

ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города
Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени
А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
Специалист-онколог Департамента
здравоохранения города Москвы,
член, корр. РАН, д.м.н., профессор
Хатьков И.Б.



2019 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы



« »

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 66

«РАК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ»

Москва 2019

УДК 616.31-006.04
ББК 55.6
P19

Учреждения разработчики:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Авторы:

Хатьков И.Е. – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, гл. внештатный онколог Департамента здравоохранения г. Москвы, директор ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ

Жукова Л.Г. – д.м.н., зам. директора по онкологии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ.

Яковлева Л.П. – к.м.н., заведующая отделением опухолей головы и шеи ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

Кропотов М.А. – д.м.н., ведущий научный сотрудник Центра диагностики и лечения опухолей головы и шеи ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова Д

Глебовская В.В. – радиотерапевт, д.м.н. ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

Гавришук П. А. – врач, хирург - онколог отделения опухолей голов и шеи ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ.

Ходос А.В. – врач - хирург, онколог отделения опухолей головы и шеи ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ.

Тигров М.С. – врач – хирург, онколог отделения опухолей головы и шеи ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ.

Вялов А.С. – врач - хирург отделения опухолей головы и шеи ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ.

Рецензенты:

Поляков Андрей Павлович, руководитель отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, д.м.н., доцент

Кравцов Сергей Анатольевич, руководитель отделения опухолей головы и шеи ГБУЗ ГКОБ № 1 ДЗМ, д.м.н.

Методические рекомендации предназначены для врачей - хирургов, онкологов, стоматологов и ЛОР - врачей стационарной и амбулаторной сети медицинских учреждений г. Москвы, а также обучающихся на курсах постдипломного образования по специальностям: «Онкология», «Хирургия», «Стоматология», «Челюстно-лицевая хирургия», «Оториноларингология»

Методические рекомендации являются собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежат тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Авторы несут ответственность за представленные данные в методических рекомендациях.

ОГЛАВЛЕНИЕ

	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
I.	ВВЕДЕНИЕ	5
II.	КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА	5
III.	СТАНДАРТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАКЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА	8
	3.1 Обязательные обследования	8
	3.2 Дополнительные обследования	8
IV.	КЛИНИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА	8
V.	ПРЕДРАКОВЫЕ СОСТОЯНИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ	12
	5.1 Предрак	12
	5.2 Факторы, способствующие развитию предрака	12
	5.2.1 Экзогенные факторы	12
	5.2.2 Эндогенные факторы	13
	5.3 Классификация предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта	13
	5.4 Клиника предраковых заболеваний полости рта	14
	5.5 Признаки озлокачествления предраковых заболеваний	17
VI.	КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА	17
	6.1 T1-2, N0	17
	6.1.1 Хирургическое лечение	17
	6.1.2 Лучевая терапия	18
	6.2 T3, N0; T1-3, N1-3; T4a, любая N	18
VII.	ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА.	18
	7.1 Принципы хирургического лечения	18
	7.2 Интеграция и изменение плана лечения	19
	7.3 Определение резектабельности	19
	7.4 Резекция первичной опухоли	19
	7.5 Край резекции	20
	7.6 Контроль за регионарным лимфоколлектором.	21
	7.7 Сентинальная биопсия лимфатического узла (SLNB)	21
VIII.	ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ТССЛЕДОВАНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ	22
IX.	ПРИНЦИПЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЛУЧЕВОГО/ХИМИЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ	22
	9.1 Основные принципы лучевой терапии	22
	9.2 Принципы послеоперационной (адьювантной) лучевой терапии	24
	9.3 Принципы адьювантной химиолучевой терапии	24
X.	КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА	24
	10.1 Лучевая терапия	24
	10.2 Брахитерапия	25
	10.3 Химиолучевая терапия	26
	10.4 Принципы системной терапии	26

XI. ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.	27
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	28

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.

TNM – международная система классификации злокачественных опухолей:

T- размер первичной опухоли

N – Характеристика регионарных метастазов

M – Характеристика отдаленных метастазов

ENE – экстранодулярное распространение опухоли в регионарных метастазах.

SLNB – Сентинальная биопсия лимфатического узла.

3 DCRT (3 Dimension Conformal Radiation Therapy) – конформная лучевая терапия.

IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) – лучевая терапия с модуляцией интенсивности.

VMAT (Volume Modulated Arc Therapy) – лучевая терапия с модуляцией интенсивности динамическими арками.

