choice for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: CheckMate-141. 2016 AACR Annual Meeting. Abstract CT099. Presented April 19, 2016
25. Mehra R, Seiwert TY, Mahipal A, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): Pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl; Abstr 6012)
26. Machiels JPH, Haddad RI, Fayette J., et al. Afatinib versus methotrexate (MTX) as second-line treatment for patients with recurrent and/or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) who progressed after platinum-based therapy: primary efficacy results of LUX-Head & Neck 1, a phase III trial. Abstract # LBA29, ESMO 2014, Madrid, Spain
27. Ferris RL, et al. Further evaluations of nivolumab (nivo) versus investigator's choice (IC) chemotherapy for recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): CheckMate 141. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl; Abstr 6009)
28. Bauml J, et al. Preliminary results from KEYNOTE-055: Pembrolizumab after platinum and cetuximab failure in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl; Abstr 6011)

8

Поведение при шийни лимфни метастази от плоскоклетъчен карцином с неизвестна първична локализация

8.1. ДИАГНОСТИЧНИ МЕТОДИ ЗА ТЪРСЕНЕ НА ПЪРВИЧНА ТУМОРНА ЛОКАЛИЗАЦИЯ

Юлиян Рангачев, Марин Пенков

Установяване на метастатични шийни лимфни възли не е нещо необичайно за пациенти с плоскоклетъчен карцином на глава и шия. Повечето малигнени процеси в областта на шия са метастатични (около 85%), а първичните са много по-редки (около 15%), обикновено с произход от слюнчени жлези, тиреоидна жлеза или лимфоми. В повечето случаи задълбоченият диагностичен подход и клинични изследвания в областта на глава и шия с помощта на различни образни методи установява първична локализация и произход на карцинома. Когато клиницистът не е в състояние да определи произхода на метастатична шийна лимфаденопатия, говорим за шийни лимфни метастази от плоскоклетъчен карцином с неизвестна първична локализация (КНПЛА) (cancer of unknown primary origin, CUP-syndrome, SCCUP, occult cancer). Липсата на яснота за първична локализация налага да се приложи лечебна схема, която води до значително увеличение на морбидност предимно поради лъчелечение (ЛЛ) на широка площ и тежка и агресивна химиотерапия (ХТ).¹

По правило КНПЛА представлява хетерогенна група от злокачествени болести, които съставляват приблизително 0.5-10% от всички тумори. Пациентите с метастатични

шийни лимфни възли са значителна част от тези случаи. Според най-нови проучвания шийните метастази с неизвестна първична локализация са около 2-9% от всички злокачествени болести в областта на глава и шия (средно около 5% според данни от различни референтни центрове). Приблизително 90% от тези тумори са плоскоклетъчни карциноми (ПКК), като останалите по честота са аденокарциноми, меланоми и други редки хистологични варианти.²

Произходът на КНПЛА на глава и шия най-вероятно е свързан с експозиция на лигавица или кожа на канцерогени, което първоначално води до генетични мутации и в крайна сметка – до появата на инвазивен карцином. През 1983 г. *Syrjanen et al.* въвеждат за първи път участието на човешки папиломен вирус (HPV) в устна и орофарингеална канцерогенеза. В по-нов мета-анализ е сравнен HPV в биопсии от орални ПКК с биопсии от всички ПКК в областта на глава и шия, което подчертава значението на вирусни онкогени в патогенезата на тази болест.⁵

История на болестта, симптоми и обективни признаци. Типични прояви на КНПЛА са поява на неболезнена туморна маса в областта на шия и обикновено присъства в продължение на седмици или месеци. Необходимо е задълбочено проучване на анамнезата и тя трябва да се фокусира върху въпроси, свързани с наличие или отсъствие на симптом; това може да помогне и да насочи лекаря в търсенето и установяването на първична локализация. Според симптомите възможни първични локализации могат да бъдат: при оталгия (чувство за дразнене, дискомфорт и пълнота в ухото) – фаринкс, ларинкс, назофаринкс или ухо; при дисфагия или одиофагия – фаринкс, хранопровод, устна кухина; при дисфония – ларинкс; при тризъм, дизартрия – устна кухина, орофаринкс; при назална обструкция, конгестия или епистаксис – синопназален тракт,

епифаринкс; при аспирация – орофаринкс, хипофаринкс, ларинкс. Необходимо е информация за консумация на алкохол и употреба на тютюневи изделия. Произходът на пациента (страна от която произхожда) е важна информация; честотата на назофарингеален карцином се увеличава значително при лица от Китай или от района на Югоизточна Азия, където често е свързана с EBV. Повишена честота съществува и при пациенти от Северна Африка.

При оглед изследваният трябва да се съсредоточи върху всички области на глава и шия; оглежда се скалп и външна повърхност на уши, отбелязвайки и най-незначителните и необичайни кожни лезии. Инспектира се и се палпира подробно шията. Трябва да бъде определен размерът на шийната туморна маса, фиксиране към припокриваща я кожа или към подлежащи структури, местоположение по отношение на прилежащи и подлежащи структури (долна челюст, големи кръвоносни съдове), присъствие или отсъствие на двустранно ангажирани лимфни възли. Старателно се инспектира носово-вентрикуларен, устна кухина и орофаринкс; палпирането на лигавицата на устна кухина и орофаринкс е от съществено значение за по-пълно оглед. Обръща се специално внимание на основа на езика; двустранни метастази са чести при първично огнище, локализирано в база и предна част на език, супраглотис и меко небце. След локално обезболяване на назофарингеалната лигавица чрез назофарингоскоп се осъществява бърз и лесен достъп до носни кухини, назофаринкс, орофаринкс, хипофаринкс и ларинкс. Когато suspectната зона е достъпна, трябва да бъде извършена биопсия на всички подозрителни лезии. Физикалният преглед на глава и шия трябва да включва и преглед на всички черепномозъчните нерви и всички прояви на неврологичен дефицит да бъдат отчетени.^{6,7}

Биопсични локализации и интерпретация. След установяване на лимфна шийна метастаза от ПКК и липса на данни за наличие на първичен тумор от областта на глава и шия лекарят е длъжен да извърши т.нар. панендоскопия на горен аеродигестивен тракт. Препоръчва се да се вземат биопсични проби от анатомични зони с голяма вероятност за първичната локализация (назофаринкс, сливици, крушовидни рецесуси, хипофаринкс, посткрикоидна област, база на езика) и всички други съмнителни области. Хирургично третиране на цервикална метастатична лимфаденопатия в някои клинични ситуации може да се осъществи заедно с панендоскопията.⁸ Доброто познаване на нивата на лимфни възли в областта на шия и вероятността за най-честото им ангажиране от метастази помага на оториноларинголога при търсенето на неизвестна първична зона.^{9,10} Тилните лимфни възли са отговорни за дренажа от задна (тилна) част на скалпа, което е зад и под една въображаема анатомична линия, прекарана през кожата на главата, която свързва двата трагални хрущяла на двете ушни миди. Ретроаурикуларните лимфни възли са отговорни за дренаж от задна част на скалпа, мастоидния израстък и задна част на ушни миди. Паротидните лимфни възли са разделени на екстра- и интрагландуларни; екстрагландуларните са отговорни за дренаж от предна част на скалп (въображаема анатомична линия, обратна на предходната); интрагландуларните се намират в паренхима на паротидната жлеза и са отговорни за дренаж на същите анатомични области, заедно с паротидна жлеза. Ретрофарингеалните лимфни възли са отговорни за дренаж от заден регион на носна кухина, сфероидален синус и етмоидален лабиринт, твърдо и меко небце, назофаринкс и задна фарингеална стена.

Важни са корелациите между евентуална първична локализация и т.нар. нива на шийни лимфни възли. Ниво IA включва централно разположените субментални лимфни възли; дренират менталната зона, средните две трети от долна устна, предната зона

на венци и предната част на език. Ниво IB включва подчелюстните лимфни възли; дренират ипсилатералните части на горна и долна устна, бузи, нос, медиален гъб на око, устна кухина до предна тонзиларна дъга. Нива IIA и IIB включват горните юголарни шийни лимфни възли и са разположени по протежение на горна трета на *m. sternocleidomastoideus* (SCM); разделителната линия между двете поднива е *n. accessorius* (XI черепномозъчен нерв); зоната зад XI черепномозъчен нерв е ниво IIB, а областта пред него е ниво IIA; ниво II дренира устна и носна кухина, назофаринкс, орофаринкс, хипофаринкс, ларинкс и паротидна жлеза; статистически ниво IIB е с по-голям риск от получаване на метастатична болест от орофаринкс, докато ниво IIA обикновено я получава от устна кухина и ларинкс. Ниво III включва средните юголарни шийни лимфни възли и се намират по протежение на средна третина на SCM; дренира зоната на устна кухина, орофаринкс, назофаринкс, хипофаринкс и ларинкс. Ниво IV включва долните юголарни шийни лимфни възли, разположени по протежение на долна трета на SCM; получават метастази, произхождащи от хипофаринкс, щитовидна жлеза, шийна част на хранопровод и ларинкс. Нива VA и VB включват лимфните възли от заден триъгълник; хоризонтална линия, минаваща през долен ръб на крикоидния ларингеален хрущял, разделя областта на VA и VB поднива; ниво VA е разположено по-високо и съдържа гръбначните аксесорни лимфни възли; ниво VB е разположено по-долу и съдържа възлите по хода на транзверзалните шийни кръвоносни съдове и надключичните лимфни възли; ниво V обикновено е ангажирано от метастази, дренирани от зоната на назофаринкс, орофаринкс и кожа от задна част на скалп и шия; ангажирането с метастази от аеродигестивните пътища е лош прогностичен белег. Ниво VI включва предната шийна зона или централния шиен компартмент с претрахеалните и паратрахеалните лимфни възли, перитиреоидните лимфни възли, както и

прекрикоидния (Делфийски) лимфен възел; дренира щитовидна жлеза, глотис и субглотис на ларинкс, апекс на крушовидни рецесуси и от шийна част на хранопровод. Ако масата на шията е едностранно, основната лезия трябва да се търси в ипсилатерална лимфична или кожна зона (сливици, скалп и др.); ако е двустранна, окултната първична лезия с голяма вероятност може да произхожда от една от структурите по средна линия (база на език, супраглотис, назофаринкс). Когато лимфаденопатията се намира в надключично пространство, в долна дълбока странична шийна лимфна верига или долен заден триъгълник, първичната лезия често не е от горен аеродигестивен тракт.¹¹

Противопоказания за панендоскопия са данни, които сочат към възможни първични локализации, различни от горен аеродигестивен тракт (надключична лимфаденопатия и лезия в рентгенограма на гръден кош).

Лабораторни изследвания. В допълнение към рутинните лабораторни изследвания, положителен серологиче тест за вирус на *Epstein-Barr* (EBV) показва вероятна корелация с назофарингеален карцином.^{12, 13} Наскоро публикувано проучване показва корелация на първични тумори и идентифициране на HPV-свързани карциноми чрез тънкоиглена аспирационна биопсия (морфологично и с *in situ* хибридизация). Морфологията на некератинизиращ карцином при HPV-позитивни лица е много предвидима за орофарингеален произход.¹⁴

Образни методи. *Ултразвуково изследване (УЗ).* То е широко разпространена техника за изследване на шийни лимфни възли. Предлага визуализация с висока разделителна способност, ниска цена и без използване на йонизираща радиация. Методът в комбинация с тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) е ориентиран метод за

оценка на лимфни възли.¹⁵ Като недостатък може да се изтъкне времеемкост, а резултатите са оператор-зависими.¹⁶ Мултицентрични проучвания за стадиране сравняват компютър-томография (КТ) и УЗ, където ТАБ под УЗ-контрол няма сигнификантно предимство.¹⁷

Компютър-томография. Методът е за предпочитане пред магнитнорезонансна томография (МРТ) при пациенти с клаустрофобия, нарушено съзнание, застойна сърдечна недостатъчност или дихателна недостатъчност в степени, непозволяващи продължително лежане по гръб. Технологиата е метод на избор при лезии, свързани с екцесивна секреция на слуз и е по-добър подход при оценка на вкалцивания или на ангажиране на кости, както и при пациенти с масивни метални импланти в тази зона.¹⁸¹⁹ При оценка на лимфни възли методът е с чувствителност – 70% и специфичност – 70%. Като основен недостатък се отчита невъзможност за отдефиниране на уголемени бенигнени от малигнени лимфни възли.²¹

Протокол за КТ. Сканирането трябва да бъде извършено с контрастна материя, като покрие обем от база на черепа до горна торакална апертура.

Магнитнорезонансна томография. Предимствата на МРТ пред УЗ включват възможности за изобразяване на лезии в три равнини, оценка на костен мозък, по-добър тъканен контраст и разделителна способност и оценка на дълбоки структури; позволява отлично представяне на различните тъкани, както и периневрално туморно разпространение.²²⁻²⁴ Предимствата му пред КТ включват липса на йонизиращо лъчение, неизползване на йод-съдържащи контрастни материи и по-добра тъканна разделителна способност – по-добра визуализация на метастатична лимфаденопатия и тумор-

на васкуларизация, допълнителна информация за структурата на тъкани, включваща плътност на клетките, интензитет и васкуларизация.²⁵ При КНПЛ е необходимо изключване на туморен процес в трахея, хранопровода, бели дробове и коремни органи посредством сканиране с контрастна материя на шия, гръден кош, корем и малък таз.²⁹

FDG ПЕТ/КТ. Приложението на метода е добре проучено, като детекцията на първично огнище при негативна конвенционална диагностика достига 35%. Общата честота на детекция на първичния тумор при изявени шийни метастази, със или без КТ/МРТ, е около 44% от мета-анализ, при висока чувствителност от 97% (на практика почти всички доказани първични тумори са позитивни на FDG ПЕТ/КТ).³⁰ Методът е сравнително нискоспецифичен (68%); това може да се обясни с надценяване на гранични находки. Все още дискусативна остава последователността на извършване на ПЕТ/КТ и панендоскопия; преобладава мнението, че е по-уместно FDG ПЕТ/КТ да се проведе преди панендоскопия за водене на насочена биопсия.³¹ По-нови данни показват, че комбинацията от ПЕТ/КТ и панендоскопия водят до откриване на около 45.2% от КНПЛ на глава и шия.³²

Хирургично/диагностичен подход (панендоскопия). Панендоскопията е основна диагностична хирургична методика за откриване на окултна първична лезия. Процедурата започва с назална ендоскопия с помощта на 0° твърд ендоскоп (може и флексибилен назофаринголарингоскоп) за да се огледа назофаринкс. Ако резултатите от замразени биопсични препарати на назофаринкс са отрицателни, устната кухина, орофаринксът, хипофаринксът и ларинксът щателно са инспектират и по възможност се палипират с помощта на ларингоскоп. На следващо място се използва ригиден езофагоскоп за изледване основно на шийна част на хранопровода. Според някои школи за установяване на КНПЛ е необходимо да се

направи и фибробронхоскопия (ФБС). Сериозни противоречия съществуват относно правилната техника за вземане на проби от тонзили; някои клиницисти взимат прицелни биопсии от всички подозрителни зони в областта на сливиците, други извършват елективни тонзилектомии, за да елиминират вероятни грешки при подбора на зони. Едностранната тонзилектомия създава малка вероятност за усложнение и позволява цялостно изследване на тази област; други клиницисти твърдят, че двустранната тонзилектомия също създава малка вероятност за усложнение и намалява вероятността от последващо обръкване. *Koch et al.* отчитат 10% разпространение на метастатичен карцином от контралатерална сливица и препоръчват двустранно отстраняване на небните тонзили. Единствена клинична ситуация, при която очевидно е оправдано двустранно отстраняване на небните тонзили, е двустранно метастатични шийните лимфни възли.^{36, 37} Според резултатите от панендоскопията всяка от новооткритите първични лезии (различна от назофаринкс) е показана за хирургично лечение (заедно с шийната лимфаденопатия) или за шийна дисекция.³⁸ *Patel et al.* изучават ефикасността на трансорална роботизирана хирургия за идентифициране на КНПЛ и доказват, че методът може да бъде достатъчно полезен.³⁹

Броят и видът на усложнения, получени от диагностични хирургични манипулации при пациенти с КНПЛ, не се различават съществено от тези, свързани с хирургично

лечение на известна първична лезия и метастатична цервикална лимфаденопатия. Най-чести събития са нараняване, счупване или изваждане на зъби, кръвоизлив от зоната на биопсията, нараняване/руптура на фаринкс и/или хранопровод от ендоскопия (рядко).


Последващо лечение. Шийна дисекция се препоръчва при всички пациенти с тиреоглобулин-негативни и калцитонин-негативни аденокарциноми. След шийна дисекция поведението зависи от патологичните характеристики. Според наличие или липса на екстракапсулно разпространение след шийна дисекция се препоръчва: (1) за N1 без екстракапсулно разпространение – ЛЛ, обхващащо таргетния обем, или наблюдение с родовни прегледи на глава и шия; (2) за N2 и N3 без екстракапсулно разпространение се препоръчва ЛЛ или едновременно лъчехимиолечение (ЛХЛ); (3) за всяко N с екстракапсулно разпространение се препоръчва химиотерапия, но самостоятелно ЛЛ също е опция.^{34, 40, 41}

Резултати и прогнози. Пациенти с КНПЛ имат клинични характеристики и прогноза, подобни на тези при карциноми от известни първични локализация. Процентите на преживяемост без болест за три- и петгодишен период са съотв. 40-60% за известно и 10-25% за неизвестно първично огнище. Прогностичните фактори включват големина на лимфни възли, степен на екстракапсуларно разпространение и туморна диференциация.^{24, 25, 33}

С

- При шийни лимфни метастази от плоскоклетъчен карцином с неизвестна първична локализация като първа стъпка на изследване се препоръчва панендоскопия с биопсия на suspectни участъци. Не се провеждат биопсии на сляпо, ако е планирана последваща ПЕТ/КТ.
- При негативна панендоскопия се препоръчва провеждане на изследване с ПЕТ/КТ.
- При suspectни тумори на инфрахиоидна част на шия (ларинкс, хипофаринкс) за първоначално образно изследване се предпочита компютър-томография.

C	<ul style="list-style-type: none"> ■ При suspectни тумори в супрахиоидна част на шия, включващи тумори на черепна база, назофаринкс, орофаринкс, устна кухина, околоносни кухини и паротидна жлеза, се препоръчва провеждане на магнитнорезонансна томография. ■ При несигурни или негативни компютър-томографски или магнитнорезонансни данни за първично огнище се препоръчва ПЕТ/КТ, ПЕТ/МРТ ■ При плоскоклетъчен карцим с неизвестна първична локализация се препоръчва изследване на биопсичния материал за HPV и EBV. ■ При suspectни лезии в тонзила се обсъжда тонзилектомия.
D	<p>При двустранно метастатични шийни лимфни възли се обсъжда двустранна тонзилектомия.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Клиничната оценка и последващото поведение при установяване на метастаза с неизвестна първична локализация (след положителна тънкоиглена аспирационна биопсия или чрез хистологично верифициране на базата на отстранен лимфен възел) налага: (а) пълно лабораторно и образно изследване, включващо компютър-томография (КТ), магнитнорезонансна томография (МРТ) на глава и шия, рентгенограма/КТ на бял дроб, ПЕТ/КТ; (б) подробна анамнеза и физикален преглед: внимание към назофаринкс, устна кухина, база на език, тонзиларна фоса, носни кухини, външен слухов проход, скали, щитовидна жлеза, слюнчени жлези (да се вземат също под вниманиа гърди и таз със съответни методи за изследване); (в) подробно ендоскопско изследване – панендоскопия с биопсии от suspectни зони; предвиждат се биопсии „на сяло“ от назофаринкс, база на език, тонзили и тонзиларна област, хипофаринкс и пириформени рецесуси; предвижда се и ипсилатерална монотонзилектомия.</i> ■ <i>Ако тънкоиглената аспирационна биопсия показва бенигна лимфна шийна лезия, е показано да се направи КТ на шия и да се потърсят допълнителни данни и критерии за възможна малигненост на шийната туморна маса или да се повтори иглената биопсия, или пациентът да остане под наблюдение, ако резултатите не са категорично suspectни за малигнен процес.</i> ■ <i>При липса на диагноза след отрицателни биопсии от панендоскопия да се обмислят и предвидят следните възможности: костна сцинтиграфия, КТ на гръден кош и коремна кухина, мамография, рентгеново изследване на гастроинтестинален тракт с бариева каша, ехография на щитовидна жлеза.</i> ■ <i>Установяването на първична локализация изисква поведение, базирано на стандарта за първично установения тумор.</i>
---	---



- При липса на потвърждение за неизвестна първична локализация в кратък срок (в рамките на месец) да се повторят биопсиите.
- Положителен HPV- и EBV-статус насочва към определени зони за търсене на неизвестна първична локализация (оро- и хипофаринкс) или към зона, която трябва да бъде подложена на лъчелечение.
- При негативна тънкоиглена аспирационна биопсия същата може да се повтори или да се извърши отворена биопсия при диагностично несигурни или некатегорични хистологични находки. Пациентът трябва да бъде подготвен и за възможна шийна дисекция по време на отворена биопсия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zapanta PE, et al. Neck cancer with unknown primary site. Medscape; 2015; Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/848892-overview>
2. Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Orecchia R. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. *Cancer Treat Rev* 2004; 30 (2): 153-164
3. Wenig BM. Neoplasms of the nasal cavity and paranasal sinuses. Wenig BM, ed. Atlas of head and neck pathology. Philadelphia: WB Saunders Co, 1993. pp. 29-39
4. Mendenhall WM, Mancuso AA, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Head Neck* 1998; 20 (8): 739-744
5. Termine N, Panzarella V, Falaschini S, et al. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988-2007). *Ann Oncol* 2008; 19 (10): 1681-1690
6. Davidson BJ, Harter W, OMalley BB. Cervical lymph node metastasis from squamous cell carcinoma with unknown primary site. Harrison LB, Sessions RB, Hong WK, eds. Head and Neck Cancer-Multidisciplinary Approach. NY: Lippincott-Raven, 1999. pp. 391-410
7. Simo R, O'Connell M. Metastatic squamous cell carcinoma of occult primary: beware the tonsillar remnant. *J Laryngol Otol* 2008; 122 (6): 641-643
8. Schmalbach CE, Miller FR. Occult primary head and neck carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2007; 9 (2): 139-146
9. Savoury LW, Glickman JL. Cervical metastasis. Paparella MM, Shumrick DA, Myeroff WL, eds. Otolaryngology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1991. pp. 2565-2568
10. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128 (7): 751-758
11. DeSanto LW, Neel HB 3rd. Squamous cell carcinoma. Metastasis to the neck from an unknown or undiscovered primary. *Otolaryngol Clin North Am* 1985; 18 (3): 505-513
12. Neel HB 3rd, Pearson GR, Weiland LH, Taylor WF, Goepfert HH. Immunologic detection of occult primary cancer of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89 (2): 230-234
13. Feinmesser R, Miyazaki I, Cheung R, Freeman JL, Noyek AM, Dosch HM. Diagnosis of nasopharyngeal carcinoma by DNA amplification of tissue obtained by fine-needle aspiration. *N Engl J Med* 1992; 326 (1): 17-21
14. Zhang MQ, El-Mofty SK, Davila RM. Detection of human papillomavirus-related squamous cell carcinoma cytologically and by in situ hybridization in fine-needle aspiration biopsies of cervical metastasis: a tool for identifying the site of an occult head and neck primary. *Cancer* 2008; 114 (2): 118-123

15. Van den Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, et al. Occult metastatic neck disease: detection with US and US-guided fine-needle aspiration cytology. *Radiology* 1991; 180: 457-461
16. Takes RP, Knegt P, Manni JJ, et al. Regional metastasis in head and neck squamous cell carcinoma: revised value of US with US-guided FNAB. *Radiology* 1996; 198: 819-823
17. Takes RP, Righi P, Meeuwis CA, et al. The value of ultrasound with ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy compared to computed tomography in the detection of regional metastases in the clinically negative neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 1027-1032
18. Loevner LA, Sonners AI, Schulman BJ, et al. Reinterpretation of cross-sectional images in patients with head and neck cancer in the setting of a multidisciplinary cancer center. *AJNR* 2002; 23: 1622-1626
19. Meuwly JY, Lepori D, Theumann N, et al. Multimodality imaging evaluation of the pediatric neck: techniques and spectrum of findings. *Radiographics* 2005; 25: 931-948
20. Sham ME and Nishat S. Imaging modalities in head and neck cancer patients – overview. *J Cancer Research Exper Oncol* 2011; 3 (3): 22-25
21. Hoang JK, Vanka J, Ludwig BJ, Glastonbury CM. Evaluation of cervical lymph nodes in head and neck cancer with CT and MRI: tips, traps, and a systematic approach. *AJR* 2013; 200: W17-W25
22. Patel SG and Shah JP. TNM staging of cancers of the head and neck: Striving for uniformity among diversity. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 242-258
23. Ginsberg LE. MR imaging of perineural tumor spread. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002; 10: 511-525
24. Ginsberg LE. Imaging of perineural tumor spread in head and neck cancer. *Semin Ultrasound CT MR* 1999; 20: 175-186
25. Meuwly JY, Lepori D, Theumann N, et al. Multimodality imaging evaluation of the pediatric neck: techniques and spectrum of findings. *Radiographics* 2005; 25: 931-948
26. Hermans R. Posttreatment imaging in head and neck cancer. *Eur J Radiol* 2008; 66 (3): 501-511
27. Vandecaveye V, De Keyzer F, Nuyts S, et al. Detection of head and neck squamous cell carcinoma with diffusion weighted MRI after (chemo)radiotherapy: correlation between radiologic and histopathologic findings. *Inter J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67 (4): 960-971
28. Kim S, Loevner L, Quon H, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting and detecting early response to chemoradiation therapy of squamous cell carcinomas of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 986-994
29. Rusthoven, KE, Koshy, M, Paulino, AC, The role of fluorodeoxyglucose PET in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer* 2004; 101: 2461
30. Zhu L, Wang N. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site: a meta-analysis. *Surg Oncol* 2013; 22 (3): 190-194
31. Yoo J, S. Henderson, C. Walker-Dilks. Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in head and neck cancer. *Clinical Oncology* 2013; 25 (4): e33-e66
32. Miller FR, Hussey D, Beeram M, Eng T, McGuff HS, Otto RA. Positron emission tomography in the management of unknown primary head and neck carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131 (7): 626-629
33. Otolaryngology head & neck surgery: clinical reference guide/R. Pasha; 2001; 248-259; 261-267
34. NCCN Practice Guidelines in Oncology, v.1.2015. Head and Neck Cancers. National Comprehensive Cancer Network; Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/head-and-neck.pdf
35. Roland NJ, Paleri V (eds). Head and Neck Cancer: Multidisciplinary Management Guidelines. 4th edition. London: ENT UK; 2011; 273-284
36. Randall DA, Johnstone PA, Foss RD, Martin PJ. Tonsillectomy in diagnosis of the unknown primary tumor of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122 (1): 52-55

37. Kothari P, Randhawa PS, Farrell R. Role of tonsillectomy in the search for a squamous cell carcinoma from an unknown primary in the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46 (4): 283-287
38. Dragan AD, Nixon IJ, Guerrero-Urbano MT, Oakley R, Jeannon JP, Simo R. Selective neck dissection as a therapeutic option in management of squamous cell carcinoma of unknown primary. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 271 (5): 1249-1256
39. Patel SA, Magnuson JS, Holsinger FC, Karni RJ, Richmon JD, Gross ND, et al. Robotic surgery for primary head and neck squamous cell carcinoma of unknown site. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; [Medline]
40. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945-1952
41. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1937-1944
42. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, Jensen BB. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol* 200; 55 (2): 121-129
43. Maulard C, Housset M, Brunel P, et al. Postoperative radiation therapy for cervical lymph node metastases from an occult squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 1992; 102 (8): 884-890
44. Huang CC, Tseng FY, Yeh TH, et al. Prognostic factors of unknown primary head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 139 (3): 429-435

8.2. ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

Павел Станимиров

При метастази на шията от неизвестна първична локализация (НПЛ) се препоръчва извършване на модифицирана радикална шийна дисекция. В случаи, при които се установяват до два метастатични лимфни възела без наличие на извънкапсулна инвазия, шийната дисекция може да се приеме като окончателно лечение.^{1,2} Изследване при 117 пациенти със стадий pN1 без извънкапсулна инвазия прави заключение, че тези случаи могат да се лекуват само хирургично.³ Следоперативно лъчелечение се препоръчва за случаи с \geq pN2, както и за всички случаи с екстракапсулна инвазия.³ В случаи с един цялостно екстирпирани метастатичен лимфен възел, без да е провеждана шийна дисекция, може да се извърши самостоятелно лъчетерапия като се съобщава за висок локален контрол от 88-100%.^{1,2} Друго изследване установява, че при провеж-

дане на лъчелечение след хирургия се намаляват локорегионалните рецидиви, но не се установява увеличаване на преживяемостта.⁴ Ретроспективно проучване не установява статистически значима разлика в преживяемостта след панмукозно лъчелечение между група с проведена тънкоиглена аспирационна биопсия на метастаза на шия и група с проведена шийна дисекция.⁵ Авторите правят заключение, че дефинитивното лъчелечение на шия и потенциалната мукозна локализация е ефективна за постигане на добър локален контрол, независимо дали е, или не е проведена шийна дисекция.⁵ Модифицирана шийна дисекция се препоръчва във всички случаи след ексцизионна биопсия на шия, като се изтъква, че рецидивите след лъчелечение на шия се представят като дифузни инфилтративни тумори, при които възможностите за спасяваща хирургия са малки.³ За случаи със стадий N2/N3 се препоръчва провеждане на комбинирано лечение, включващо шийна дисекция и лъчелечение, без значение с кой метод ще се започне третирането.³

- С**
- При метастаза на шията от неизвестна първична локализация се препоръчва извършване на модифицирана радикална/радикална шийна дисекция.
 - Шийна дисекция може да се препоръча като окончателно лечение в случаи с до два метастатични шийни лимфни възела без екстракапсулна инвазия.
 - Следоперативно лъчелечение на шия се препоръчва при следните индикации: (1) един цялостно екстирпирани метастатичен шийен лимфен възел, (2) случаи с \geq pN2, (3) всички случаи на екстракапсулна инвазия.
 - При случаи с N2/N3 се препоръчва комбинирано лечение (хирургично и лъче-/лъчехимиолечение), независимо с кой от двата метода ще се започне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Colletier PJ, Garden AS, Morrison WH, et al. Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: outcomes and patterns of failure. *Head Neck* 1998; 20: 674-681
2. Wier L, Keane T, Cummings B, et al. Radiation treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary: an analysis of outcome by treatment volume and other prognostic factors.

Radiother Oncol 1995; 35: 206-211

3. Coster, Foote RL, Olsen KD, et al. Cervical nodal metastasis of squamous cell carcinoma of unknown origin: indication for withholding radiation therapy. *Intl J Rad Oncol Biol Phys* 1992; 23: 743-749
4. Iganey S, Kagan R, Anderson P, et al. Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from an unknown primary: management options and patterns of relapse. *Head Neck* 2002; 24: 236-246
5. Aslani M, Sultanem K, Voung T, et al. Metastatic carcinoma to the cervical nodes from an unknown head and neck primary site: is there a need for neck dissection? *Head Neck* 2007; 29: 585-590

8.3. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Татяна Хаджиева

По принцип случаите в категорията на тумори с неизвестна първична локализация (НПЛ) се разглеждат като следоперативно лъчелечение (ЛЛ), тъй като обичайно се извършва екстирпация (дисекция) на лимфен възел/възли и се поставя диагноза *плоскоклетъчен карцином с неясна първична локализация*. Световните школи обаче извършват само рещца биопсия с изследвания за установяване на първичния тумор и в този смисъл са анализирани литературните данни. Според престижни ръководства тази категория е с висок процент на лечимост и с постигане на минимално възможна токсичност.¹⁻⁶ Въпреки това, липсва консенсус за поведение. Проблемът е в насочеността за диагностициране на първичен тумор (ПТ) (Табл. 1). Вероятността на поява на ПТ е около 3% на година, което е еднозначно с честота на втори тумор в областта на глава и шия, бели дробове и хранопровод; това налага стратегия за локорегионален контрол. Хистологичният тип (след рещца биопсия и имунохистохимия, ИХХ) и мястото на лимфни метастази по правило открива плоскоклетъчен карцином. Съществуват големи противоречия за алгоритъм при диагноза на първичния тумор; водещ метод на доказване е панендоскопия с биопсия; за съжаление, тя не се прилага в България, въпреки че се цитира във всички световни стандарти.¹⁻⁶

Таблица 1. Вероятна локализация на първичен тумор при шийни метастази на нива 1-6.

Нива	Първичен тумор
I	Устна кухина, орофаринкс
II	Устна кухина, орофаринкс, ларинкс, нос, назофаринкс, паротидна жлеза
III	Устна кухина, орофаринкс, ларинкс, назофаринкс, щитовидна жлеза
IV	Ларинкс, щитовидна жлеза, хипофаринкс, хранопровод

V	Назофаринкс, хипофаринкс, щитовидна жлеза, орофаринкс
VI	Щитовидна жлеза, ларинкс, хипофаринкс, хранопровод

Английско ръководство⁵ препоръчва при N1 с образни данни за екстракапсулно разпространение и/или при N2 и N3 дефинитивно едновременно лъчехимиолечение (ЛХЛ) с последваща шийна дисекция при пациенти, не получили контрол, дефиниран чрез нови образни изследвания. Обемът на прилаганото ЛЛ е изключително дискутабилен – цяла шия или едностранно и/или цялата мукоза, което е свързано с висока токсичност и еднакви резултати с дисекция.⁵ Проучванията (САЩ, Канада, Китай)⁷⁻⁹ са ретроспективни, върху малък брой болни и включват дефинитивно ЛЛ или следоперативно ЛЛ. Липсва съгласие за обемите, който следва да се облъчват; една от опциите е облъчване на половина част на шия – тактика с ниска токсичност и постигане на локорегионален контрол (ЛРК). Облъчване на цяла шия с цяла мукоза цели да елиминира първичния субклиничен тумор и евентуални други субклинични шийни метастази. Липсват рандомизирани проучвания, подкрепящи тотално облъчване на мукоза (фарингеална ос); в ерата на модулирано по интензитет лъчелечение (МИЛЛ) съществуват центрове, които го препоръчват, но изследванията⁶⁻⁹ са ретроспективни и върху малък брой болни. Основно се обсъжда обемът за ЛЛ и доколко МИЛЛ е поносимо лечение в сравнение със стари проучвания, където тази техника не е прилагана. Четири центъра показват двегодишен ЛРК – 85-88% и обща преживяемост (ОП) – 74-85%. Някои школи докладват петгодишни резултати за ЛРК – 94% и ОП – 89% от 50 Gy в 25 фракции, но това е ретроспективно изследване с МИЛЛ на малък брой болни без висока токсичност.⁷ В изследване на Dana-Farber Cancer са приложени дози до 70 Gy на шия и средна доза на мукоза – 60 Gy, като се отчита двегодишен ЛРК – 92% и ОП – 100%.⁸ Датско ретроспективно двайсетгодишно проучване върху 277 радикално лекувани болни показва резултати от самостоятелно ЛЛ в голям обем: шия двустранно и

мукоза в зона на назо-, мезо- и хипофаринкс и ларинкс; изводът е, че разширено облъчване води до намаляване на локорегионални рецидиви, но не се отразява върху ОП.¹⁰ Скорошно неголямо проучване се опитва да отговори на въпроса дали добавянето на ХТ към ЛЛ води до полза, но изпитването е само върху 57 болни, разделени в две групи, и не показва принос на ХТ, при повишена токсичност.¹¹ Практически всички ретроспективни серии

в тази област завършват с извод за нужда от рандомизирани проспективни проучвания, които са трудно осъществими при ниската честота на болестта. Мултимодалният подход постига повишаване на ЛРТК, без да повлиява ОП, а три- и петгодишната преживяемост без болест са в рамките на 40-60% с ОП – 10-25%.⁷⁻¹¹

С

- При шийни метастази от тумор с неизвестна първична локализация (N1 с образни данни за екстракапсулно разпространение, N2 и N3) се препоръчва дефинитивно едновременно лъчелечение, а при пациенти без постигнат контрол се препоръчва спасителна шийна дисекция.
- Поради липса на консенсус за лъчелечебни обеми обсъжда се облъчването обем да включва цяла шия или едностранно шия и/или цяла мукоза в зоната на вероятна първична локализация с дози 60-70 Gy и 50-60 Gy за субклинична болест.



- Стадирането за целите на лъчелечение изисква магнитнорезонансна томография като хибриден образ в планиращата виртуална компютър-томография.
- Модулирано по интензитет лъчелечение (IMRT) се предпочита пред конвенционално триизмерно фотонно лъчелечение за запазване на качеството на живот на пациентите.
- Планираният мишен обем (PTV) за следоперативно лъчелечение при неуточнена първична локализация включва: (1) висок риск за ангажирани лимфни възли (възможно локално субклинично разпространение във високорискови за метастази лимфни възли): (i) лечебната доза е 66 Gy (2.2 Gy на фракция) до 70 Gy (2 Gy на фракция) дневно от понеделник до петък за 6-7 седмици; при обща доза, надхвърляща 70 Gy, някои клиницисти използват по-ниска доза на фракция, за да намалят токсичността; допълнително 2-3 фракции могат да се добавят в зависимост от клиничните обстоятелства; (ii) доза в лигавици, съмнителни за първично огнище, в зависимост от големина на третирания обем – 50-66 Gy (2 Gy на фракция; препоръчват се по-високи дози (60-66 Gy) за особено съмнителни участъци; (2) PTV при нисък и среден риск за участъци, съмнителни за субклинично разпространение – 44-50 Gy (2 Gy на фракция при 3-D-конформално лъчелечение или 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy на фракция) при IMRT с едновременно интегрирано свръхдозироване на високорисково PTV.
- Провеждане на IMRT лъчелечение трябва да се осъществява в акредитирани центрове с техника и опит.