ПЭТ КТ – позитронно – эмиссионная компьютерная томография.

MPT – магнитно – резонансная томография.

РКТ – рентгеновская компьютерная томография.

УЗИ – ультразвуковое исследования.

Гр – Грей. Единица измерения дозы лучевой терапии.

СОД – суммарная очаговая доза.

РОД – разовая очаговая доза.

AUC - формула расчета дозы карбоплатина.

I. ВВЕДЕНИЕ.

Рак слизистой оболочки полости рта – злокачественная опухоль, развивающаяся из элементов неороговевающего эпителия слизистой оболочки щек, неба, десен, дна ротовой полости, языка. Опухоль характеризуется быстрым деструктивным ростом и высоким индексом регионарного метастазирования.

Данная патология составляет до 30% всех опухолей головы и шеи. В большинстве случаев (90%) поражение слизистых оболочек органов полости рта приходится на плоскоклеточный рак, остальные 10% включают опухоли из малых слюнных желез, одонтогенные опухоли и саркомы. Средний возраст больных – 60 лет. Стандартизованные показатели заболеваемости раком полости рта в РФ в 2015 году среди мужчин составили 9,24 на 100 тыс. населения, среди женщин 3,43 на 100 тыс. В 2015 году в РФ было зарегистрировано 6268 новых случаев рака слизистой оболочки полости рта. Несмотря на существенные изменения в парадигме лечения данной патологии в течение последнего десятилетия, связанные с появлением новых лекарственных препаратов, расширением показаний к выполнению органосохраняющих операций и систематизации мультидисциплинарного подхода к лечению рака слизистой оболочки полости рта, результаты лечения оставляют желать лучшего. Согласно данным Национального Института рака США, пятилетняя выживаемость (с 2003 по 2009гг.) составляет 62,2%. В России этот показатель ниже - менее половины пациентов переживают 5 – летний рубеж. В последние годы в хирургическом лечении рака слизистой оболочки полости рта произошли определенные позитивные изменения, связанные с оптимизацией показаний к органосохраняющим операциям, развитием реконструктивно-пластической хирургии, как необходимого компонента расширенно – комбинированных операций при распространенных процессах в полости рта, определением патоморфологических предикторов агрессивности опухолевого процесса, что позволяет обоснованно планировать план комплексного лечения.

На сегодняшний день сложность, многоэтапность и многокомпонентность лечения РСОР диктует необходимость создания и реализации четких алгоритмов обследования и преемственного мультимодального лечения пациентов, направленных на полное излечение с обеспечением функциональной и социальной реабилитации, данной группы больных. В основе современной парадигмы лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта лежит сочетанное применение современных хирургических технологий в сочетании с лучевой и лекарственной терапией.

II. КЛАССИФИКАЦИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА.

Классификация TNM рака слизистой оболочки полости рта (включая слизистую оболочку губы) 8 пересмотра от 2017 года.

Первичная опухоль (T)

Tx - Первичная опухоль не может быть оценена

T0 - Первичная опухоль не определяется

Tis - рак “на месте”, внутриэпителиальный рак

T1 - Опухоль размерами до 2 см в максимальном измерении с глубиной инвазии* меньше 5 мм

T2- опухоль размерами до 2 см в максимальном измерении с глубиной инвазии от 5 до 10 мм, либо опухоль размерами от 2 до 4 см с глубиной инвазии меньше 10 мм

T3 - опухоль более 4 см в максимальном измерении, либо опухоль любого размера с глубиной инвазии от 10 до 20 мм.

T4 - местнораспространенные или распространенные опухоли

T4a - местнораспространенная опухоль с инвазией в окружающие ткани (кортикальный слой верхней или нижней челюсти, верхнечелюстную пазуху, кожу)** либо опухоль, поражающая язык с переходом за среднюю линию с глубиной инвазии более 20мм

T4b - распространенная опухоль с инвазией в жевательное пространство, крыловидные пластики или основание черепа, либо включает внутреннюю сонную артерию

*Глубина инвазии не является толщиной опухоли

** Поверхностная эрозия кости/десны не является основанием для классификации T4

Регионарные лимфатические узлы, клиническая оценка (cN)

Nx - Регионарные лимфоузлы не могут быть оценены

N0 - Нет поражения регионарных лимфатических узлов

N1 - Метастаз в единичном лимфатическом узле на стороне первичной опухоли размерим меньше 3 см в максимальном измерении без экстранодулярного распространения (ENE-)

N2 - Метастаз в единичном лимфатическом узле на стороне первичной опухоли размерами от 3 до 6 см в максимальном измерении без, экстранодулярного распространения (ENE-); или метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне первичной опухоли не превышающие 6 см в максимальном измерении без экстранодулярного распространения (ENE-); двусторонние метастазы или метастазы на противоположной от первичной опухоли стороне не превышающие 6 см в максимальном измерении без экстранодулярного распространения (ENE-).

N2a Метастаз в единичном лимфатическом узле на стороне первичной опухоли размерами от 3 до 6 см в максимальном измерении без экстранодулярного распространения (ENE-)

N2b Метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне первичной опухоли не превышающие 6 см в максимальном измерении без экстранодулярного распространения (ENE-)

N2c Двусторонние метастазы или метастазы на противоположной от первичной опухоли стороне не превышающие 6 см в максимальном измерении без экстранодулярного распространения (ENE-)

N3 Метастазы в лимфатических узлах более 6 см в максимальном измерении без экстранодулярного расширения (ENE-); либо любые метастазы с признаками экстранодулярного распространения (ENE+)

N3a Метастазы в лимфатических узлах более 6 см в максимальном измерении экстранодулярного распространения (ENE-)

N3b либо любые метастазы с признаками экстранодулярного распространения (ENE+)

Регионарные лимфатические узлы, патоморфологическая оценка (pN)

Nx - Регионарные лимфоузлы не могут быть оценены

N0 - Нет поражения регионарных лимфатических узлов

N1- Метастаз в единичном лимфатическом узле на стороне первичной опухоли размерим меньше 3 см в максимальном измерении без экстранодулярного распространения (ENE-)

N2- Метастаз в единичном лимфатическом узле на стороне первичной опухоли размерами до 3 см в максимальном измерении и наличием экстранодулярного распространения (ENE+); или единичный метастаз размерами от 3 до 6 см в максимальном измерении без экстранодулярного распространения (ENE-); или метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне первичной опухоли не более 6 см в максимальном измерении без экстранодулярного распространения (ENE-); или метастазы на противоположной от

первичной опухоли стороне или двусторонние метастазы не более 6 см в максимальном измерении без экстранодулярного распространения (ENE-).

N2a Метастаз в единичном лимфатическом узле на стороне первичной опухоли размерами до 3 см в максимальном измерении и наличием экстранодулярного распространения (ENE+) или единичный метастаз размерами от 3 до 6 см в максимальном измерении без экстранодулярного распространения (ENE-)

N2b Метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне первичной опухоли не более 6 см в максимальном измерении без экстранодулярного распространения (ENE-)

N2c Метастазы на противоположной от первичной опухоли стороне или двусторонние метастазы не более 6 см в максимальном измерении без экстранодулярного распространения (ENE-)

N3 - Единичный метастаз размерами более 6 см в максимальном измерении без экстранодулярного распространения (ENE-); единичный метастаз на стороне первичной опухоли более 3 см в максимальном измерении с наличием экстранодулярного распространения (ENE+); множественные метастазы на стороне поражения, контрлатеральной стороне или двусторонние метастазы с признаками экстранодулярного распространения (ENE+); метастаз любого размера на контрлатеральной стороне с признаками экстранодулярного распространения (ENE+)

N3a Метастаз в лимфатическом узле более 6 см в максимальном измерении без экстранодулярного распространения (ENE-)

N3b Единичный метастаз на стороне первичной опухоли более 3 см в максимальном измерении с наличием экстранодулярного распространения (ENE+); множественные метастазы на стороне поражения, контрлатеральной стороне или двусторонние метастазы с признаками экстранодулярного распространения (ENE+); метастаз любого размера на контрлатеральной стороне с признаками экстранодулярного распространения (ENE+)

NB! Наличие клинических и патоморфологических признаков экстранодулярного распространения должны отражаться как ENE(-) или ENE(+)

Отдаленные метастазы (M)

M0 – нет отдаленных метастазов

M1 – есть отдаленные метастазы

Дифференцировка опухоли (G)

GX – дифференцировка опухоли не может быть оценена

G1 – Высокодифференцированные опухоли

G2 - Умереннодифференцированные опухоли

G3 – Низкодифференцированные опухоли

Стадирование.