ЛИТЕРАТУРА

1. United Kingdom, National Institute for Clinical Excellence (nice) Guidance on Cancer Services. Improving Outcomes in Head and Neck Cancers: The Manual. London, U.K.: NICE; 2004. Available at: www.nice.org.uk/nicemedia/live/10897/28851/28851.pdf
2. Roland NJ, Paleri V (eds). Head and Neck Cancer: Multidisciplinary Management Guidelines. 4th edition. London: ENT UK; 2011
3. American College of Radiology Guidelines: Quality-Safety/Standards-Guidelines/Practice-Guidelines-by-Modality/Radiation-Oncology. Available at: www.acr.org
4. NCCN 2012. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
5. British Association of Otorhinolaryngology; Head and Neck Surgery; The Royal College of Surgeons of England Head and Neck Cancer: Multidisciplinary Management Guidelines 4th edition, 2011. Available at: www.entuk.org/
6. Hartford AC, Palisca MG, Eichler TJ, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guidelines for intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73 (1): 9-14
7. Frank SJ, Rosenthal DI, Petsuksiri J. Intensity-modulated radiotherapy for cervical node squamous cell carcinoma metastases from unknown head-and-neck primary site: M. D. Anderson Cancer Center outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 1005-1010
8. Sher DJ, Balboni TA, Haddad RI, et al. Efficacy and toxicity of chemoradiotherapy using intensity-modulated radiotherapy for unknown primary of head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 80 (5): 1405-1411
9. Lu H, Yao M, Tan H. Unknown primary head and neck cancer treated with intensity-modulated radiation therapy: to what extent the volume should be irradiated. *Oral Oncol* 2009; 45: 474-479
10. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol* 2000; 55: 121-129.
11. Chen AM, Farwell DG, Lau DH, et al. Radiation therapy in the management of head-and-neck cancer of unknown primary origin: How does the addition of concurrent chemotherapy affect the therapeutic ratio? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81 (2): 346-352

8.4. СИСТЕМНО ЛЕКАРСТВЕНО ЛЕЧЕНИЕ

Росица Кръстева

Карциномите с неизвестна първична локализация (КНПЛ) представляват хетерогенна група от метастатични тумори, при които стандартизираната диагностика не успява да идентифицира първичното огнище при поставяне на диагнозата. Категорията включва 3-5% от всички злокачествени болести. Въпреки това, литературните данни предполагат, че метастазиране може да се появи и при отсъствие на растеж на първичен тумор поради метастатична агресивност на раковите клетки. Лечението трябва да се определя индивидуално съгласно клинично-патологичната подгрупа с определена прогноза, към която пациентът принадлежи. Препоръчва се пациентите да бъдат насочени към специализирани центрове. Около 10-15% от пациентите с КНПЛ са във високорискови подгрупи и трябва да бъдат лекувани по същия начин като случаи с еквивалентни известни първични тумори с метастатично разпространение. При тези пациенти се постига дългосрочен контрол на болестта в 30-60% от случаите и оптималното лечение е определящо за по-дългата преживяемост (Табл. 1). Ретроспективни анализи потвърждават, че клиничното поведение, биологията, отговорът на лечение и резултата при пациенти с КНПЛ с нисък риск са подобни като при пациенти с метастатични тумори от известно първично огнище.¹⁻⁵ Пациентите с висок риск имат лоша прогноза, въпреки лечение с различни химиотерапевтични комбинации, се посочва в малки клинични проучвания.⁶ Обзор, проведен между 2000 г. и 2010 г., не показва данни за висока ефикасност на която и да е от прилаганите схеми, съдържащи платина, таксани или цитотоксични съединения от ново поколение (*gemcitabine*, вина алкалоиди или *irinotecan*).⁷ Рандомизирано фаза III проспективно проучване на 198 пациенти сравнява *gemcitabine/irinotecan* с *paclitaxel/carboplatin*/орален *etoposide* при високорискови пациенти в добро общо състояние и показва значително по-малка токсичност при

терапия с два медикамента и еднакви проценти на преживяемост в двете групи.⁸ От друга страна е установено, че съотношението ефикасност/токсичност на комбинацията *cisplatin/gemcitabine* е по-добро от съотношението на *cisplatin/irinotecan* в рандомизирано фаза II проучване.⁹ По-добър резултат се съобщава при терапия с *cisplatin/gemcitabine* в сравнение само с *cisplatin*, въпреки че това проучване не е фаза III.¹⁰ Увеличаване на преживяемостта и облекчаване на симптомите при добро качество на живот в момента са единствените реални цели на терапия при тези пациенти. Следователно високорискови пациенти с КНПЛ в добро общо състояние трябва да провеждат химиотерапия с ниска токсичност и удобна схема за приложение (Табл. 2).

Таблица 1. Лечение за пациенти с КНПЛ с благоприятен риск.

Подтип на КНПЛ	Предложено лечение	Потенциален еквивалентен тумор
Ниско диференцирани невроендокринни КНПЛ	Комбинирана химиотерапия платина + <i>etoposide</i>	Ниско диференцирани невроендокринни карциноми с известна първична локализация
Високо диференцирани невроендокринни тумори с НПЛ	Соматостатинови аналози, <i>streptosocine</i> + 5-FU, <i>sunitinib</i> , <i>everolimus</i>	Високо диференцирани невроендокринни тумори с известна първична локализация
Перитонеална аденокарциноматоза на серозно папиларен хистологичен тип при жени	Оптимално хирургическа интервенция тип „дебълкинг“, последвана от химиотерапия на базата на платина и таксани	Овариален карцином

Изолирани аксиларни нодални метастази при жени	Аксилярна нодална дисекция, мастектомия или облъчване на гърда и адювантна хормио-хормонална терапия	Карцином на гърда (открит в 50-70% с МРТ на гърда)
Плоскоклетъчен карцином, включващ ненадключични шийни лимфни възли	Шийна дисекция и/или облъчване на двустранната шийна ос и на оста глава-шия. За напреднали стадии индукционна химиотерапия с комбинация на основата на платина или лъчехимиотерапия	Плоскоклетъчен карцином на глава и шия
КНПА с колоректална имунохистохимия (СК20+CDX2+СК7-) или молекулен профил	Системно лечение за колоректален карцином	Метастатичен колоректален карцином
Единичен метастатичен депозит от КНПА	Резекция и/или лъчелечение ± системна терапия	Единична метастаза
Мъже с бластни костни метастази или имунохистохимична/серумна PSA-експресия	Андроген отнемаща терапия ± лъчелечение	Простатен карцином

Таблица 2. Често използвани палиативни схеми на химиотерапия с ниска токсичност при пациенти с нискорисков КНПА.

Химиотерапия (mg/m ²)	Време	Интервал	Коментар
<i>Cisplatin</i> 60-75 + <i>Gemcitabine</i> 1000	Ден 1 Ден 1+8	Q3 седмици	Пациенти в добро общо състояние, адекватна хидратация
<i>Cisplatin</i> 75 + <i>Etoposide</i> 100	Ден 1 Ден 1-3	Q3 седмици	Пациенти в добро общо състояние с НПО с невроендокринни тумори, адекватна хидратация
<i>Paclitaxel</i> 175 + <i>Carboplatin</i> AUC 5	Ден 1	Q3 седмици	Удобен амбулаторен режим, мониторинг на невротоксичността
<i>Docetaxel</i> 75 + <i>Carboplatin</i> AUC 5	Ден 1	Q3 седмици	Удобен амбулаторен режим, мониторинг на невротоксичността
<i>Irinotecan</i> 160 + <i>Oxaliplatin</i> 80	Ден 1	Q3 седмици	Амбулаторен режим, мониторинг за невротоксичност и диария
<i>Capecitabine</i> 2000 ± <i>Oxaliplatin</i> 85-130	Дни 1-14 Ден 1	Q3 седмици	Амбулаторен режим, риск от диария и невротоксичност
<i>Gemcitabine</i> 1000/ <i>Irinotecan</i> 100	Ден 1+8	Q3 седмици	Удобен амбулаторен режим, мониторинг на диария

В

При шийни метастази от тумор с неизвестна първична локализация се препоръчва системна химиотерапия с комбинация *gemcitabine/irinotecan* или *paclitaxel/carboplatin*/орален *etoposide*.



- **Диагностицирането и проследяването на пациенти с шийни метастази от карцином с неизвестна първична локализация трябва да се извърши от мултидисциплинарен екип, а лечението да се определя индивидуално според клинично-патологичната подгрупа.**
- **Комбинацията *gemcitabine/irinotecan* е по-малко токсична от комбинацията *paclitaxel/carboplatin*/орален *etoposide* и е достатъчно ефективна при високорискови пациенти с добър пърформанс статус.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Spigel DR, Hainsworth JD, Greco FA. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol* 2009; 36: 52-59
2. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Serous papillary peritoneal carcinoma: unknown primary tumour, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 75: 27-42
3. Pentheroudakis G, Lazaridis G, Pavlidis N. Axillary nodal metastases from carcinoma of unknown primary (CUPAx): a systematic review of published evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119: 1-11
4. Pavlidis N, Pentheroudakis G, Plataniotis G. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary site: a favourable prognosis subset of patients with CUP. *Clin Transl Oncol* 2009; 11: 340-348
5. Hainsworth JD, Fizazi K. Treatment for patients with unknown primary cancer and favorable prognostic factors. *Semin Oncol* 2009; 36: 44-51
6. Bugat R, Bataillard A, Lesimple T et al. Summary of the standards, options and recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site (2002). *Br J Cancer* 2003; 89 (Suppl 1): S59-S66
7. Goulinopoulos V, Pentheroudakis G, Salanti G, et al. Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown primary site: multipletreatments meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 570-573
8. Hainsworth JD, Spigel DR, Clark BL, et al. Paclitaxel/carboplatin/etoposide versus gemcitabine/irinotecan in the first-line treatment of patients with carcinoma of unknown primary site: a randomized phase III Sarah Cannon Research Consortium Trial. *Cancer J* 2010; 16: 70-75
9. Culine S, Lortholary A, Voigt JJ, et al. Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: results of a randomised phase II study – Trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAP1 01). *J Clin Oncol* 2003; 21: 3479-3482
10. Gross-Goupil M, Fourcade A, Blot E, et al. Cisplatin alone or combined with gemcitabine in carcinomas of unknown primary: results of the randomized GEFCAP1 02 trial. *Eur J Cancer* 2012; 48: 721-727

9

Най-добри поддържащи грижи

9

НАЙ-ДОБРИ ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ

9.1. ХРАНИТЕЛНА И МЕТАБОЛИТНА ПОДДРЪЖКА

Георги Павлов

Развитието на малнутриция при пациенти с епителни тумори на глава и шия (ТГШ) е комплексен и многофакторен процес, който оставен без контрол, води до тежки нарушения в нервно-хуморалното обкръжение, метаболитния телесен модел и нутритивния статус на организма. Крайният резултат от тях е удължен болничен престой, повишена смъртност и по-висока цена на диагностично-лечебния процес. Това определя значението на хранителната и метаболитна поддръжка като витален компонент в съвременното мултимодално лечение на тази категория пациенти, насочен към задоволяване на техните енергийни и пластични нужди и редуциране на негативните последици на малнутрицията. Около 60% от пациентите с епителни ТГШ се представят с различна степен на малнутриция още при поставяне на диагноза.^{1,2} Редукцията на телго и изявата на малнутриция при тях е резултат основно от понижен хранителен внос поради механични или психологични фактори.²⁻⁹

Нутритивен скрининг и оценка на нутритивен статус. Всички пациенти с епителни ТГШ подлежат на нутритивен скрининг и оценка на нутритивен статус още при първото си посещение в лечебно заведение за болнична помощ. Тези с изявена малнутриция или с умерен и висок риск от изява на такава трябва да бъдат консултирани със специалист, квалифициран в областта на клиничното хранене, тъй като нутритивният статус се разглежда

като вторият най-значим прогностичен фактор за далечната прогноза и качеството на живот на тези пациенти.¹ Нутритивният скрининг е първи етап и има за цел да идентифицира пациенти с риск от развитие на туморна малнутриция (ТМ). Той трябва да бъде осъществяван с помощта на валидирани и стандартизирани протоколи и скали, които са бързи и лесни за приложение: MUST (Malnutrition Universal Screening Tool), NRS (Nutritional Risk Screening), SGA (Subjective Global Assessment) и пр. Полезни от практическа гледна точка са следните два критерия, които могат да бъдат използвани за бърз скрининг и оценка на необходимостта от консултация със специалист: редукция на телесно телго и наличие на затруднения при прием на храна.^{1, 10} Всички пациенти с епителни ТГШ подлежат на периодичен нутритивен скрининг и преоценка веднъж седмично, тъй като нутритивният им статус и способността да приемат храна могат бързо да се променят.¹

Оценката на нутритивния статус (НС) се провежда при всички пациенти с нутритивен риск или изявена ТМ от квалифициран в областта на клиничното хранене персонал. За оценка на НС могат да се използват и допълнителни антропометрични показатели като индекс на телесна маса, дебелина на кожна гънка, обиколка на предмишница, функционални тестове за оценка на мускулната функция, както и различни лабораторни и инструментални методи. Оценката на тези показатели отнема време и не винаги е с достатъчна чувствителност за да позволи идентифициране на пациенти с нужда от консултация и провеждане на хранителна поддръжка.¹⁰

Нутритивни нужди. При пациенти с епителни ТГШ те обикновено са повишени във връзка с метаболитния отговор на организма към карциномна кахексия, проведено оперативно лечение и съпътстващи септични усложнения.^{6,7, 10} Енергийните нужди варират от 30 до 40 kcal/kg/24h.¹¹ Началната енергийна доставка обикновено възлиза на 30-35 kcal/kg, но може

да се изчисли и с помощта на емпирични предсказващи формули за оценка на базални енергийни нужди, напр. формула на *Schofield, Harris-Benedict* и пр.^{1, 10, 12} Азотните нужди варират от 0.17 до 0.30 g N/kg/24 h или, представени като протеини, от 1.0 до 1.9 g/kg/24 h.^{1, 10} Хипоалбуминемията, наблюдавана при тези пациенти, често е резултат от системния възпалителен отговор към хирургичния стрес и инфекция и обикновено не се повлиява от провежданата хранителна интервенция.¹³ Нормалните нужди от течности варират от 30 до 35 ml/kg/24 h. Те могат да се повишат при пациенти на механична вентилация, сепсис или повишени течностни загуби, напр. диария, фебрилитет и пр.¹⁰ Основна цел при микронутриентите (витамини и микроелементи) е те да бъдат внасяни още от първия ден в дози, съответстващи на дневните им нужди^{1, 10, 14}, без да се допуска както микронутриентен дефицит, така и супранормални нива на витамини и минерали.

Режими на хранително подпомагане. Изборът на режим се определя от функционалното състояние на стомашночревния тракт (СЧТ), адекватността на пероралния хранителен внос и толеранса към ентэралната хранителна формула.

Орално хранене. Пациенти, които са в състояние да преглъщат в достатъчно количество храна и течности безопасно, обикновено са в състояние да поддържат метаболитните си нужди с орално хранене. Всички пациенти с риск от аспирация трябва да бъдат консултирани с оглед оценка на способността им да преглъщат и безопасността на оралния прием.¹⁰

Ентэрално сондово хранене. Показано е за приложение при пациенти с ТМ или нутритивен риск, с функциониращ СЧТ и добър или умерен ентэрален хранителен толеранс. Сред пациентите с епителни ТГШ кандидати за ентэрално сондово хранене са:

пациенти с дисфагия, с тежък мукозит, с нарушен гълтателен рефлекс и аспирационен риск, пациенти, които не трябва да се хранят орално за определен период от време (следоперативно) и пациенти със запазен гълтателен рефлекс, но неадекватен орален хранителен прием.

Парентерално хранене. Показано е за пациенти с ТМ или нутритивен риск и неадекватен ентэрален хранителен прием или нефункциониращ гастроинтестинален тракт. Парентерално хранене може да се прилага като: (1) тотално парентерално хранене – при нефункциониращ СЧТ и противопоказания за ентэрално хранене (перитонит, илеус, чревна исхемия, перфорации, кървене от ГИТ); (2) добавъчно парентерално хранене (компонент на смесено хранене) – при умерен толеранс към ентэрално хранене и неадекватен ентэрален калорийно-протеинен внос (< 60% от дневните нутритивни нужди > 3 дни).

Техники на ентэрално сондово хранене. Според позицията на върха на сондата сондовото ентэрално хранене бива: (1) гастрично ентэрално хранене – то е технически по-лесно и се счита за по-физиологично; противопоказано е при стомашна атония, ГЕРБ и изкуствена механична вентилация; позволява както болусно, така и инфузионно въвеждане на ентэралната храна; (2) дуоденално/йеюнално хранене – подходящо е при аспирационен риск, гадене и повръщане и стомашна пареза; техниката е по-трудна, необходима е инфузионна помпа, защото червата толерират само продължителна инфузия на ентэралната храна.

Според начина на въвеждане на сондата ентэрално хранене бива: (1) с назален достъп – назогастрално, назодуоденално, назојеюнално (обикновено при продължителност

до 2-4 седмици); (2) с перкутанен достъп (при продължителност > 4 седмици) – перкутантият достъп може да бъде осъществен: (i) по ендоскопски път – PEG (перкутанна ендоскопска гастростома), (ii) PEJ (перкутанна ендоскопска ѝеюностома), (iii) PEG/J (еркутанна ендоскопска гастро-ѝеюностома); (3) по хирургичен път – хирургична гастростома, хирургична ѝеюностома; (4) иглена катетърна ѝеюностома (NCJ) или под рентгенографски контрол.

Назогастрично хранене. Техника на избор при пациенти с необходимост от относително краткотрайно хранително подпомагане (< 4 седмици). С оглед намаляване риска от усложнения (ринит, гастрит, езофагеално дразнене) се предпочитат тънки сонди от мек полиуретан или силикон.^{1, 15} Подходящи за назогастрично хранене са пациенти след понесени парциална глосектомия, мандибулектомия или максилектомия. Пациенти, получаващи брахитерапия или конвенционална лъчетерапия, без нарушения в гълтането преди лечението, също могат да бъдат кандидати за временно ентерално назогастрично хранене. При пациенти, обект на хирургично лечение с последващи курсове лъчелечение, се препоръчва поставянето на назогастричната сонда още по време на първа хирургична интервенция.

Гастростомно хранене. Показано е при пациенти, изискващи продължително ентерално хранене за период по-голям от 3-4 седмици. Пациенти, при които се очаква възстановяването на адекватно орално хранене да отнеме дълъг период от време, са показани за поставяне на гастростомна сонда още по време на начална хирургична намеса.^{10, 16} Пример в това отношение са пациенти, кандидати за тотална ларингектомия, хемиларингектоия, разширено или хиперфракционирано лъчелечение или лъчехимиолечение. Гастростомното ентерално хранене е предпочитано и след орофа-

рингеална резекция и последващо пластично възстановяване, когато поставянето на назогастрична сонда трябва да бъде избягвано. Гастростомните сонди са козметично по-приемливи и избягват някои от усложненията, свързани с продължителния престой на назогастрични устройства.¹⁰ Поставянето на гастростомни сонди може да бъде осъществено с помощта на три техники: хирургично, под рентгенов контрол или ендоскопски. Сонди, поставяни по ендоскопски път, се означават като перкутанти ендоскопски гастростоми (ПЕГ-сонди) и са най-предпочитани в клиничната практика. Заболеваемостта, свързана с поставянето им, е обикновено под 10%, като най-честите усложнения са инфекция в мястото на поставяне, кървене или лошо уплътняване и изтичане на стомашно съдържимо около сондата.^{17, 18} По-сериозните потенциални усложнения включват некротизиращ фасцит или абсцес на кремна стена. Грижите в областта на гастростомата са от съществено значение за поддържане на проходимостта на ПЕГ-сондата, както и за намаляване на риска от инфекциозни усложнения.^{10, 19}

ѝеюностомно хранене. Показано е при пациенти след хирургия на горен СЧТ, при които поставянето на гастростомна сонда е противопоказано, или при сериозно компрометирано изпражнение на стомаха. За целта се използват тънки ѝеюностомни сонди, въвеждани след пункция с помощта на катетър в ѝеюнума през предна коремна стена.¹⁰

Ентерални хранителни формули. За провеждане на ентерално хранене се препоръчват фабрично приготвени ентерални хранителни формули, тъй като те са стерилни и с фиксиран и известен нутриентен състав. Домашно приготвени храни имат редица недостатъци и не се препоръчват за рутинно приложение.¹⁰ В зависимост от състава и степента на разграждане на нутриентите съществува голямо разнообразие от ентерални храни, някои от които се използват за стандартно ентерално хранене, докато други са адаптирани за приложение при

специфични клинични и метаболитни нужди. Най-общо за пациенти с епителни тумори на глава и шия се препоръчват стандартни изокалорични полимерни хранителни формули. В повечето от тях белтъците представляват 12-20% от общия калориен състав, въглехидратите – 40-60%, а мазнините – 30-40%. Съотношението непротеинни калории/аминоазот в стандартните ентерални храни е приблизително 150:1. Във високопротеинните формули това съотношение е много по-ниско – около 75:1, като те са показани за тежък катаболен стрес и септични усложнения. Задължително изискване към фабрично приготвените хранителни формули е те да съдържат всички есенциални микронутриенти в количество, което позволява доставянето им в дневни нужди при прием на 1500-2000 kcal от съответната формула, без да се допуска дефицит или супранормален нутриентен внос.^{1,10}

Според предназначението си ентералните хранителни формули биват стандартни и адаптирани. Стандартните не съдържат лактоза и имат калорийна плътност от 1 kcal/ml (изокалорични) до 2 kcal/ml (хиперкалорични). Хиперкалоричните хранителни формули позволяват по-висок енергиен внос с по-малък обем, поради което са подходящи при необходимост от течностна рестрикция; използват се само за перорално и гастрично хранене, тъй като имат висок осмоларитет (> 400 mOsm/l) и не се толерират от тънкото черво. Адаптираните, по-скъпи, полимерни формули са създадени, за да покриват нуждите на пациенти с бъбречна недостатъчност, чернодробна недостатъчност или захарен диабет. Съществуват и ентерални храни, обогатени с имунонутриенти, като аргинин и омега-3 полиненаситени мастни киселини, но към момента липсват убедителни клинични доказателства от големи рандомизирани контролирани клинични проучвания за ползи от имунонутрицията при пациенти с епителни ТГШ.^{10, 20, 21}

Техники на въвеждане на ентерални хранителни формули. Изборът при всеки конкретен пациент се определя от индивидуалния толеранс към ентералното хранене, позицията на върха на хранителната сонда (стомашно или тънкочревно хранене), както и от стила на живот и социалната и трудова ангажираност на пациента. Въвеждането на ентерална храна през назогастрична сонда се осъществява най-често с техника на интермитентни хранителни болуси или интермитентна капкова инфузия. Обикновено болусното хранене стартира с приложение на 100 до 200 ml на всеки 3 до 4 часа, като се препоръчва последната порция да бъде въведена не по-късно от 23:00 ч. При интермитентна капкова инфузия въвеждането на всяка порция се осъществява за 30 до 60 минути. Обемът на ентералното хранене се повишава постепенно с по 50-100 ml на всеки 12-24 часа при оценка на толеранса въз основа на субективни оплаквания (гадене, повръщане, подуване и болки в корема, диария) и измерване на стомашен остатъчен обем преди всеки последващ болус. Крайната цел е постигане на 5-6-дневни приема по 300-400 ml от стандартната хранителна формула. В периода на стартиране на ентерално хранене до постигане на дневните нутритивни цели е необходимо стриктна оценка на течностните нужди и допълването им посредством венозни инфузии на кристалоидни разтвори в случаите с недостатъчен ентерален хранителен прием.^{1,10} При хирургично поставени гастростомни сонди стартирането и адаптирането на ентерално хранене се осъществява по същия начин, както при тези с назогастрични сонди, като първият ентерален хранителен опит се отлага за 48 часа след хирургична интервенция.^{1,10} След перкутанна ендоскопска гастростомия първият ентерален хранителен опит може да се извърши на 12-и час след манипулацията с начално въвеждане на вода по 50 ml/h за няколко часа, като при добър толеранс се стартира въвеждане на ентерална формула по 50 ml/h, а на всеки 4 часа се мониторира стомашен остатъчен обем и се търсят субективни оплаквания от страна на пациента; при добър толеранс ентералното

хранене се увеличава както при назогастрично хранене.^{1,10} При хранителни сонди в тънко черво (назојеюнални, хирургична ѝеюностома, перкутанна ендоскопска ѝеюностома, иглена катетърна ѝеюностома) ентeралното хранене се осъществява само посредством техники на интермитентна или продължителна инфузия. Въвеждането на храната може да се осъществява капково (гравитачно) с помощта на фабрично приготвени сетове или с ентeрална хранителна помпа (за предпочитане). Стартирането на назоинтестинално (назодуоденално или назојеюнално) хранене се осъществява непосредствено след поставяне на сонда, а при перкутанна ендоскопска или хирургична ѝеюностома – след 12-24 часа от поставянето на сондата, като за целта се използват само изокалорични ентeрални храни с нисък осмоларитет (< 400 mOsm/l). Началната скорост на инфузия е около 10-15 ml/h, като се повишава на всеки 8-24 часа според индивидуалния толеранс до достигане на прицелна скорост на инфузия. Инфузията на ентeралната смес при тънкочревно хранене продължава от 12 до 24 часа на денонощие.^{1,10}

Мониторинг на ентeралното хранене. Пациентите на ентeрално сондово хранене трябва да бъдат мониториран периодично с проследяване на следните показатели: телесно тегло, урея и електролити, пълна кръвна картина, толеранса към хранене (субективни оплаквания за подуване на корем, гадене, повръщане, диария, коремна болка, стомашен резидуален обем на всеки 4 часа), реално доставено количество храна (отношение между изчислени и предписани, предписани и реално доставени и изчислени и реално доставени нутритивни нужди), състояние на мястото на стомата. Провеждането на ентeрално сондово хранене налага стриктна оценка на адекватността му в първите дни. При всички пациенти, при които с помощта на ентeрално хранене не могат да бъдат постигнати поне 60% от теоритично изчислените нутритивни нужди, се препоръчва включване на добавъчно парентерално хранене за допълване на необходимия калориен и нутриентен внос.

Преустановяване на ентeрално хранене. Трябва да бъде преустановено само когато пациентът е в състояние да се храни отново адекватно перорално и да поддържа адекватен течностен прием. Преходът към орално хранене се осъществява посредством постепенно редуциране на дела на ентeрално хранене и пропорционално повишаване на пероралния хранителен внос, под непрекъснат контрол и оценка от страна на специалист, квалифициран в областта на клиничното хранене. Отстраняването на хранителни сонди се осъществява в зависимост от техниката им на поставяне и препоръките на фирмите производители.

Домашно ентeрално хранене. Пациенти, които не са в състояние да възстановят адекватен орален внос на храна и течности след приключване на лечението, трябва да бъдат обучени да провеждат продължително ентeрално хранене в домашни условия. Счита се, че около 10% от пациентите с епителни ТГШ с преживяемост над 5 години се нуждаят от перманентно ентeрално хранене. Необходимо е осигуряване на достатъчно време за обучение и адаптация на пациента за осъществяване на акуратна техника на ентeрално хранене и грижи за гастростомната сонда преди изписването му в дома. Режимът на ентeрален хранителен внос трябва да бъде съобразен с битовите условия, индивидуалния ентeрален хранителен толеранс и социалната и професионална ангажираност на пациента. Необходимо е осигуряване на периодичен контрол и мониторинг от страна на квалифициран персонал в зависимост от конкретните ресурси на здравеопазната система.^{1,10}

Парентерално хранене. Прилага се при противопоказания за ентeрално хранене. Приложението му при пациенти с епителни ТГШ е рядко, тъй като в повечето случаи на парентерално хранене в този случай са²²: (1) пациенти, при които приложението на всички методи на ентeрално хранене са неподходящи и са свързани с неадекватен хранителен внос; (2) пациенти с невъзможен достъп до ГИТ и невъзможност за поставяне на хранителна сонда; (3) пациенти, при които е необходимо осигуряване на пълна покой на ГИТ.

В

- Препоръчва се мултидисциплинарният екип, участващ в диагностично-лечебния процес на пациенти с епителни тумори на глава и шия, да включва специалист с квалификация в областта на клиничното хранене през цялото време на лечение.
- При всички пациенти с епителни тумори на глава и шия и неадекватен орален хранителен прием за повече от 10 дни се препоръчва провеждане на ранна хранителна интервенция (консултация, включване на хранителни добавки или провеждане на изкуствено хранително подпомагане).
- Препоръчва се всички пациенти с планирано лъчелечение в областта на глава и шия да бъдат консултирани със специалист, квалифициран в областта на клиничното хранене, за оценка на необходимостта от провеждане на хранително подпомагане.
- При всички пациенти на лъчелечение и/или химиотерапия се препоръчват ежеседмични консултации със специалист, квалифициран в областта на клиничното хранене, с оглед оценка на нутритивен статус, включване на добавки към оралното хранене при необходимост или стартиране на изкуствено хранително подпомагане.
- Постоперативно сондово хранене се препоръчва да започне в първите 24 часа след оперативната интервенция при всички пациенти, които не са в състояние да се хранят адекватно перорално за повече от седем дни.
- При всички пациенти с епителни тумори на глава и шия и изявена малнутриция се препоръчва провеждане на хранителна интервенция (консултация и/или хранителни добавки) в продължение на три месеца след приключване на лечението с оглед възстановяване и поддържане на оптимален хранителен статус и по-добро качество на живот.
- Не се препоръчва приложение на високи дози витамин Е (> 400 UI/24 h) при епителни тумори на глава и шия поради риск от рецидив на първичния тумор и по-лош клиничен изход.
- При всички пациенти с епителни тумори на глава и шия се препоръчват периодични консултации със специалист, квалифициран в областта на клиничното хранене, на всеки две седмици в продължение на поне 6 седмици след проведено лечение.
- При всички пациенти с епителни тумори на глава и шия се препоръчва мониториране на телесно тегло, хранителен прием и оценка на нутритивен статус по време на и след лъчехимиолечение.

C

- Препоръчва се скрининг и оценка на туморна малнутриция да бъдат извършвани при всички пациенти с епителни тумори на глава и шия при поставяне на диагноза и периодично след това – на всеки етап от диагностично-лечебния процес (хирургично лечение, лъче/химиотерапия и в периода след лечение); всички пациенти с изявена малнутриция или с висок риск за развитие се насочват незабавно за консултация и стартиране на ранна хранителна интервенция.
- За нутритивен скрининг и оценка на нутритивен статус при пациенти с епителни тумори на глава и шия се препоръчва използването на валидирани инструменти и протоколи като Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) и Subjective Global Assessment.
- При всички пациенти с епителни тумори на глава и шия и изявена малнутриция, които са кандидати за хирургия, се препоръчва предоперативно хранително подпомагане за срок от 7 до 15 дни преди оперативната интервенция.
- В острия постоперативен период се препоръчва приложение на сондово ентéralно хранене със стандартна балансирана полимерна формула, обогатена с фибри, винаги когато това е възможно.
- При пациенти след тотална ларингектомия се препоръчва орално хранене, което да стартира възможно най-рано.
- При всички пациенти на химио- и/или лъчелечение и лош толеранс към орален хранителен внос се препоръчва провеждане на профилактично сондово хранене (перкутанна гастростома) през периода на лечение с цел допускане на по-малка загуба на тегло, постигане на по-добро качество на живот, по-малка нужда от хоспитализация, по-кратък болничен престой и по-малка нужда от прекъсване на терапевтичните курсове.
- Не се препоръчва приложение на антиоксиданти по време на химио- и лъчелечение поради възможни протективни ефекти върху тумора и по-лош клиничен изход.
- Не се препоръчва приложение на високи дози витамин А ($\geq 200\ 000$ UI/седмично) поради липса на доказани ползи и риск от лош клиничен изход.
- Не се препоръчва провеждане на предоперативна имунонутриция при пациенти с епителни тумори на глава и шия и предстоящо хирургично лечение поради липса на доказателства за допълнителни ползи в сравнение със стандартната хранителна и метаболитна поддръжка и повишен риск от засилване на катаболния процес.

C

- Препоръчва се приложение на хранително подпомагане, обогатено с ω -3-полиненаситени мастни киселини, в периперативния период с цел подобрене на нутритивния статус.
- При всички пациенти с епителни тумори на глава и шия се препоръчва дневна енергийна доставка в размер поне на 30 kcal/kg и протеинен внос поне 1.2 g/kg.
- Поради високата честота на мукозит, редукция на тегло и необходимост от сондово хранене при пациенти, показани за таргетна терапия (напр. *cetuximab*), се препоръчва оценката на нутритивния статус, планирането и провеждането на хранително подпомагане да се осъществяват по същия начин, както при тези на конвенционално лъчехимиолечение.
- Поради липса на убедителни доказателства, че модулираното по интензитет лъчелечение (IMRT) е свързано с достоверно по-ниска токсичност, се препоръчва оценката на нутритивния статус, планирането и провеждането на хранително подпомагане да се осъществяват както при конвенционално лъчелечение.
- При всички пациенти след проведено (химио) лъчелечение, особено при назофарингеален карцином, се препоръчва приложение на цинк в доза 25 mg три пъти дневно с цел редукция на нежелани ефекти (мукозит, промяна на вкуса), при строг мониторинг за потенциални и неустановени взаимодействия с проведеното химио- и лъчелечение.
- Всички пациенти с епителни тумори на глава и шия се препоръчва да бъдат проследявани от специалист, квалифициран в областта на клиничното хранене, за период от шест месеца след приключване на лечението с оглед необходимост от контрол и оценка на изявена хронична токсичност, редукция на тегло или провеждане на продължително ентэрално хранене.



- *Хранителната и метаболитна поддръжка е задължителен елемент в комплексното лечение на пациенти с епителни тумори на глава и шия, тъй като нарушенията в нутритивния статус са вторият най-значим прогностичен фактор, определящ далечната прогноза и качеството им на живот.*



- Редукцията в телесното тегло е най-значимият показател за оценка на нутритивния статус и наличие на тумор-свързана малнутриция, който е надежден и лесен за приложение в ежедневната клинична практика.
- При всички пациенти с умерен и висок риск за малнутриция, както и при тези с вече изявено нарушение, се започва незабавно хранително подпомагане.
- Предпочитана техника за неволево хранително подпомагане при пациенти с епителни тумори на глава и шия е ентералното сондово хранене, което трябва да се прилага винаги, когато това е възможно.
- Хранителното подпомагане трябва да бъде навременно приложено и точно дозирано, като не се допуска хипералиментация или недостатъчен нутриентен внос. Нутритивната доставка започва с 50% от изчислените нутритивни нужди и се повишава постепенно до таргетни стойности в рамките на 3-5 дни, за да се профилактира настъпването на синдром на захранване (Refeeding Syndrome).
- Хранителната формула трябва да бъде балансирана и да съдържа пълна гама от макро- и микронутриенти.
- За нуждите на ентералното хранене се предпочитат стандартни полимерни изокалорични хранителни формули, а за нуждите на парентералното хранене – парентерални хранителни смеси от типа „All-in One – Ready to Use“.
- Необходима е периодична стриктна оценка на адекватността на ентералното сондово хранене. При невъзможност за постигане на повече от 60% от теоритично изчислените нутритивни нужди се включва добавъчно парентерално хранене.
- При липса на специалист в областта на клиничното хранене, консултация следва да се провежда с анестезиолог и гастроентеролог.

ЛИТЕРАТУРА

1. Australia Government. National Health and Medical Research Council. Evidence-based practice guidelines for the nutritional management of adult patients with head and neck cancer. Canberra: National Health and Medical Research Council; 2016 Available at: http://wiki.cancer.org.au/australia/COSA:Head_and_neck_cancer_nutrition_guidelines
2. Guo CB, Ma DQ, Zhang KH. Nutritional status of patients with oral and maxillofacial malignancies. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52: 559-562
3. Lopez MJ, Robinson P, Madden T, et al. Nutritional support and prognosis in patients with head and neck cancer. *J Surg Oncol* 1994; 55: 33-36
4. von Meyenfeldt MF, Fredrix EWHM, Haagh WAJMM, et al. The aetiology and management of weight loss and malnutrition in cancer patients. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1988; 2: 869-885
5. Thiel HJ, Fietkau R, Sauer R. Malnutrition and the role of nutritional support for radiation therapy patients. *Recent Results Cancer Res* 1988; 108: 203-226
6. Hyltander A, Drott C, Korner U, et al. Elevated energy expenditure in cancer patients with solid tumours. *Eur J Cancer* 1991; 27: 9-15

7. Espat NJ, Moldawaer LL, Copeland EM. Cytokine-mediated alterations in host metabolism prevent nutritional repletion in cachectic cancer patients. *J Surg Oncol* 1995; 58: 77-82
8. Allen AM, Elshaikh M, Worden FP, et al. Acceleration of hyperfractionated chemoradiation regimen for advanced head and neck cancer. *Head Neck* 2007; 29: 137-142
9. Lin A, Jabbari S, Worden FP, et al. Metabolic abnormalities associated with weight loss during chemoradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1413-1418
10. Shaw C. Nutritional Support of Head and Neck Cancer Patients. In: Montgomery PQ, Evans PHR, Gullane PJ eds. Principles and Practice of Head and Neck Surgery and Oncology. London: Informa Healthcare Ltd., 2009: 131-138
11. Bozzetti F. Nutrition support in patients with cancer. In: Payne-James J, Grimble G, Silk D, eds. Artificial nutrition support in clinical practice. London: Edward Arnold, 1995; 511-533.
12. Schofield WN, Schofield C, James WPT. Basal metabolic rate: review and prediction. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985; 39c (Suppl 1): 5-96
13. Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS. Serum albumin. *Hepatology* 1988; 8: 385-401
14. Department of Health. Dietary reference values for food energy and nutrients in the United Kingdom. Department of Health report on health and social subjects. Report No. 41. London: HMSO, 1991
15. Payne-James J. Enteral nutrition: tubes and techniques of delivery. In: Payne-James J, Grimble G, Silk D, eds. Artificial nutrition support in clinical practice. London: Greenwich Medical Media Ltd., 2001: 281-302
16. Fietkau R, Iro H, Sailer D, et al. Percutaneous endoscopically guided gastrostomy in patients with head and neck cancer. *Recent Results Cancer Res* 1991; 121: 269-282
17. Bailey CE, Lucas CE, Ledgerwood AM, et al. A comparison of gastrostomy techniques in patients with advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 124-126
18. Walton GM. Complications of percutaneous gastrostomy in patients with head and neck cancer: an analysis of 42 consecutive patients. *Ann R Coll Surg Engl* 1999; 81: 272-276
19. Lıçer C, Aschl G, Helbuterne X, et al. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition – Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Clin Nutr* 2005; 24: 848-861
20. de Luis DA, Izaola O, Aller R, et al. A randomized clinical trial with oral Immunonutrition (omega 3-enhanced vs. arginine enhanced formulae) in ambulatory head and neck cancer patients. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 95-99
21. Van Bokhorst-De Van Der Schuer MAE, Langendoen SI, et al. Perioperative enteral nutrition and quality of life of severely malnourished head and neck cancer patients: a randomised clinical trial. *Clin Nutr* 2000; 19: 437-444
22. Thomas B, Bishop J, eds. Parenteral nutrition. In: Manual of dietetic practice. Oxford, UK: Blackwell Scientific, 2007: 113-119

9.2. КОНТРОЛ НА КОЖНИ СИМПТОМИ ПРИ ЕДНОВРЕМЕННО БИОЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Захари Захариев, Галина Куртева

Едновременното биолъчелечение (ЕБЛЛ) с *cetuximab* е стандарт при пациенти с локално авансирал плоскоклетъчен карцином на глава и шия (КГШ). Актуализираните ръководства на EHNS-ESTRO-ESMO препоръчват ЕБЛЛ с *cetuximab* с ниво на доказателственост IIb. Като EGFR-инхибитор *cetuximab* има изразена дерматологична токсичност. *Cetuximab* повишава чувствителността на туморните клетки към йонизиращи лъчения. Петгодишни резултати от рандомизирано проучване на *Bonner et al.* показват, че добавянето му към лъчелечение (ЛЛ) има достоверна полза за локорегионалния контрол и петгодишната преживяемост в сравнение със самостоятелно ЛЛ (съотв. 49.0 срещу 29.3 месеца и 45.6% срещу 36.4%, $p = 0.018$).^{1,2} Около 90% от пациентите, лекувани с *cetuximab*, придобиват акнеподобен обрив, но едва 15% развиват тежки реакции. Най-често се наблюдава папулопустулозен (акнеподобен) обрив, радиационен дерматит, повишен риск от суперинфекция със *St. aureus*, мукозит, ксероза/фисури и паронихия (панарициум). Случаите на тези нежелани реакции са чести и варират от 36% за мукозит до 80% за папулопустулозния (акнеподобен) обрив. Редица проучвания доказват засилване на кожни реакции при ЕБЛЛ. *Garcia-Huttenlocher et al.* сравняват ретроспективно остра кожна токсичност при пациенти с ТГШ, провеждащи самостоятелно ЛЛ, с едновременно лъчехимиолечение (ЕЛХЛ) или с ЕБЛЛ; кожна токсичност от степен 3 се наблюдава при 27.6% от пациентите, провеждащи ЕБЛЛ срещу 2% при самостоятелно ЛЛ и 7% при пациенти на ЕЛХЛ.³ При подобно проучване на *Bonner et al.* се съобщава за радиационен дерматит степен 3-4 при 21% при пациенти на самостоятелно ЛЛ срещу 35% в групата с ЕБЛЛ. Според скорошно проучване от EORTC на 125 пациенти с ТГШ кожни реакции от степен 3-4 се срещат в около 49% от пациентите на ЕБЛЛ.^{1,2}

Патогенеза на кожни реакции при ЕБЛЛ. Кожните реакции при ЕБЛЛ имат различна патогенеза и клинично протичане, от тези при самостоятелно ЛЛ. По-доброто разбиране на биологичните механизми, отговорни за EGFR-дерматологичната токсичност, биха довели до разработване на по-ефективни стратегии за контрол и превенция.⁴ Самостоятелното ЛЛ води до намаляване на броя на базалните клетки и изтъняване на гранулозния слой; развива се суха десквамация, свързана с радиационен дерматит от степен 1. Последващо облъчване води до нарушаване на цялостта на базалната мембрана, дермата се оголва, настъпва влажна десквамация с реакция от степен 2-3. Кожната некроза и дълбокото разязвяване са описани като реакции от степен 4. От друга страна, инхибирането на EGFR предизвиква изтъняване на функционалния слой, което води до ксероза и възпаление на кожата, особено около космените фоликули; настъпват промени и в сигнализацията на Toll-like-рецепторите, отговорни за синтеза на имунни пептиди, и се създават условия за бактериална колонизация и суперинфекция. *Cetuximab*, повишавайки чувствителността на туморните клетки към йонизиращи лъчения, води до индивидуално изостряне на кожните реакции, проявяващи се като по-силно изразена ксероза, по-интензивен възпалителен отговор, по-силно изтъняване на епидермиса, последващи некрози на клетките на суперфициална дерма и епидермис.^{5,6} Прилагането на ЕБЛЛ индуцира производство на инфламаторни ексудати, смесващи се с експандирани корнеоцити, образувайки крусти. Кожните реакции, наблюдавани при ЕБЛЛ с *cetuximab*, зависят от степента на комбинация на реакциите, свързани с ЛЛ; това е причината тези реакции да се развиват по-рано, още през първата седмица от лечението, и да протичат по-бурно и бързо. Въпреки по-тежко изразената клинична картина, обикновено следва бързо възстановяване в рамките на 1-2 седмици след края на ЕБЛЛ.