0 стадия	Tis	N0	M0
I стадия	T1	N0	M0
II стадия	T2	N0	M0
III стадия	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IV а стадия	T1	N2	M0
	T2	N2	M0

	T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IV б стадия	Любой T	N3	M0
	T4b	Любой N	M0
IV с стадия	Любой T	Любой N	M1

III. СТАНДАРТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАКЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

3.1 Обязательные обследования.

1. Клинический осмотр и пальпаторное обследование полости рта. *
2. Выполнение биопсии опухоли с обязательным морфологическим исследованием.
3. Ультразвуковое исследование мягких тканей шеи с исследованием лимфатических узлов и щитовидной железы.
4. Тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем УЗИ при наличии поражения регионарных лимфатических узлов шеи
5. Рентгеновская компьютерная томография с внутривенным контрастированием лицевого скелета, шеи и органов грудной клетки.
6. Определение уровня онкологических маркеров: SCC – при подозрении на наличие плоскоклеточного рака
7. Определение титра антител к ВПЧ

**с учетом того, что рак слизистой оболочки полости рта является визуальной локализацией, первичная диагностика во многом зависит от качества первичного осмотра пациента.*

3.2 Дополнительные обследования.

Эндоскопическое исследование (панэндоскопия): эпифарингоскопия, ларингоскопия, эзофагоскопия – при наличии подозрения на распространение опухоли полости рта в ротоглотку и для исключения вторых опухолей.

1. Магнитно – резонансная томография лицевого скелета и шеи с внутривенным контрастированием: для уточнения распространенности опухолевого инфильтрата по каналу нижнечелюстного нерва и дополнительной оценки состояния мягких тканей шеи.
2. ПЭТ – КТ.
3. Радиоизотопное сканирование костей скелета.
4. Определение уровня онкологических маркеров: SCC – при подозрении на наличие плоскоклеточного рака.
5. Определение титра антител к ВПЧ.

IV. КЛИНИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА.

Передняя граница полости рта находится на стыке кожи с красной каймой губ. Сзади ротовая полость ограничена сверху слиянием твердого и мягкого неба и снизу - желобоватыми сосочками языка. Передние небные дужки образуют собой задние боковые

границы полости рта. В полость рта входят альвеолярные отростки верхних и нижней челюстей, дёсны, губы, твёрдое небо, язык, диафрагма дна полости рта, ретромолярный треугольник и слизистая оболочка щек.

Слизистая оболочка выстлана плоским неороговевающим эпителием среди которого встречаются множественные малые слюнные железы, наибольшая концентрация которых достигает в твердом и мягком небе. По этой причине опухоли малых слюнных желез чаще всего встречаются именно в этих отделах в полости рта.

Ретромолярный треугольник - пространство треугольной формы, выполненное соединительной тканью и толстым слоем слизистой оболочки, расположенное за нижним зубом мудрости, ограниченное внутренней кривой линией с язычной и наружной кривой линией со щечной стороны. Является одной из типичных локализаций рака полости рта. Под толстым слоем слизистой оболочки располагается тонкий слой надкостницы, что при такой локализации опухоли позволяет ей быстро инвазировать кость.

Дно полости рта простирается от внутреннего края альвеолярного отростка нижней челюсти до вентральной поверхности языка. Структуры дна полости рта поддерживаются челюстно-подъязычной, подбородочно-подъязычной и подбородочно-язычной мышцами. Эти мышцы располагаются вдоль челюстно-подъязычной борозды, расположенной по центру нижней челюсти. Подъязычные структуры лежат краниально над этой бороздой, в то время как поднижнечелюстные структуры лежат ниже ее. Язык, расположенный над т.н. диафрагмой дна полости рта, выстлан плоскоклеточным эпителием и грибовидными, нитевидными и желобоватыми сосочками. Собственные мышцы языка, отвечают за глотание и артикуляцию, участвуя в сложных движениях языка. Несколько ветвей наружной сонной артерии, включая лицевые и язычные артерии, обеспечивают кровоснабжение структур полости рта.

Лимфатическая система полости рта хорошо описана в литературе. Согласно современной классификации, выделяют 6 уровней и 6 подуровней лимфатических узлов шеи. Все уровни обозначены римскими цифрами, а подуровни — буквами А и В. Уровни лимфатических узлов определяют только в пределах шеи. В табл. 1 подробно описаны границы всех уровней.