Превенция и контрол на кожни реакции при ЕБАЛ с *cetuximab*. Пациенти с кожни реакции от степен 1-3 могат да бъдат приходящи и наблюдението им да се извършва в амбулаторни условия. Първоначално трябва да бъдат проследявани седмично от екип за кожни реакции. При първите признаци на еритем мониторингът трябва да стане по-чест (поне два пъти седмично). Особено внимание трябва да се обърне на тежък ранен еритем. В случаи на радиационен дерматит от степен 3 екипът следва да прави ежедневна оценка. Тежки кожни реакции от степен 4 могат да наложат преустановяване на *cetuximab*.

Папуло-пустуларен (акнеподобен) обрив. Това е най-честа дерматологична реакция към EGFR-инхибитори. Обривните единици (еритематозни папули и пустули) се развиват върху кожни повърхности с висока плътност на мастни жлези (скалп, лице, горна част на гръден кош и гръб). Два фактора са свързани с повишен риск: мъжки пол и пациенти под 70 години. Тежка клиничната изява е по-честа при моноклонални антитела (10-17%) в сравнение с тирозин-киназни инхибитори (5-9%).⁷ Редица рандомизирани проучвания и доклади с консенсуси от клинична практика извеждат основни препоръки за предотвратяване и лечение на папулопустуларен (акнеформен) обрив в EGFR-третираните пациенти. Локално приложение на *hydrocortisone* 1%, комбиниран с овлажняващ слънцезащитен крем и *doxycyclin* от 100 mg за системно приложение през първите 6 седмици копират дерматологичната токсичност. Друго проучване показва, че профилактична употреба на *minocycline* 100 mg дневно е ефективно средство за намаляване броя на обривните лезии през първите 8 седмици. *Doxycycline* има благоприятен профил на безопасност при пациенти с бъбречна дисфункция, но *minocyclin* има по-малко фотосенсибилизиращо действие; по тази причина той е за предпочитане в географските райони с висок ултравиолетов индекс.⁸ Някои автори предполагат, че

глюкокортикоидите може да потенцират кожната токсичност на EGFR-инхибиторите; затова се препоръчва употребата на *alclometasone dipropionate* и *fluocinonide* 0.05% крем, за да се ограничи за кратък период от време (1-2 седмици).⁹ *Vitamin K₃ (menadion)* и *isotretinoin* се изследват в момента, но в публикувани доклади липсват контролни групи.¹⁰⁻¹² Пикът на обривните единици се наблюдава в трета седмица след започване на ЕБАЛ и намалява по тежест до 6-8 седмици след приключване. Късни реакции, като постинфламаторен еритем и хиперпигментация, могат да персistirат с месеци и това налага необходимост от подходящо лечение.

Препоръки и правила при ЕБАЛ. Пациентите трябва да бъдат информирани писмено за възможни кожни реакции при ЕБАЛ с *cetuximab*. Спазването на добра кожна хигиена е от първостепенно значение. Пациентите трябва да поддържат кожата си чиста, да мият ръцете си преди да докосват облъчваната област и да използват чисти кърпи. Засегнатата област трябва да се мие не повече от два пъти на ден (веднъж сутрин и веднъж вечер), като се използват сапуни с неутрално рН. Мокрото бръснене следва да се насърчава при необходимост, за да се намали рискът за фоликулит; въпреки това, трябва да се избягва, поради опасност от локално травмиране на кожата. Пациентите следва да бъдат съветвани да избягват излагането на слънце и механични травми в засегнатите зони. Използването на козметика и парфюми на алкохолна основа трябва да се преустанови за периода на ЕБАЛ. Трябва да се гарантира, че всичко, което се използва за третиране на кожата, не променя повърхностната доза.

Контрол на радиационен дерматит. Различните степени на радиационен дерматит включват еритем, суха и влажна десквамация, некроза на кожа или язви през пълната дебелина на дерма със спонтанно кървене. Локалните кортикостероиди (*mometasone*,

methylprednisolone, beclomethasone, betamethasone и кремове) по рандомизирани данни намаляват кожните реакции.^{13, 14} Проучване при пациенти с плоскоклетъчен ТГШ показва значителна полза на *pentoxifylline* за профилактика на остри кожни реакции.¹⁵ Потенциалната полза от перорално добавяне на цинк за превенция и за облекчаване на степента на тежък мукозит и дерматит подлежи на допълнителни проучвания.¹⁶ За умерено тежък радиационен дерматит е важно да се включи антибиотик за локално или системно приложение поради риск от инфекция със *S. aureus*.

Орални мукозити. Това е най-често орално усложнение на ЕБЛЛ с *cetuximab*; може да представлява широка област на еритем или афтозен стоматит. По-остри форми на мукозит са рядкост при монотерапия и се наблюдават при ЕЛЛ. Все още няма проучвания, изследващи мукозит, асоцииран с EGFR-итхибитори, така че насоките за превенция и контрол са формирани от консенсуси и опит в клиничната практика.^{17, 18} В основата на профилактиката стои грижа за устната кухина, превенция на риск от вторична инфекция, контрол над болковия синдром, адекватен висококалориен хранителен режим и добро планиране на ЛЛ. Зъбният статус и оралната хигиена следва да се оценят преди планиране на лечение; всички стоматологични проблеми трябва да се отстранят. Устната кухина трябва да бъде оценявана периодично по време на лечение. Облекчение на орални компликации при леки форми на мукозит показва криотерапията. При мукозит, причиняващ мигрена и болка, следва да се прибавят орални аналгетици, а при по-тежки случаи да се обмисли включване на системни аналгетици. Добро повлияване се наблюдава при добавяне на *benzylamine* или *pentoxifylline*.¹⁵ Висококалорийният хранителен режим е жизненоважен; при тежка дис- и одинофагия следва да се обмисли поставяне на гастростома с парентерално хранене. Не трябва да се подценява риска от орални инфекции като кандидоза, реактивиране на херпесни вируси и бак-

териална суперинфекция. При тежки мукозити трябва да се помисли за добавяне на антифунгални, антибиотични или противовирусни препарати. *Minocycline* и *doxycycline* са проучвани за контрол на орални афтозни лезии и показват добро повлияване.^{19, 20} Дерматитът се контролира основно със стероиди, но употребата им увеличава риска от вторична устната инфекция (най-често кандидоза), което налага включването на азолови антимиотици.

Ксероза и фисури. Ксерозата се дефинира като кожна сухота, която може да прерастне в ксеротичен дерматит (астеатотична екзема- възпаление в резултат от прекомерно изсушаване на кожата). По правило EGFR-инхибицията води до абнормна кератиноцитна диференциация и нарушаване на роговия слой; развива се ксероза. Последната има по-късно начало (около 30-60 дни или повече) при лечение с EGFR-инхибитори и често се придружава от папулопустиларен (акнеформен) обрив.²¹ Напреднала възраст, предшестваша данни за екзема и предшестващо лечение с цитостатици повишава риска от ксероза. Засега няма рандомизирани клинични проучвания за

оценка на превенция или лечение на ксероза, индуцирана от EGFR-инхибитори. Превантивните стратегии започват с телесната хигиена. Прекомерно къпане не се препоръчва, измиването следва да бъде с хладка вода; прекомерно топла вода следва да се избягва. Препоръчват се леки хидратиращи сапуни с неутрално рН, без допълнително включени аромати в състава им. Избягването на екстремни температури и излагане на слънце също е препоръчително. Пациентите трябва да се въздържат от употреба на лосиони или кожни продукти, съдържащи алкохол, тъй като те допълнително дехидратират кожата. Лечението на лека или умерена ксероза се състои от хидратиращи кремове без аромати и потенциални дразнителни. Специфични кремове могат да включват карбамид или да са на петролна

основа. За задебелени кожни участъци, като ексфолиант, може да се използва крем с аминев лактат (12%) или млечна киселина (12%). Други ефикасни кремове са тези, съдържащи цинков оксид (13–40%), салицилова киселина (до 6%) и урея (10–40%).²² Ексфолиращите кремове трябва да се нанасят само върху задебелени кожни повърхности; нанасянето им върху еритемни участъци води до влошаване на симптомите. Омазняващи кремове могат да бъдат използвани за по-добър контрол на ксероза, но трябва да се избягват зони на лице и гърди поради повишен риск от фоликулит. За по-тежка ксероза, причиняваща възпаление или екзема, са необходими локални стероидни кремове. Локалните ретиноиди и бензоилпероксидни гелове не се препоръчват поради изсушаващ ефект.

Тежка ксероза може да доведе до кожни фисури и дълбоки рагади; често възникват в областта на пръсти и сгъвки, където кожата е по-фина, могат да бъдат много болезнени и с риск от вторична инфекция. Няма рандомизирани клинични проучвания за насоки за превенция или лечение. Всички препоръки са базирани на наблюдения, експертно мнение и дерматологични изследвания.^{13, 21-23} Препоръчват се овлажнителни кремове с цинков оксид. Течни лепила, като цианоакрилат, могат да се използват за запечатване на пукнатини и предпазване от влошаване и инфекция. Препоръчват се също 50% разтвор на пропиленгликол и 10% маз от салицилова киселина. Стероидни ленти (Cordran tape) и хидроколоидни превръзки се препоръчват за болезнени еритемни участъци. Има ограничени данни в подкрепа на използването на сребърен нитрат, калиев перманганат и локални антибиотици. Пероралните антибиотици са необходими при влошаване на инфекция, въпреки локално лечение

Пруритус. Среща се при приблизително половината от всички пациенти, лекувани с EGFR-инхибитори, и въпреки че рядко изисква модифициране на дозата или прекъс-

ване, може да има драматично въздействие върху качеството на живот. Механизмът на поява не е изяснен. Появата на сърбеж често е в синхрон с поява на папулопустуларен обрив, затова с лечение на обривните единици може да се облекчи и той. Антихистамините осигуряват контрол на симптомите при пациенти с лек до умерен сърбеж.²⁴

Промени в окосмяването. При таргетна терапия с *cetuximab* са описани различни промени в окосмяването, като трихомегалия на мигли, хипертрихоза (най-често лицев хирзутизъм) и промени по скалпа, вариращи от крехкост до забавен растеж и алоpecia. Последната обикновено отзвучава след завършването на лечението. *Minoxidil* е докладван като ефективен препарат за лечение на алоpecia.²⁵ Превенция на алоpecia, базирана на експертно мнение, включва *hydrocortisone* 0.2% и употреба на стероидни шампоани и/или лосиони. Лицевата хипертрихоза (хирзутизъм) и трихомегалия се проявяват след първите 1-2 месеца от лечението. При трихомегалия се наблюдава абнормен растеж на мигли, който може да доведе до дразнене на роговицата и допълнителни очни усложнения. Локално приложен крем *eflornithine hydrochloride* се понася добре и е ефикасен за лечение на хирзутизъм в отворени и рандомизирани клинични проучвания. Лазерната епилация доказано намалява растежа, но комбинацията ѝ с *eflornithine* в рандомизирани проучвания е по-ефективна.^{26, 27}

Паронихия. Всички пациенти, приемащи EGFR-инхибитори, са с риск от развитие на промени в ноктите след две или повече месеца от излагане на химиотерапия. Най-често се наблюдава паронихия и околонокътен гноен гранулом, водещи до онихолиза или оникодистрофия. Паронихията се характеризира с оток или гноино възпаление на нокътя. Прецедентните травми са утежняващ фактор. Основни симптоми са болка, функционално ограничение и затруднение при изпълнение на ежедневни дейнос-

ти. Съществуват хипотези за патогенезата от съдови промени, свързани с прекъсване на метаболизма на ретиноева киселина от EGFR-инхибитори. Все още няма одобрени процедури за паронихия и препоръките се основават на експертно мнение. По правило тя е стерилен процес, но има потенциал за развитие на инфекция. Ретроспективно проучване на 152 пациенти, лекувани с *cetuximab*, разкрива 27 случаи на паронихия (17.7%); от 42 култури е изолирана нозокомиална колонизация в 31%, а *S. aureus* – в 23% от културите.²⁸ Превенцията включва локални кортикостероиди и калциневринови инхибитори.²⁹ *Biotine* е ефективен за лечение на чупливи нокти в общата популация.

Противовъзпалителни дози *tetracyclin* намаляват околонокътното възпаление и имат протективен ефект. Прекомерно гранулираната тъкан следва да бъде отстранена.

В допълнение към специфичните указания се предлага мултидисциплинарен подход и дългосрочно проследяване. Липсата на адекватна система за оценка на дерматологична токсичност с EGFR-инхибитори допълнително усложнява задачата на клиницистите, тъй като NCICTCAE версия 4.03 не отчита адекватно EGFR-свързаните реакции.³⁰

C

- При биолъчелечение с *cetuximab* и кожни реакции от степен 1-3 се препоръчва ежеседмично амбулаторно наблюдение от лекуващия екип за кожни реакции, а при признаци на еритем – два пъти седмично.
- При радиационен дерматит от степен 3 се препоръчва ежедневна амбулаторна оценка и редукция на дозата, а при кожни реакции от степен 4 – преустановяване приложението на *cetuximab*.
- За контрол на акнеподобен обрив, свързан с EGFR-инхибитори, се препоръчва локално приложение на *hydrocortisone* 1%, овлажняващ слънцезащитен крем и системен *doxycyclin* от 100 mg дневно.
- За контрол на радиационен дерматит се препоръчват локални кортикостероиди (*mometasone*, *methylprednisolone*, *beclomethasone*, *betamethasone* и кремове).
- За контрол на болка при орален мукозит, свързан с EGFR-инхибитори, се препоръчват орални аналгетици, а при афтозни лезии – *benzylamine* или *pentoxifylline* с антимикробна профилактика с *minocycline* или *doxycyclin* перорално.
- За контрол на ксероза и фисури, свързани с EGFR-инхибитори, се препоръчват кремове, съдържащи амониев лактат (12%), млечна киселина (12%), цинков оксид (13-40%), салицилова киселина (до 6%) и урея (10-40%).
- За контрол на пруритус, свързан с EGFR-инхибитори, се препоръчват антихистаминови медикаменти.

C

- За превенция на алоpecia, свързана с EGFR-инхибитори, се препоръчва *hydrocortisone* 0.2% и стероидни шампоани и/или лосиони, а при лицева хипертрихоза и трихомегалия – локален *eflornithine hydrochloride*, комбиниран с лазерна епиляция.
- За превенция на паронихия, свързана с EGFR-инхибитори, се препоръчват локални кортикостероиди и калциневринови инхибитори, а при околоножътно възпаление – *tetracyclin*.



Профилактиката и лечението на кожни симптоми при едновременно биолъчение следва да се провежда по протоколи, определени в центровете.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11: 21-28
2. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567-578
3. Garcia-Huttenlocher HI, Timke C, Dinkel J, et al. Acute toxicity of skin and mucosa in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy alone or in combination with chemotherapy or cetuximab. Proceedings of the 5th Annual ASTRO Meeting
4. Segaeert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005; 16: 1425-1433
5. Pastore S, Mascia F, Mariani V, Girolomoni G. The epidermal growth factor receptor system in skin repair and inflammation. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1365-1374
6. Segaeert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005; 16: 1425-1433
7. Hassel JC, Kripp M, Al-Batran S, Hofheinz RD. Treatment of epidermal growth factor receptor antagonist-induced skin rash: results of a survey among German oncologists. *Onkologie* 2010; 33: 94-98
8. Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, et al. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB). *Cancer* 2008; 113 (4): 847-853
9. Katzer K, Tietze J, Klein E, et al. Topical therapy with nadifloxacin cream and prednicarbate cream improves acneiform eruptions caused by the EGFR-inhibitor cetuximab—a report of 29 patients. *Eur J Dermatol* 2010; 20 (1): 82-84
10. Perez-Soler R, Zou Y, Li T, Tornos C, Ling Y. Topical vitamin K3 (Vit K3, Menadione) prevents erlotinib and cetuximab-induced EGFR inhibition in the skin. *J Clin Oncol* 2006; 24: 18S (June 20 Supplement)
11. Radovics N, Kornek G, Thalhammer F, et al. Analysis of the effects of vitamin K1 cream on cetuximab-induced acne-like rash. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15S (May 20 Supplement)

12. Vezzoli P, Marzano AV, Onida F, et al. Cetuximab-induced acneiform eruption and the response to isotretinoin. *Acta Derm Venereol* 2008; 88 (1): 84-86
13. Salvo N, Barnes E, van Draanen J, et al. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Curr Oncol* 2010; 17 (4): 94-112
14. Miller RC, Schwartz DJ, Sloan JA, et al. (2010) Mometasone furoate effect on acute skin toxicity in breast cancer patients receiving radiotherapy: a phase III double-blind, randomized trial from the North Central Cancer Treatment Group N06C4. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79 (5): 1460-1466
15. Aygen E, Celikkanat S, Kaymakci M, et al. Prophylactic effect of pentoxifylline on radiotherapy complications: a clinical study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 351-356
16. Lin LC, Que J, Lin LK, Lin FC. Zinc supplementation to improve mucositis and dermatitis in patients after radiotherapy for head-and-neck cancers: a double-blind, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 745-750
17. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109 (5): 820-831
18. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 100 (9): 2026-2046
19. Gorsky M, Epstein J, Raviv A, Yaniv R, Truelove E. Topical minocycline for managing symptoms of recurrent aphthous stomatitis. *Spec Care Dent* 2008; 28 (1): 27-31
20. Gorsky M, Epstein JB, Si R, Elishoov H, Yarom N. Topical minocycline and tetracycline rinses in treatment of recurrent aphthous stomatitis: a randomized cross-over study. *Dermatol Online J* 2007; 13 (2): 1
21. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, et al. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56 (2): 317-326
22. Gutzmer R, Werfel T, Kapp A, Elsner J. Cutaneous side effects of EGF-receptor inhibition and their management. *Hautarzt* 2006; 57 (6): 509-513
23. Wollenberg A, Kroth J, Hauschild A, Dirschka T. Cutaneous side effects of EGFR inhibitors – appearance and management. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135 (4): 149-154
24. Eschler DC, Klein PA. An evidence-based review of the efficacy of topical antihistamines in the relief of pruritus. *J Drugs Dermatol* 2010; 9 (8): 992-997
25. Olsen EA, Whiting D, Bergfeld W, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57 (5): 767-774
26. Hoffmann R. A 4-month, open-label study evaluating the efficacy of eflornithine 11.5% cream in the treatment of unwanted facial hair in women using TrichoScan. *Eur J Dermatol* 2008; 18 (1): 65-70
27. Jackson J, Caro JJ, Caro G, et al. Eflornithine HCl Study Group. The effect of eflornithine 13.9% cream on the bother and discomfort due to hirsutism. *Int J Dermatol* 2007; 46 (9): 976
28. Eames T, Grabein B, Kroth J, Wollenberg A. Microbiological analysis of epidermal growth factor receptor inhibitor therapy-associated paronychia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 958-960
29. Tosti A, Piraccini BM, Ghetti E, Colombo MD. Topical steroids versus systemic antifungals in the treatment of chronic paronychia: an open, randomized double-blind and double dummy study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47 (1): 73-76
30. Bernier J, E. G. Russi, B. Homey, et al. Management of radiation dermatitis in patients receiving cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: proposals for a revised grading system and consensus management guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22: 2191-2200

9.3. КОНТРОЛ НА ОРАЛЕН МУКОЗИТ ОТ ПРОТИВОТУМОРНО ЛЕЧЕНИЕ

Христина Лалабонова, Николай Йорданов

С термина *мукозит* се означава увреждане на лигавиците като следствие от проведено противотуморно лечение, което се наблюдава в региона на устна кухина, фаринкс, ларинкс и хранопровод, както и в други региони на стомашночревния тракт. Най-често мукозит се предизвиква от проведена химиотерапия (ХТ) и/или лъчелечение (ЛЛ). Предполагемата честота на усложнението варира между 20% и 40% от болните, които провеждат конвенционална ХТ, 80% от болните, които получават високодозова ХТ като подготовка за провеждане на трансплантация на хематопоетични стволови клетки, и почти при 100% от болните, които провеждат ЛЛ за тумори на глава и шия (ТГШ).¹ Оралният мукозит клинично се представя като еритем и /или разязвяване на орална лигавица. В допълнение фарингеалната, ларингеалната и езофагеалната лигавици също са изложени на риск от развитие на мукозит, особено при болни, които са получили ЛЛ на глава и шия. Състоянието обичайно е много болезнено и налага прилагане на опиоидни аналгетици за овладяване на болката. То в значителна степен пречи на приема на храна и течности и влошава качеството на живот (КнЖ) а пациента.^{2,3} Тежко протичащ мукозит може да доведе до редуциране на дозата на ХТ или до прекратяване на ЛЛ, което в значителна степен може да влоши прогнозата на пациента.⁴ Мукозитът има и значителен икономически ефект, като увеличава разходите, свързани с овладяването на симптомите, нуждата от провеждане на хранителна подкрепа, лечение на насложил се вторична инфекция и до по-чести и продължителни хоспитализации, т.е. мукозитът е значима токсичност на провеждано противотуморно лечение.⁵

Въпреки че директното увреждане на клетки от ХТ и/или ЛЛ отключва процеса, съществуващите данни сочат, че патогенезата на мукозита е много по сложна.⁶ Смята

се, че в развитието на симптомите участват активни кислородни радикали, вторични медиатори и цитокини от активирани проинфламаторни пътища, както и от активни метаболити в резултат на колонизиране на лигавицата от микроорганизми, за които се допуска, че имат участие в задълбочаване на тъканните увреждания.⁷

Разгъната клинична картина на мукозита се развива 1-2 седмици след започване на ЛТ или ХТ, като състоянието персистира няколко седмици след приключване на лечението. Основен симптом е болката, която се определя по десетстепенната VAS-скала. В повечето случаи тя е силна и нарушава основни жизнени функции: хранене, говорене. Силата на болката и обема на засегнатата от процеса лигавица определят тежестта на радиационния мукозит. Различни фактори или причини могат да намалят или да повлияят възпалението: облъчване с по-ниски дози, използване на кремове-протектори за устната лигавица, различни води за жабурене.

Предложени са различни средства за повлияване на мукозита. Използват се с различен успех: *caphosol*⁹, *glutamin*¹⁰, *gabapentin*¹², медолечение^{11,13}, води за уста, съдържащи локални анестетици. Адекватна профилактика и лечение може да ограничи тежестта на радиационния мукозит и да подобри КнЖ на пациента.^{14,15} Въпреки че много от предлаганите продукти са достъпни и без рецепта, към момента има само едно средство, одобрено от FDA за мукозит, макар и прилагано при ограничен кръг пациенти. Проведени са множество проучвания, често с незадоволително качество и противоречиви резултати. Това налага изработване на ръководства, които да представят и препоръчат действително ефективни интервенции.⁸ Препоръките на MASCC/ISOO за поведение при орален мукозит са разработени, за да бъде подпомогнато лечението, основано на доказателствата. Въпреки това, лекуващият лекар трябва да използва собствената си преценка при вземане на решение за лечение на всеки конкретен болен.^{16,17}

C

- Препоръчва се прилагане на вода за уста, съдържаща *benzylamine*, за превенция на орален мукозит при пациенти с карциноми на глава и шия, получаващи самостоятелно умеренодозово лъчелечение (до 50 Gy).
- Препоръчва се прилагане на 30-минутна студотерапия с цел профилактика на орален мукозит при болни, които провеждат химиотерапия с болусно приложение на *5-fluorouracil*.
- Препоръчва се изработване на общи протоколи за грижи за устна кухина с цел профилактика на орален мукозит, които да се прилагат при всички възрастови групи и във всички методи за лечение на карцином.
- Препоръчва се прилагане на води за уста, съдържащи анестетици, мед, лайка и др., за контрол на болка от орален мукозит при пациенти, провеждащи химиотерапия и лъчелечение за тумори на глава и шия.
- Препоръчва се системен перорален прием на цинк-съдържащи суплементи за профилактика на орален мукозит при пациенти с карциноми на устна кухина, провеждащи лъчелечение или едновременно лъчехимиолечение.



- *Добрата практика изисква използване на всички възможни средства за превенция и лечение на очаквани съпътстващи странични ефекти от лъчехимиолечение на епителни тумори на глава и шия.*
- *Водите за уста, съдържащи *sucralfat* или *iseganap*, не се прилагат за профилактика на орален мукозит при пациенти, провеждащи високодозова химиотерапия, със или без лъчелечение или едновременно лъчехимиолечение при тумори на глава и шия, поради липса на доказана ефективност.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Jones JA, Avritscher EBC, Cooksley CD, et al. Epidemiology of treatment-associated mucosal injury after treatment with newer regimens for lymphoma, breast, lung, or colorectal cancer. Supportive care in cancer. *Official journal of the MASCC* 2006; 14 (6): 505-515
2. Armstrong JA, McCaffrey R. The effects of mucositis on quality of life in patients with head and neck cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2006; 10 (1): 53-56
3. Nicolatou-Galitis O, Kouloulis V, Sotiropoulou-Lountou A, et al. Oral mucositis, pain and xerostomia in 135 head and neck cancer patients receiving radiotherapy with or without chemotherapy. *Open Cancer J* 2011; 4 (1): 7-17
4. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003; 66 (3): 253-262

- Zahn KL, Wong G, Bedrick EJ, et al. Relationship of protein and calorie intake to the severity of oral mucositis in patients with head and neck cancer receiving radiation therapy. *Head Neck* 2012; 34 (5): 655-662
- Sonis ST. New thoughts on the initiation of mucositis. *Oral Diseases* 2010; 16 (7): 597-600
- Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Supportive Care in Cancer* 2013; 21: 3233-3241
- Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014; 120 (10): 1453-1461
- Wong KH, Kuciejewska A, Sharabiani MT, et al. A randomised controlled trial of Caphosol mouth-wash in management of radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2016; doi: 10.1016/j.radonc.2016.06.015
- Leung HW, Chan AL. Glutamine in Alleviation of Radiation-Induced Severe Oral Mucositis: A Meta-Analysis. *Nutr Cancer* 2016; 68 (5): 734-742.
- Co JL, Mejia MB, Que JC, Dizon JM. Effectiveness of honey on radiation-induced oral mucositis, time to mucositis, weight loss, and treatment interruptions among patients with head and neck malignancies: A meta-analysis and systematic review of literature. *Head Neck* 2016; 38 (7): 1119-1128.
- Kataoka T, Kiyota N, Shimada T, et al. Randomized trial of standard pain control with or without gabapentin for pain related to radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx* 2016; doi: 10.1016/j.anl.2016.02.012
- Bahramnezhad F, Dehghan Nayeri N, Bassampour SS, Khajeh M, Asgari P. Honey and radiation-induced stomatitis in patients with head and neck cancer. *Iran Red Crescent Med J* 2015; 17 (10): e19256
- Mallick S, Benson R, Rath GK. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; doi: 10.1007/s00405-015-3694-6
- Armstrong JA, McCaffrey R. The effects of mucositis on quality of life in patients with head and neck cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2006; 10 (1): 53-56
- MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy (Review Article)
- MASCC/ISOO - Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Mucositis Secondary to Cancer Therapy; Summary document; Date: 7 November 2014

9.4. КОНТРОЛ НА БОЛКА ПРИ МАЛИГНЕНИ ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

Николай Йорданов

Проучвания, проведени сред болни с тумори на глава и шия (ТГШ) показват, че болката е симптом, който се среща при повече от 50% от пациентите преди започване на лечение, при 81% по време на провеждането му и при 70% след завършване на онкологично лечение. Около 36% от болните с ТГШ продължават да се оплакват от болка повече от 6 месеца след приключване на онкологично лечение, като при 30% от тях изпитваната болката е по-интензивна, отколкото е била преди провеждането на лечението.^{1,2} Лекарственото лечение и лъчелечение, приложени самостоятелно или едновременно, са основни методи за третиране при локално авансирал ТГШ.³

Острата болка в следствие на възпалението на лигавицата (мукозит) и на кожата в зоната на облъчването (лъчев дерматит), както и късната болка в резултат на лъчево индуцирана фиброза (нарушения в темпоромандибуларната става и последващ тризмус на дъвкателната мускулатура с поява на невропатична болка), влошават значително качеството на живот (КнЖ) на болните и намаляват шансовете им за излекуване. Неконтролираната болка се превръща в част от порочен кръг, който включва дисфагия, малнутриция и намаляване на комплайънс към провежданото лечение, било чрез редуциране на дозите на системната терапия или чрез прекъсвания в провежданото лъчелечение.^{1,4,5} Стратегиите за контрол на болката включват прилагането както на локални, така и на системни аналгетици. Няма достатъчни и достоверни данни, които да доказват превъзходството на единия вид лечение над друг.⁶ Изходът от провежданото лечение е най-често съобщаваният резултат от проучванията, които описват провежданото ле-

чение при болни с ТГШ. Лечението на болката и фармакологичните стратегии за постигане на контрол е обект на много малко целенасочено провеждани проучвания.⁷⁻¹⁰

Общи препоръки. При болни с предизвикан от лъчехимиолечение (ЛХЛ) мукозит нарастването на интензивността на болката и предизвиканите от нея негативни последици обичайно започват през трета седмица, достигат своя пик към пета седмица и продължават от 2 до 4 седмици след приключването на ЛХЛ с постепенно намаляване на интензивността на оплакванията и симптомите. Болката, предизвикана от ЛХЛ-мукозит е честа (> 80%), повлиява върху ежедневието на 33% от болните и значително ограничава социалните активности при 50-60%. Това значително повлиява цялостното КнЖ и може да доведе до тежка инвалидност и зависимост, както и до невъзможност за работа и загуба на активна трудова дейност. Болните могат да изпитват продължително време спонтанна или провокирана мукозитна болка, предизвикана от атрофията на епитела, неврологична сенсибилизация и/или невропатия. Предполагаемите рискови фактори за развитие на сенсибилизация на лигавицата включват: агресивни режими на ЛХЛ, ксеростомия и активно пушене на цигари. Болката може да бъде провокирана от горещи и люти храни и течности, киселинни храни и течности и сух въздух. Болезненият мукозит води до нарастване на цените на провежданото лечение (опиоидни аналгетици и сондово хранене), до по-чести и продължителни хоспитализации, до удължаване, нарушаване или прекъсване на провежданото противораково лечение. Нарушаване на терапевтичните протоколи и схеми водят до влошаване на качеството на лечение и значително по-лоша прогноза. Мукозалната (лигавична) болка може допълнително да се предизвика или влоши от инфекция в устна кухина; ето защо се препоръчва провеждането на щателен преглед на устната кухина за наличието на инфекция, която в повечето случаи може лесно да бъде овладяна.

Най-неприятният и инвалидизиращ страничен ефект от провеждано активно лечение на болните с ТГШ е развитието на мукозит. Мукозитът се определя като еритемни, възпалени и болезнени, разязвени лезии, които се появяват по лигавицата, покриваща уста, фаринкс, хранопровод и целия гастроинтестинален тракт (ГИТ) и са в резултат от проведена химиотерапия, биологична терапия или лъчелечение.¹¹

В развитието на мукозита на лигавицата на устната кухина участват множество механизми и последователни взаимодействия на всички видове клетки и тъкани, както и редица физиологични фактори (тъканни фактори и цитокини). Мукозитът засяга основно некератинизираните тъкани, като меко небце, фаринкс, под на уста и странични граници на езика. Установяват се улцерации и инфекции на лигавиците, допълнително усложнени от оток и възпаление. Наблюдаваните промени често водят до поява на силна болка. Пикът на болката най-често се наблюдава по време на пета седмица от начало на лъчелечение (ЛЛ), когато болните обичайно са получили доза от 50-60 Gy. Спонтанно подобрение на състоянието, изразяващо се в намаляване на интензивността на болката, се наблюдава не по-рано от 2-4 седмици след приключването на ЛЛ, а пълно възстановяване може да се очаква не по-рано от 2 месеца.¹²

Препоръки за оценка преди лечение. Болката корелира с областите на ЛЛ, дозата и нейното фракциониране. Едновременното прилагане на химиотерапия или лечение с *cetuximab* води до увеличаване на честотата, тежестта и продължителността на мукозитната болка. Тези фактори следва да се имат предвид при оценката на болния преди провеждане на лечение. Трябва да се вземе под внимание възможното ескалиране на интензивността на болката по време на провеждане на курса на лечение. При изготвяне на плановете за лечение, трябва да се има предвид способността на пациента да толерира

възможното ескалиране на болката в устата и нужните за нейния контрол по-високи дози опиоидни аналгетици. Увредените и/или възрастни болни или такива, които имат тежки съпътстващи болести, може и да не са в състояние да толерират агресивните лекарствени режими, които се прилагат за контрол на тежката болка в устата.

Клинична оценка. Препоръчва се използване на стандартизирани инструменти за оценка на силата на болката. Препоръчва се използването на цифрова скала за оценка на болката (NRS₁₀) или визуално-аналогова скала (VAS_{0-100mm}), или вербално описателна скала (VRS) за редовно измерване на силата на постоянната (базовата) болка, пробивната болка и болката при преглъщане. Провеждането на редовна оценка на болката и прилагането на персонализирана терапия (доза, интервали на дозиране, път на прилагане на лекарствата, вид на аналгетика и т.н.), която е съобразена с интензивността на болката и способността на болния да я толерира, водят до подобряване на контрола.

Контрол на болка. Нарастват доказателствата в подкрепа на усилията за запазване на преглъщането след провеждане на курса на ЛЛ. Основна цел е да се минимализира инактивитетната атрофия и развитието на фиброза и да се подобри в далечен план гълтателната функция. Адекватният контрол може в значителна степен да облекчи усилията при преглъщане. Базовите грижи за устната кухина намаляват честотата и силата на ЛХЛ-свързания мукозит и свързаната с него болка. Лечението на болезнения мукозит може да се повлияе добре от прилагане както на локални, така и от системни лекарства. За оптимален контрол на болката почти винаги се налага прилагане на програма, базирана на лечение с опиоидни аналгетици. За да се подобри комплайънса на болните към назначеното опиоидно лечение, трябва още със започването му да се предприемат активни мерки за профилактика и агресивно лечение на нежеланите странични ефекти от него.

Локално лечение. Медикаменти, които създават защитен слой върху лигавицата, могат да намалят значително нейната чувствителност и индиректно да намалят изпитваната от пациента болка. Топикалната анестезия с *lidocaine* 2%, приложен самостоятелно или в комбинация като микстура с вода за уста, може да има краткотраен ефект (15-30 минути). Топикално приложението под формата на вода за уста *morphine* ефективно облекчава болката с продължителен ефект от 4 до 6 часа и е възможно да бъде по-ефективен при облекчаване на мукозитната болка от *lidocaine*, приложен локално. Топикално прилагане на фентанилови близалки за контрол на болката при мукозит е неефективно и следва да се избягва. Прилагането на *capsaicine* топикално може да десенсибилизира пациентите преди началото на мукозита, но като цяло е трудно толериран от болните и затова не намира приложение в клиничната практика. Независимо, че водата за уста, съдържаща *doxepin* 0.5% (трицикличен антидепресант), доказано намалява силата на болката за период от 4 и повече часа, приложението ѝ е ограничено поради липса на потвърждаващи клинични проучвания. По настоящем лечението на предизвиканата от мукозит болка включва прилагане на локални анестетици и системни аналгетици. Системното приложение на опиоиди може да бъде компрометирано от добре познатите странични ефекти – гадене, повръщане, замъглено съзнание, запек, седирание и развитие на толеранс. Болният трябва да бъде разпитван основно и редовно за развитието на нежелани странични реакции, които трябва да бъдат очаквани и активно профилактирани от момента на започване на системното приложение на опиоиди.¹³ Основните клинични изследвания позволяват да се предположи, че аналгетичния ефект на екзогенни опиоиди, приложени като вода за уста, е особено важно за болни с болезнени възпалителни състояния и може да бъде ефективно и безопасно лечение, което облекчава болката и намалява продължителността на функционалните наруше-

ния и нежеланите странични реакции. Аналгетичните свойства на *morphine*, приложен локално при болни с мукозитна болка, изисква по-нататъшно изучаване с цел по-точно определяне на дозата, както и на възможно наличие на лекарството в кръвта.^{14, 15}

Пробивната болка представлява преходно изостряне на болката, което настъпва на фона на иначе добре контролирана с редовен прием на опиоиди базова болка. Честотата на пробивната болка при болни с ТГШ е 48% със среден брой от 3.85 епизода дневно, като почти половината от епизодите са с постепенно начало и непоносима интензивност.¹⁶ От пробивната болка преобладават случаи на инцидентна болка (50%), последвани от спонтанна болка (25%) и при около 20% се касае за „болка в края на дозата“. При 5% болката е смесена или причината за появата ѝ е неопределена. В най-голям брой случаи епизодите на пробивна болка са свързани с определен провокиращ болката фактор – предвидим, като преглъщане, или друг конкретен и предсказуем отключващ фактор – инцидентно провокирана пробивна болка.^{17, 18} Неконтролираната болка може да доведе до намаляване на гълтателното усилие, ето защо адекватното прилагане на аналгетици с цел поддържането на способността за преглъщане и редовно извършвани гълтателни упражнения спомагат за намаляване на риска от аспирация и ранно възстановяване на оралното хранене.⁴ Оптималният контрол на пробивна болка може да ограничи дозата на базовите аналгетици. Смята се, че най-ефективен начин е трансмукозалният интраназален път на приемане. В действителност при тези болни оралното трансмукозално прилагане може да бъде затруднено в максимална степен поради жилава и гъста слюнка, ксеростомия и орални улцерации. Използван за контрол на пробивната болка при други онкологични болести, назалният спрей на *fentanyl* (ФНС) е доказал своята ефективност, добра поносимост и по-бърз аналгетичен ефект от *morphine* с бързо действие.^{19, 20} За съжаление в повечето от проведените проучвания,

с изключение на проучването на *Bossi et al.*, не е изследвана способността на ГНС да предпазва или да намалява интензивността на пристъпите на пробивна болка при болни с ТГШ, както и да бъде изследвана неговата способност да повлиява одиофагията (болезнено преглъщане).²¹

Системни лекарства. СЗО препоръчва при лечение на онкологичната болка избора на аналгетик да се извършва на базата на интензивност и вид на изпитвана болка. Болните с ТГШ често изпитват проблеми с гълтане, било след проведено оперативно лечение, по време на провеждането и/или след ЛЛ. При тези обстоятелства ефективен контрол се постига с прилагането на опиоиди парентерално (венозно или подкожно) или използването на трансдермални опиоиди (*fentanyl*, *buprenorphine*). Ефективният режими за контрол на болката трябва да включва както фиксирана доза, прилагана редовно (по часовник), така и т.нар. спасителна доза от бързо действащ опиоид, която да се прилага при лечение на пристъпи на пробивна болка. Одиофагията трябва да се гълкува като пристъп на пробивна болка и да бъде подходящо лекувана със спасителни дози аналгетици. Превантивното приемане на спасителна доза бързодействащ опиоиден аналгетик половин час преди хранене намалява силата на болката и позволява да се запази глътателната функция и приема на храната през устата максимално дълго. Интраназалният, трансмукозен път на прилагане на *fentanyl* е удачен и ефективен път за контролиране на пристъпите на пробивна болка.