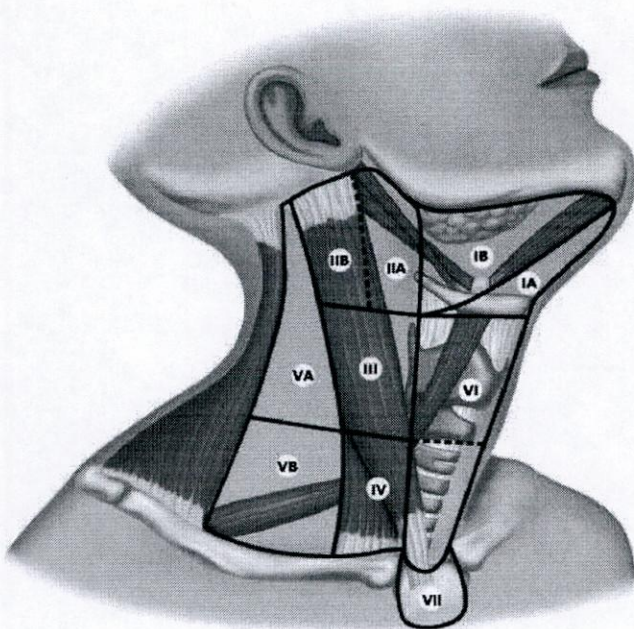


Рис. 1 Уровни лимфатических узлов шеи.

Таблица 1. Уровни лимфатических узлов шеи.

Уровень	Группа лимфатических узлов	Границы
IA	подбородочные	верхняя — нижняя челюсть боковые — передние брюшки двубрюшных мышц с обеих сторон нижняя — подъязычная кость
IB	поднижнечелюстные	верхняя — тело нижней челюсти передняя — переднее брюшко двубрюшной мышцы задняя — шилоподъязычная мышца нижняя — тело подъязычной кости
IIA IIB	верхняя яремная группа (делится на 2 подуровня, границей между которыми является добавочный нерв)	передняя — шилоподъязычная мышца верхняя — основание черепа задняя — задний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы, чувствительные ветви шейного сплетения нижняя — горизонтальная линия, проведенная вдоль нижнего края тела подъязычной кости
III	Средняя яремная группа	верхняя — горизонтальная линия, проведенная вдоль нижнего края тела подъязычной кости передняя — передний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы задняя — задний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы, чувствительные ветви шейного сплетения нижняя — горизонтальная линия, проведенная вдоль нижнего края перстневидного хряща
IV	Нижняя яремная группа	верхняя — горизонтальная линия, проведенная вдоль нижнего края перстневидного хряща передняя — передний край

		грудиноподъязычной мышцы задняя — задний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы, чувствительные ветви шейного сплетения нижняя — ключица
Va	Лимфатические узлы бокового треугольника шеи (делится на 2 подуровня, границей между которыми служит условная горизонтальная линия, проведенная на уровне нижней границы переднего выступа перстневидного хряща	верхняя — угол в месте пересечения грудино-ключично-сосцевидной и трапециевидной мышц передняя — задний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы, чувствительные ветви шейного сплетения задняя — трапециевидная мышца нижняя — горизонтальная линия, проведенная на уровне нижнего края перстневидного хряща
Vb		верхняя — горизонтальная линия, проведенная на уровне нижнего края перстневидного хряща передняя — задний край грудино-ключично-сосцевидной мышцы, чувствительные ветви шейного сплетения задняя — трапециевидная мышца нижняя — ключица
VI	Передние шейные лимфатические узлы	верхняя — подъязычная кость боковые — общие сонные артерии с обеих сторон нижняя — яремная вырезка грудины

Наличие метастазов в шейные лимфатические узлы часто коррелирует с размером, глубиной инвазии, локализацией и степенью дифференцировки первичной опухоли. В целом, частота метастазов в лимфатические узлы увеличивается с увеличением размера и глубины инвазии первичной опухоли. Кроме того, чем ближе к задним отделам полости рта находится первичный очаг, тем выше риск поражения лимфатических узлов нижнего эшелона (уровень III-IV). Лимфогенное метастазирование плоскоклеточного рака полости рта, как правило, происходит упорядоченно, с уровней I-II, затем уровни II-III и, наконец, нижние шейные лимфатические узлы, уровень IV. Однако существуют и т.н. «прыгающие» метастазы, при которых метастатическое распространение от структур полости рта к лимфатическим узлам IV уровня шеи может происходить при отсутствии