Мукозитът много често се асоциира с развитието на невропатична болка. Тя продължава да бъде трудна за контрол и лечението ѝ често е неуспешно, дори и с прилагане на високи дози *gabapentin*, за които има данни, че намаляват нуждата от опиоидни аналгетици. Болните, които се оплакват от мускулноскелетни болки в челюст, врат и рамене (като последица от тумора или в резултат на проведено лечение) трябва да бъдат обект

на ортопедично лечение, физиотерапия, а при наличие на лимфедем – на специфични противооточна терапия. Болните с мускулна и скелетна болка се повлияват добре от добавяне на НСПВС (прилагани системно и локално), спазмолитици, а при наличие на спазъм – от периферни мускулни релаксанти. Нови изследвания показват, че болни с ТГШ развиват както ноцицептивна, така и невропатична болка през време на курса на провеждане на ЛЛ, което показва необходимост да се лекуват и двата вида болка.^{22, 23} Контрол на невропатична болка се постига с прилагането на опиоидни аналгетици, било самостоятелно или в комбинация с адювантни аналгетици.²⁴ Въпреки че опиоидите са основни при лечение на онкологична болка, тяхната употреба понякога се ограничава не само поради нежелани странични ефекти, но и поради слаба чувствителност на невропатичната болка към самостоятелно лечение с тях.^{25, 26} Адювантните аналгетици като *amitriptyline* и *gabapentin* са широко и успешно използвани при лечението на различни видове невропатична болка. Данните за тяхната ефективност при ТГШ и невропатична болка обаче са недостатъчни. Доказано е, че комбинирането на опиоидни аналгетици с *gabapentin* имат синергичен ефект, който е в резултат на намаляване на свръхвъзбудимостта на невроните и засилване на потискането на ноцицепцията. При онкологични пациенти комбинацията повишава аналгетичния ефект на опиоидите и по-добре облекчава невропатичната болка, отколкото се постига само с ескалиране на дозата на опиоида. Освен това има и положителен ефект върху ежедневната активност, настроението, съня и КнЖ.²⁷ Комбинацията от опиоиден аналгетик плюс *gabapentin* или *pregabalin* има потенциал да се превърне в първа линия на аналгетичното лечение, като предполага по-добро облекчаване на болката и постигане на по-добри резултати при прилагани по-ниски дози на опиоида и свързаното с това понижаване на риска от развитие на нежелани странични реакции.^{28, 29}

Препоръки след приключване на лечение. Болни, лекувани с агресивни мултимодални режими, могат да развият състояния на централна болка, което се характеризира със следната картина: разпространена, но не анатомично ориентирана болка, която продължава повече от времето, необходимо за оздравяване, с постоянна и нестихваща интензивност и която се асоциира с по-високи нива на инвалидизация. Болните с нарушена функция на челюст, шия и рамене, предизвикани от онкологична болест или

от провеждано лечение, лимфедем и фиброза, могат да се оплакват от остра и продължителна мускулноскелетна болка. При намаляване на силата на болката дозата на опиоидите трябва да бъдат постепенно редуцирани до пълно спиране заедно с отшумяване на болката. Трябва да се има предвид, че определена немалка група болни могат да изискват продължително приемане на опиоидни аналгетици поради персистираща спонтанна или провокирана мускулна болка.^{30,31}

В

- За оценка на болка се препоръчва използване на цифрова скала (NRS), визуално-аналогова скала (VAS), или вербално описателна скала (VRS) за редовно измерване на силата на постоянната (базовата), пробивната болка и болката при преглъщане.
- Препорачва се провеждане на редовна оценка на болка и прилагане на персонализирана терапия, съобразена с интензивността на болката и способността на болния да я толерира.
- За локален контрол на болка при орален мукозит се препоръчва топикална анестезия с *lidocaine* 2% (микстура с вода за уста) или *morphine* (вода за уста).
- За локален контрол на пробивна болка се препоръчва назален спрей с *fentanyl*.
- При контрол на болка при пациенти с тумори на глава и шия се препоръчва приложение на опиоидни аналгетици, а при нужда – комбинирането им с адюванти (*amitriptyline*, *gabapentin*, *pregabalin*).
- При мускулноскелетни болки в челюст, врат и рамене се препоръчва обсъждане за ортопедично лечение, физиотерапия, противооточна терапия (при лимфедем), нестероидни противовъзпалителни средства (системно или локално) или централни мускулни релаксанти.



- *За оптимален контрол на болка при пациенти с тумори на глава и шия се налага прилагане на програма, основана на системно лечение с опиоидни аналгетици. За да се подобри толерансът на болните към назначеното опиоидно лечение, трябва още със започването му да се предприемат активни мерки за профилактика и агресивно лечение на нежелани странични ефекти.*



■ При пациенти с тумори на глава и шия оценката, профилактиката и лечението на болката с локални и системни аналгетици, приложени съгласно правилата на СЗО, води до повишен толеранс към провежданото противотуморно лечение, поддържане на оралното хранене и гълтателния рефлекс, по-бързо възстановяване, подобро качество на живот и повишена преживяемост.

ЛИТЕРАТУРА

- Mirabile A, Airoidi M, Ripamonti C, et al. Pain management in head and neck cancer patients undergoing chemo-radiotherapy: Clinical practical recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd 2016; 99: 100-106.
- Pignon JP, Maitre A le, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92 (1): 4-14
- Binczak M, Navez M, Perrichon C, et al. Management of somatic pain induced by head-and-neck cancer treatment: Definition and assessment. Guidelines of the French Oto-Rhino-Laryngology-Head and Neck Surgery Society (SFORL). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2014; 131 (4): 243-247
- Bese NS, Hendry J, Jeremic B. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007; 654-661
- James ND, Williams M V, Summers ET, et al. The management of interruptions to radiotherapy in head and neck cancer: An audit of the effectiveness of national guidelines. *Clin Oncol* 2008; 20 (8): 599-605
- Trotter PB, Norton LA, Loo AS, et al. Pharmacological and other interventions for head and neck cancer pain: a systematic review. *J Oral Maxillofac Res* Available at: www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3886097&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
- Rodríguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Robles-García M, et al. Cancer treatment-induced oral mucositis: A critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41 (2): 225-238
- Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: A challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: Part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head and Neck* 2003; 1057-1070
- Alterio D, Jereczek-Fossa BA, Fiore MR, et al. Cancer treatment-induced oral mucositis. *Anticancer Research* 2007; 1105-1125
- Loblaw DA, Prestrud AA, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: Formal systematic review-based consensus methodology. *J Clin Oncol* 2012; 30 (25): 3136-3140
- Rose-Ped AM, Bellm L a, Epstein JB, Trotti A, Gwede C, Fuchs HJ. Complications of radiation therapy for head and neck cancers. The patient's perspective. *Cancer Nurs* 2002; 25 (6): 461-467
- Wong PC, Dodd MJ, Miaskowski C, et al. Mucositis pain induced by radiation therapy: prevalence, severity, and use of self-care behaviors. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32 (1): 27-37
- Caraceni. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: Evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-68
- Wayne-Bossert P, Escher M, de Vautibault CG, et al. Effect of topical morphine (mouthwash) on oral pain due to chemotherapy- and/or radiotherapy-induced mucositis: a randomized double-blinded study. *J Palliat Med* 2010; 13 (2): 125-128.
- Nielsen BN, Aagaard G, Henneberg SW, et al. Topical morphine for oral mucositis in children: Dose finding and absorption. *J Pain Symptom Manage* 2012; 44 (1): 117-123

16. Bhatnagar S, Upadhyay S, Mishra S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in patients with head and neck cancer: a cross-sectional study. *J Palliat Med* 2010; 13 (3): 291-295
17. Caraceni A, Bertetto O, Labianca R, et al. Episodic (breakthrough) pain prevalence in a population of cancer pain patients. Comparison of clinical diagnoses with the QUDEI--Italian questionnaire for intense episodic pain. *J Pain Symptom Manage*; 2012; 43 (5): 833-841.
18. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273-281
19. Radbruch L, Torres LM, Ellershaw JE, et al. Long-term tolerability, efficacy and acceptability of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain. *Support Care Cancer* 2012; 20 (3): 565-573
20. Taylor D, Galan V, Weinstein SM, et al. Fentanyl pectin nasal spray in breakthrough cancer pain. *J Support Oncol* 2015; 8 (4): 184-190
21. Bossi P, Locati L, Bergamini C, et al. Fentanyl pectin nasal spray as treatment for incident predictable breakthrough pain (BTP) in oral mucositis induced by chemoradiotherapy in head and neck cancer. *Oral Oncol* 2014; 50 (9): 884-887
22. Treister N, Sonis S. Mucositis: biology and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 15 (2): 123-129
23. Epstein J, Wilkie D, Fischer D, et al. Neuropathic and nociceptive pain in head and neck cancer patients receiving radiation therapy. *Head Neck Oncol* 2009; 1 (1): 26
24. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F. Management of cancer pain: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7)
25. Mitra R, Jones S. Adjuvant analgesics in cancer pain: A review. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine* 2012; 70-79
26. Smith HS. Opioids and neuropathic pain. *Pain Physician* 2012; 15 (3 Suppl): ES 93-110.
27. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, Gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352 (13): 1324-1334.
28. Keskinbora K, Pekel AF, Aydinli I. Gabapentin and an Opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: A randomized open trial. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34 (2): 183-189
29. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (3 Suppl): S3-14
30. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003; 66 (3): 253-262
31. Russo G, Haddad R, Posner M, Machtay M. Radiation treatment breaks and ulcerative mucositis in head and neck cancer. *Oncologist* 2008; 13 (8): 886-898

10 | Последващо наблюдение

10.1. АЛГОРИТЪМ ЗА ПОСЛЕДВАЩО НАБЛЮДЕНИЕ ПРИ ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

Захари Захариев, Росица Кръстева

Програмата за проследяване при пациенти с епителни тумори на глава и шия (ТГШ) е от решаващо значение за откриването на локални рецидиви и втори първични тумори, както и за лечение на токсичност, предизвикана от терапия. Изборът на подходяща честота на пациентски визити и образни изследвания може да бъде много сложен. Подробностите за избор на период за наблюдение и вид на диагностичната процедура все още не са добре дефинирани. Въпреки че прогнозата при ТГШ зависи от мястото на първичния тумор, оценката след лечението е обща за цялата област. Създаването на програма за проследяване е сравнително нова област на изследване.^{1,2} От друга страна, клиничният статус на пациента има все по-голямо значение при проследяване след лечение. Оптималната форма на наблюдение е неясна и липсват данни за цеността на ефективност.³ Въпреки протокола за график на визити и методи, те се различават при различните лекари, но обща цел е навременно откриване и лечение на рецидиви и на втори първични тумори. Днес проследяването трябва да се извършва от мултидисциплинарен екип с експертни познания в лечение и предотвратяване на токсичност, причинена от лечение. Настоящите методи за проследяване включват пълен клиничен преглед на глава и шия и образни методи.

Начини за проследяване. Неуспехът на лечението при ТГШ след хирургия и/или лъчехимиолечение (ЛХЛ) се свързва преди всичко с локални рецидиви. Затова наблюдението след лечение трябва да се концентрира върху откриване на рецидив на тумора на ранен етап с цел осигуряване на спасително лечение.^{4,5}

Рецидив. Рецидивът се определя като повторна поява на болестта след лечение и след шестмесечен период на пълна регресия.⁶ При ТГШ данните за локални рецидиви варират от < 10% до около 50% според първична локализация и стадий.⁷⁻¹⁰ Програмите за наблюдение се основават на предположение, че ранното откриване на рецидив е свързано с повишена преживяемост, но ползата за преживяемостта, свързана с рутинно наблюдение, не е доказана в литературата. Повечето проучвания заключават, че редовното проследяване не влияе на преживяемостта.^{8,9,11-13} Само един ретроспективен анализ⁹ съобщава за по-добра преживяемост при откриване на рецидив с физически преглед в сравнение с откриването му от пациент (58 месеца срещу 32 месеца, $p < 0.05$). Проведен е ретроспективен анализ на 223 пациенти с напреднали ТГШ, при което при ранно откриване на локален рецидив от лекаря, не се демонстрира никакво подобрене на преживяемостта. Тъй като повечето рецидиви се съобщават от пациентите, от първостепенно значение е те да бъдат обучени да разпознават симптоми или признаци. Повишена локална болка, появяване на нова “бучка” в гърлото, необяснима загуба на тегло или по-голяма трудност при преглъщане предполагат рецидив. Повечето рецидиви се появяват в рамките на 18 месеца, но късни рецидиви може да се появят след 5 години, особено при първични ларингеални тумори.⁷

Втори първичен тумор. При пациенти с предишни злокачествени болести има висока степен на риск (10-20%) от развитие на втори първичен карцином (бял дроб или горен дихателен или храносмилателен тракт) поради същите рискови фактори – хроничен прием на никотин и алкохол. Въпреки че това доказателство е добре документирано в литературата, влиянието на ранното им откриване върху преживяемостта не е ясно.¹⁵⁻¹⁷

Таблица 1. Насоки за интервали на проследяване при карциноми на глава и шия.

	Клиничен преглед	NCCN	Образна диагностика	Клиничен преглед	AIRO	Образна диагностика	BAHNO Клиничен преглед	Образна диагностика
Година 1	Всеки 1-3 мес.		В рамките на 6 мес.	Всеки 1-2 мес.		Всеки 6 мес.	Всеки 4-6 сед.	До 3 мес.
Година 2	Всеки 3-6 мес.		-	Всеки 2-3 мес.		Всеки 6 мес.	Всеки 4-6 сед.	-
Година 3	Всеки 4-8 мес.		-	Всеки 4-6 мес.		- ^o	Всеки 3 мес.	-
Година 4	Всеки 4-8 мес.		-	Всеки 4-6 мес.		- ^o	Всеки 6 мес.	-
Година 5	Всеки 4-8 мес.		-	Всеки 4-6 мес.		-	Всеки 6 мес.	-
≥ 5 година	Всеки 12 мес.		-	Всеки 6-12 мес.		-	Всеки 12 мес.	-

NCCN: National Comprehensive Cancer Network; AIRO: Associazione Italiana Radioterapia Oncologica; BAHNO: British Association of Head and Neck Oncologists

Протоколи за наблюдение. В момента има няколко престижни ръководства, но не са налице достатъчно доказателства, за да се препоръча който и да е от тях (Табл. 1).

Протокол на National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Насоките препоръчват пълен клиничен преглед, включително фиброоптичен, на всеки 1 до 3 месеца за първа година, на всеки 2 до 6 месеца за втора година, на всеки 4 до 8 месеца за трета до пета година, а след това – веднъж на всяка година. Образна диагностика се препоръчва в рамките на 6 месеца от ЛЛ/ЛХЛ за стадии Т3-4 или N2-3 при карциноми на орофаринкс, хипофаринкс, глотисен и надглотисен ларинкс и назофаринкс. Според това ръководство е безопасно и разумно да се извърши по-нататъшно образно изследване на базата на симптоми или признаци. Пациенти с анамнеза за тютюнопушене трябва да бъдат наблюдавани с образна диагностика на гръден кош.¹⁸

Протокол на European Society for Medical Oncology (ESMO). Клинични и образни изследвания трябва да бъдат включени за оценка на отговора на лечението, но времето не е уточнено. Възможно е да се направи извод, че образните изследвания трябва да се извършват в случай на клинично съмнение за рецидив. Препоръчва се образно изследване след лечение на първичен ТГШ.¹⁹

Протокол на Associazione Italiana Radioterapia Oncologica. Препоръчва се ендоскопско изследване на всеки 1-2 месеца за първа година, на всеки 2-3 месеца за втора година, на всеки 4-6 месеца от трета до пета година, а след това – веднъж годишно. Въз основа на локализацията на първичния тумор е показана компютър-томография (КТ) или магнитнорезонансна томография (МРТ) на всеки 6 месеца в продължение на 2 години (в

продължение на 4 години при назофаринкс) и след това – ако има симптоми. В случай на несигурна диагноза се препоръчва позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ).²⁰

Протокол на British Association of Head and Neck Oncologists. Посещения за проследяване се препоръчват на всеки 4-6 седмици през първа и втора година след лечение, на всеки 3 месеца за трета година, на всеки 6 месеца за четвърта-пета години, а след това – веднъж годишно. Образна диагностика се препоръчва 3 месеца след приключване на лечение.²¹

Обща клинична и образна оценка. След лечение е необходимо да се откриват промени в тъкани както в клиничен, така и в диагностичен аспект. По време на проследяване основна трудност е да се направи разлика между локален рецидив и токсичност на лечение в резултат на тъканни изменения, предизвикани от хирургия, ХТ или ЛЛ.

Клиничен преглед. Локалният контролен клиничен преглед е евтин метод за проследяване на пациенти след лечение. Той е от първостепенно значение след завършване на лечение, дори и ако е затруднен от реакции върху лигавици. Поради анатомични промени, като фиброза и лимфен оток (особено при палпация), откриването на рецидиви може да бъде затруднено. От друга страна, тези промени, както и такива, причинени от реконструкция и васкуляризиран белег, могат да предопределят високи фалшиво положителни резултати при образни изследвания.²² Хипотетично мукозният рецидив може да бъде пропуснат въз основа на информация, получена при рутинна образна диагностика от проследяване. Затова трябва да бъде извършен щателен преглед с огледало и фиброоптична назофарингоскопия.

Оценка с образна диагностика. Методите на КТ, МРТ и ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ днес се считат за стандарт при оценка на отговор на лечение при ТГШ. Изборът на метод зависи от клиничната практика. Като цяло, изследването при проследяване трябва да е същото като при оценка преди лечение.²³ Техниката на КТ се използва, за да се оцени отговорът след лечение, но използването ѝ без контраст не е оптималното изследване за тази област, тъй като тумор, лимфоидна тъкан и мускули имат еднаква плътност.²⁴ Методът на МРТ има предимство пред КТ с това, че осигурява по-добро диференциране на меки тъкани; препоръчва се при карциноми на назофаринкс, основа на език, синоназални карциноми или карциноми в основата на черепа.²⁵ Поради ограничената точност на двата метода, особено при оценка на лимфни възли, се използват нови функционални образни технологии. Дифузно претеглената образна техника (DWI-MR) е вариант на МРТ, предложена като неинвазивен биомаркер за предсказване на туморен отговор.^{5,26} Диагностичната точност на ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ след операция или химиотерапия/лъчетерапия е тествана за откриването на рецидиви; независимо от вида на лечението литературните данни посочват по-висока точност, отколкото при КТ и/или МРТ ($p = 0.03$).²⁷ Ролята на ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ е особено добре изследвана при наблюдения след ЛЛ и оттам са и ограниченията в точността поради възпаление, индуцирано от лечение.²⁸ След дефинитивно ЛХЛ наличието на остатъчна КТ-формация в областта на шия, отрицателна на ПЕТ/КТ, се свързва с липса на лимфна прогресия.²⁹ Методът на FDG ПЕТ/КТ трябва да бъде също от полза при разграничаване на некроза на тъкани от рецидив на тумор.³⁰ Като се има предвид, че натрупването на ¹⁸F-FDG може да се наблюдава в нормални тъкани (лимфоидна тъкан, гласни връзки, шийни мускули), потенциалната роля на други радиоактивни изотопи също е тествана. Изглежда от най-обещаващите е ¹⁸F-флуоротимидин за синтез на ДНК (¹⁸F-FLT) поради висока спе-

цифичност, но неговата полза в момента не е категорична.³¹ За да се намалят фалшиво положителните резултати, ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ трябва да се извършва 10-12 седмици след края на лечението; тази времева точка също се смята за оптимален баланс между оценка на клиничен отговор и хирургическо лечение, ако е необходимо.²⁹

В заключение, не съществува единен консенсус за оптимално проследяване след лечение на пациенти с ТГШ. Целта е да се приеме рационална програма за проследяване,

която успокоява пациентите, понижава техния дискомфорт, спестява време и намалява разходите. На всички пациенти трябва да бъде направена назофангоскопия и образно изследване след лечение. Изследване с КТ, МРТ или ПЕТ/КТ на редовни и чести интервали няма предимство при подобряването на локалният контрол на пациентите. Необходими са проспективни проучвания. Целта ще бъде да се избегне прекалена агресивност по отношение на образни изследвания, като същевременно се гарантира достатъчно решителност при наличие на суспектни признаци.

С

- За последващо проследяване на епителни тумори на глава и шия се препоръчва провеждане на клиничен преглед и образни изследвания на редовни интервали, регламентирани в протоколи на лечебното заведение.
- При тумори на глава и шия се препоръчва последващо проследяването от мултидисциплинарен екип с експертни познания в лечение и предотвратяване на токсичност, причинена от лечение.



- *Не съществува единна препоръка за оптимално проследяване на епителни тумори на глава и шия след лечение.*
- *Трябва да се обсъжда клинично проследяване в рамките на 1-3 месеца и образна диагностика в рамките на 6 месеца.*
- *Методите на проследяване трябва да са едни и същи, за да има съпоставимост.*
- *Препоръчва се след лъчелечение в областта на глава и шия да се проследяват през 6-12 месеца определени ендокринологични параметри, като TSH, а след лъчелечение на назофаринкс – пролактин, АСТН, фоликулостимулиращ хормон и лутеинизиращ хормон.*
- *При необходимост от екстракция на зъб пациентът трябва да се насочи към специалист по орална хирургия.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Pignon J-P, A. L. Ma`itre, E. Maillard, and J. Bourhis. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiotherapy and Oncology* 2009; 92 (1): 4-14
2. Lefebvre JL. Surgery for laryngopharyngeal SCC in the era of organ preservation. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* 2009; 2 (4): 159-163
3. Kazi R, K. Manikanthan, K. A. Pathak, and R. C. Dwivedi. Head and neck squamous cell cancers: need for an organised time-bound surveillance plan. *European Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2010; 267 (12): 1969-1971
4. Yom SS, M. Machtay, MA Biel, et al. Survival impact of planned restaging and early surgical salvage following definitive chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinomas of the oropharynx and hypopharynx. *The American Journal of Clinical Oncology* 2005; 28 (4): 385-392
5. Vandecaveye V, F. De Keyzer, S. Nuyts, et al. Detection of head and neck squamous cell carcinoma with diffusion weighted MRI after (chemo)radiotherapy: correlation between radiologic and histopathologic findings. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2007; 67 (4): 960-971
6. Lok BH, J. Setton, F. Ho, et al. Nasopharynx. In: Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, E. C. Halperin, L. W. Brady, C. A. Perez, and D. E. Wazer, Eds., chapter 41, pp. 730-759, Lippincott Williams & Wilkins, 6th edition, 2013
7. Lester SE and R. G. Wight. When will i see you again? using local recurrence data to develop a regimen for routine surveillance in post-treatment head and neck cancer patients. *Clinical Otolaryngology* 2009; 34 (6): 546-551
8. Cooney TR and M. G. Poulsen. Is routine follow-up useful after combined-modality therapy for advanced head and neck cancer? *Archives of Otolaryngology-Head Neck Surg* 1999; 125 (4): 379-382
9. de Visscher AVM and J. J. Manni. Routine long-term follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral cavity: does it make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120 (9): 934-939
10. Merckx MAW, J. J. M. Van Gulick, H. A. M. Marres, et al. Effectiveness of routine follow-up of patients treated for T1-2N0 oral squamous cell carcinomas of the floor of mouth and tongue. *Head and Neck* 2006; 28 (1): 1-7
11. Saussez S, C. Dekeyser, M. P. Thill, and G. Chantrain. Importance of clinical and radiological follow-up in head and neck cancers. *B-ENT* 2007; 3 (4): 179-184
12. Grau JJ, A. Cuchi, J. Traserra, et al. Follow-up study in head and neck cancer: cure rate according to tumor location and stage. *Oncology* 1997; 54 (1): 38-42
13. Ritoe SC, P. F. M. Krabbe, J. H. A. M. Kaanders, et al. Value of routine follow-up for patients cured of laryngeal carcinoma. *Cancer* 2004; 101 (6): 1382-1389
14. Flynn CJ, N. Khaouam, S. Gardner, et al. The value of periodic follow-up in the detection of recurrences after radical treatment in locally advanced head and neck cancer. *Clinical Oncology* 2010; 22 (10): 868-873
15. Atienza JAS and C. A. Dasanu. Incidence of second primary malignancies in patients with treated head and neck cancer: a comprehensive review of literature," *Current Medical Research and Opinion* 2012; 28 (12): 1899-1909
16. Ritoe SC, P. F. M. Krabbe, M. M. G. Jansen, et al. Screening for second primary lung cancer after treatment of laryngeal cancer. *Laryngoscope* 2002; 112 (11): 2002-2008
17. Nandy N and C. A. Dasanu. Incidence of second primary malignancies in patients with esophageal cancer: a comprehensive review. *Current Medical Research and Opinion* 2013; 29 (9): 1055-1065
18. National Comprehensive Cancer Network, *Guidelines Head and Neck Version 2*, 2014. Available at: www.nccn.org/

19. Gre'goire V, J.-L. Lefebvre, L. Licitra, and E. Felip. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v184–v186
20. AIOCC-AIRO-AIOM: Tumori della testa e collo: Algoritmi Diagnostico-Terapeutici AIOCC-AIRO-AIOM-Versione 2, 2012. Available at: www.radioterapiaitalia.it/
21. British Association of Head and Neck Oncologists. Practice care guidance for clinicians participating in the management of head and neck cancer patients in the UK. Drawn up by a Consensus Group of Practising Clinicians. *European Journal of Surgical Oncology* 2001; 27 (Suppl. A): S1-S17
22. Sullivan BP, K. A. Parks, N. R. Dean, et al. Utility of CT surveillance for primary site recurrence of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head and Neck* 2011; 33 (11): 1547-1550
23. Schlumpf MF and S. Haerle. The current role of imaging in head and neck cancer: a clinician's perspective. *Swiss Medical Weekly* 2014; 144: w14015
24. Liauw SL, A. A. Mancuso, R. J. Amdur, et al. Postradiotherapy neck dissection for lymph node-positive head and neck cancer: the use of computed tomography to manage the neck. *J Clin Oncol* 2006; 24 (9): 1421-1427
25. Hermans R. Posttreatment imaging in head and neck cancer. *European Journal of Radiology* 2008; 66 (3): 501-511
26. Musio D, F. De Felice, A. L. Magnante, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance application in response prediction before, during, and after neoadjuvant radiochemotherapy in primary rectal cancer carcinoma. *BioMed Research International* 2013; Article ID 740195, 5 pages
27. Anzai, Y, W. R. Carroll, D. J. Quint, et al. Recurrence of head and neck cancer after surgery or irradiation: prospective comparison of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose PET and MR imaging diagnoses. *Radiology* 1996; 200 (1): 135–141
28. Scho'der H, M. Fury, N. Lee, and D. Kraus. PET monitoring of therapy response in head and neck squamous cell carcinoma. *J Nucl Med* 2009; 50 (Suppl. 1): 74S-88S
29. Porceddu SV, D. I. Pryor, E. Burmeister, et al. Results of a prospective study of positron emission tomography-directed management of residual nodal abnormalities in node-positive head and neck cancer after definitive radiotherapy with or without systemic therapy *Head and Neck* 2011; 33 (12): 1675-1682
30. McGuirt WF. Laryngeal radionecrosis versus recurrent cancer. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1997; 30 (2): 243-250
31. Gre'goire V and A. Chiti. Molecular imaging in radiotherapy planning for head and neck tumors. *J Nucl Med* 2011; 52 (3): 331-334

10.2. КАЧЕСТВЕНИ КРИТЕРИИ ЗА ЕКСПЕРТЕН ЦЕНТЪР ЗА ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

Надя Димитрова

Насочването на пациенти с тумори на глава и шия (ТГШ) за диагностика, лечение и проследяване в експертен център се счита като най-оптимална стратегия за ефективен подход при тях.¹⁻⁵ Качествените критерии за експертен център за ТГШ са разработени през 2014 г. от Европейския проект RARECARENet⁶, една от целите на който е да предостави цялостна информация за редки злокачествени болести в Европа⁷, включително за мрежите от референтни центрове за диагностиката и лечението им. Индикатори-

те за оценка на качествените критерии са подбрани от наличната литература и по този начин до голяма степен са основани на доказателства.⁸ Освен това, те са съобразени с опита както на европейско ниво^{9,10}, така и на ниво отделни държави – Холандия, Обединено кралство, Франция, Германия; валидирани са в проучване с висока резолюция (high resolution study) сред популационни ракови регистри и са приети с консенсус от европейски експерти¹¹⁻¹⁵. Критериите за експертен център за глава и шия са 9 – 7 специфични и 2 общи за всички редки злокачествени болести.¹⁶ Всеки специфичен критерий е представен със своето определение и индикатор за оценката му (числител и знаменател за изчисляването му) в таблицата по-долу.

Специфични критерии за експертен център за тумори на глава и шия	
Индикатор 1	Време до започване на лечение
Критерий за експертен център	Експертният център не трябва да допуска каквото и да е отлагане на лечение, което може да повлияе прогресията на болестта и крайния резултат
Определение	Време от дата на заболяване (окончателна морфологична диагноза) до начало на лечение (хирургично или лъчелечение)
Числител	Брой пациенти, чието лечение е започнало до или след 30 дни от датата на заболяване (дата на патологичен доклад)
Знаменател	Всички пациенти, които са провели лечение (лъчелечение или хирургично), със или без неoadювантна химиотерапия
Индикатор 2	Време до започване на следоперативно лъчелечение или лъчехимиолечение
Критерий за експертен център	Експертният център не трябва да допуска каквото и да е отлагане на лечение, което може да повлияе прогресията на болестта и крайния резултат

Определение	Време от дата на хирургично лечение до дата на започване на следоперативно лъчелечение или следоперативно лъчехимиолечение (при пациенти без рецидив между лъчелечение и следоперативно лъчехимиолечение). <i>Забележка: Обикновено следоперативното лечение трябва да започне до 42 дни след операцията; ако са минали повече от 3 месеца трябва да се обърне внимание дали лечението не е по повод на рецидив</i>
Числител	Брой пациенти с лъчелечение или лъчехимиолечение, започнато до 6 седмици след операция
Знаменател	Всички пациенти, провели лечение след операция
Индикатор 3	Стадий при диагностициране
Критерий за експертен център	Това е индикатор за ранна диагностика и описва стадийното разпределение на пациентите; всички пациенти на експертния център трябва да имат TNM-стадиране и не трябва да има такива с неизвестен стадий
Определение	Относителен дял на пациентите с ранен, напреднал или неизвестен стадий при диагностициране
Числител	Брой пациенти с ранен, напреднал или неизвестен стадий при диагностициране
Знаменател	Всички пациенти
Индикатор 4	Лечение на пациенти с тумори на глава и шия в ранен стадий (I и II) според препоръките на EHNS-ESMO-ESTRO за плоскоклетъчен карцином на глава и шия⁸
Критерий за експертен център	Експертният център трябва да предостави най-подходящо лечение според стадия на болестта; съвременното лъчелечение трябва да включва 3D-конформално или IMRT (модулирано по интензитет лъчелечение); всички видове хирургично лечение трябва да са достъпни, като се очаква експертният център да предложи най-щадящите, където е уместно
Определение	Относителен дял на пациентите в ранен стадий (I и II), насочени за хирургично или лъчелечение (перкутанно, брахитерапия, IMRT)
Числител	Брой пациенти в ранен стадий (I и II), провели хирургично или лъчелечение (перкутанно, брахитерапия, IMRT)

Знаменател	Всички пациенти в ранен стадий (I и II)
Индикатор 5	Лечение на пациенти с тумори на глава и шия с напреднал локален процес (стадии III и IV) според препоръките на EHNS-ESMO-ESTRO за плоскоклетъчен карцином на глава и шия⁸
Критерий за експертен център	Експертният център трябва да предостави най-подходящо лечение според стадия на болестта; съвременното лъчелечение трябва да включва 3D-конформално или IMRT (модулирано по интензитета лъчелечение); всички видове хирургично лечение трябва да са достъпни, като се очаква експертният център да предложи най-щадящите, където е уместно
Определение	Относителен дял на пациентите с напреднал локален процес (стадии III и IV), насочени за оперативно лечение (включително реконструктивна хирургия) плюс следоперативно лъчелечение или следоперативно лъчехимиолечение
Числител	Брой пациенти с напреднал локален процес (стадии III и IV), провели оперативно лечение (включително реконструктивна хирургия) плюс следоперативно лъчелечение или следоперативно лъчехимиолечение
Знаменател	Всички пациенти с напреднал локален процес (стадии III и IV)
Индикатор 6	Пълна резекция на тумора
Критерий за експертен център	Чисти резекционни линии са съществен елемент от хирургичната стратегия за намаляване на риска от локален рецидив; позитивни резекционни линии увеличават риска от локален рецидив и са индикация за следоперативно (адювантно) лечение
Определение	Относителен дял на пациенти с пълна туморна резекция (след оперативно лечение) с хистологична верификация на чисти резекционни линии
Числител	Брой пациенти с пълна туморна резекция (след оперативно лечение) с хистологична верификация на чисти резекционни линии, документирано в патологоанатомичния доклад
Знаменател	Всички пациенти, провели хирургично лечение

Индикатор 7	Качество на патоанатомичния доклад след хирургично лечение
Критерий за експертен център	Патоанатомичните доклади след хирургична резекция трябва да включват цялата важна информация, необходима за адекватно лечение
Определение	Относителен дял на патоанатомични доклади след хирургична резекция, съдържащи пълен набор от данни – локализация и латералност на карцинома, максимален диаметър на тумор, максимална дълбочина на инвазия, хистологичен вид на карцинома, степен на диференциация (грейдинг), модел на инвазия и доказателство за инфекция с HPV за орофарингеален карцином (като прогностична стойност)
Числител	Брой патоанатомични доклади след хирургична резекция, които съдържат описание на пълния набор от данни
Знаменател	Всички пациенти, провели хирургично лечение
Общи критерии за експертен център за редки злокачествени болести, включително на глава и шия	
Индикатор 8	Експертният център трябва да разполага с официално определен мултидисциплинарен екип от специалисти по тумори на глава и шия, който да обсъжда всеки пациент
Индикатор 9	Експертният център трябва да участва със свои пациенти в клинични проучвания и да промотира провеждане на различни видове изследвания с цел изучаване на специфични проблеми.

C

Насочването на пациенти с тумори на глава и шия за диагностика, лечение и проследяване в експертен център се препоръчва като най-оптимална стратегия за ефективен подход при тях.



- *Експертният център трябва да отговаря на определени качествени критерии, приети с консенсус от европейските експерти по тумори на глава и шия.*
- *Определянето на център като експертен може да стане чрез употреба на деветте критерии на RARECARENet.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Chen AY, Pavluck A, Halpern M, Ward E. Impact of treating facilities' volume on survival for early-stage laryngeal cancer. *Head Neck* 2009; 31: 1137-1143
2. Lassig AAD, Joseph AM, Lindgren BR, et al. The effect of treating institution on outcomes in head and neck cancer. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2012; 147 (6): 1083-1092
3. Chen AY, Fedewa S, Pavluck A, Ward EM. Improved survival is associated with treatment at high-volume teaching facilities for patients with advanced stage laryngeal cancer. *Cancer* 2010; 116: 4744-4752
4. Akman FC, Dag N, Ataman OU, et al. The impact of treatment center on the outcome of patients with laryngeal cancer treated with surgery and radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265: 1245-1255
5. Kubicek GJ, Wang F, Reddy E, et al. Importance of treatment institution in head and neck cancer radiotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 141: 172-176
6. RARECARENet (Information Network on Rare Cancers). Available at: www.rarecarenet.eu
7. Димитрова Н, Гата Дж., Трама А., Капокача Р, Бота Л, Иванова В. Значимост на редките злокачествени болести в България: резултати от проекта RARECARENet. *Онкология* 2015; 4: 25-41
8. Gregoire V, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v184-v186
9. EUCERD Recommendations on Quality Criteria for Centres of Expertise for Rare Diseases in Member States. 2011; Available at: www.EUCERD.eu/upload/file/EUCERDRecommendationCE.pdf
10. European networks of reference for rare diseases. Available at: http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/european_reference_networks/erf/index_en.htm
11. van Harten MC, Hoebbers FJ, Kross KW, van Werkhoven ED, van den Brekel MW, van Dijk BA. Determinants of treatment waiting times for head and neck cancer in the Netherlands and their relation to survival. *Oral Oncol* 2015; 51 (3): 272-278
12. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on Cancer Services. Improving outcomes in head and neck cancers – The Manual. London 2004
13. Institut National du Cancer. Structuration de l'offre de soins pour les patients adultes atteints de cancers rares. 2011. Available at: <http://www.centreleonberard.fr/>
14. German Guideline Program in Oncology. Available at: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/media/Guideline_Program_Oncology_2015.pdf
15. van der Zwan JM, Visser O, Siesling S. High resolution study on Centres of expertise for rare cancers. Protocol for data collection. Utrecht, 2013
16. RARECARENet. Information Network on Rare Cancers. List of tumour specific indicators for centres of expertise. Utrecht, 2014

© Васил Свещаров, Галина Куртева, Георги Павлов, Димитър Калев, Драга Тончева, Захари Захариев, Иван Терзиев, Ирена Костадинова, Марин Пенков, Марчела Колева, Милка Георгиева, Надя Димитрова, Николай Йорданов, Павел Бочев, Павел Станимиров, Радка Кънева, Росица Кръстева, Румен Габровски, Румен Лазаров, Светлана Христова, Татяна Хаджиева, Христина Лалабонова, Юлиан Рангачев – *автори, 2016*

© Димитър КАЛЕВ – *редактор, 2016*

© Арт Трейсър ООД – *издател, 2016*

© www.more-conference.com – *официален сайт, МОРЕ 2016*

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МАЛИГНЕНИ ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

клинично ръководство, основано на доказателства

Графично оформление: *Петър Желев*

Издател: Арт Трейсър ООД, Варна, ул. Любен Каравелов 79

Варна, 2016

ISBN 978-619-7094-26-8



9 786197 094268

MERCK

SANOFI 

Lilly

 **Boehringer
Ingelheim**

Roche

 **HIMIMPORT**
PUBLIC HOLDING COMPANY

Сканирай, за да прочетеш
на мобилното си устройство