поражения узлов на уровнях I, II и III. Лимфатическая система часто повторяет ход сосудов той области, в которой находится первичная опухоль. Губы, щека и передние отделы альвеолярных отростков дренируются в поднижнечелюстные и подбородочные лимфатические узлы (уровень от I до II), а иногда и в нижний околоушной коллектор. Задние отделы альвеолярных отростков и небо дренируются во внутреннюю яремную цепочку и боковые позадиглоточные узлы (уровень II-IV). Лимфодренаж для языка и дна полости рта включает внутренние яремные, поддвубрюшные, лопаточно-подъязычные, поднижнечелюстные и подбородочные узловых бассейны (уровень I-III)

V. ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СОСТОЯНИЯ.

У большинства пациентов рак слизистой оболочки полости рта развивается на фоне патологических процессов в тканях. Чаще всего это длительно протекающие воспалительные процессы различной этиологии и дискератозы, которые относятся к предраку.

5.1 Предрак.

Предрак - это динамическое состояние, которое переходит в рак в результате прогрессии: постоянного изменения свойств клеток в сторону злокачественности. Предрак переходит в рак не столько в результате качественных изменений (время, масса), сколько вследствие изменения биологической сущности клеток, накопления в них свойств, присущих злокачественной клетке.

Динамика предракового состояния может быть разной. В одном случае отмечается прогрессия и развитие рака; в другом - образование доброкачественной опухоли; в третьем - регрессия. Причины этих изменений не ясны. Полагают, что они зависят от иммунобиологического состояния организма, длительности и интенсивности воздействия канцерогенного фактора. Экспериментальные данные и клинические наблюдения свидетельствуют, что развитию опухоли предшествуют определенные патологические процессы.

5.2 Факторы, способствующие развитию предраковых заболеваний.

Все факторы, способствующие возникновению предраковых состояний, подразделяются на две большие группы:

- экзогенные факторы (неблагоприятные воздействия внешней среды)
- эндогенные (нарушение состояния всего организма).

5.2.1 Экзогенные факторы

1. Механические раздражители: аномалии прикуса, неправильное положение отдельных зубов, некачественно изготовленные реставрации и протезы, патологическое стирание зубов, вредные привычки (удерживание во рту карандаша, ручки, гвоздей и т.д.).

2. Бытовые химические раздражители: пряности, высоко концентрированные растворы этилового спирта, табак (курение, жевание), негашеная известь, бетель. Табак оказывает грубое раздражающее действие на слизистую оболочку полости рта. Никотин в табаке составляет от 2% до 9%. В организм при курении попадает примерно 20% табачного дыма в котором содержится ряд продуктов крайне сильных по раздражающему действию: пиридиновые основания (переход никотина в пиридин - наиболее вредная сторона действия), синильная кислота, цианистые соединения, жирные кислоты, фенол и дегтярный осадок. В табачном дыму, помимо полициклических углеводородов, содержится 3-4-бензпирен и мышьяк. Одним из раздражающих моментов курения является термический фактор.

3. Производственные раздражители: щелочи, кислоты в виде паров и аэрозолей, др. химические вещества.

4. Хроническая термическая травма: горячая пища, многократное воздействие повышенных температур при курении: прижигание губ сигаретой (в зоне сгорания табака t достигает 4000С), горячий воздух при работе на некоторых предприятиях.

5. Метеорологические факторы: представляют собой комплекс неблагоприятных факторов внешней среды. К ним относят воздействие солнечных лучей, пыли, ветра, аэрозолей соленой воды в условиях пониженной температуры и высокой влажности воздуха.

6. Биологические факторы: к ним относится целый ряд микроорганизмов факультативно или облигатно патогенных для человека: дрожжеподобные грибы, вызывающие усиление ороговения слизистой оболочки языка, бледная спирохета, палочка Коха (туберкулезные язвы на слизистой оболочке полости рта и др.).

7. Ионизирующее излучение: Этот фактор следует учитывать у больных, получавших лучевую терапию по поводу опухолей той или иной локализации, во время проведения которой в зону облучения попадает окружающая слизистая оболочка полости рта.

8. Химические раздражители: делятся на две большие группы: бытовые и производственные. К первой группе относятся химические вещества, являющиеся частью пищевых продуктов. Ко второй группе - с которыми сталкивается человек в процессе производства.

5.2.2 Эндогенные факторы.

Анатомо-физиологические предпосылки: склонность слизистой оболочки полости рта к повышенному ороговению объясняется ее происхождением из эктодермы. Тенденция к ороговению усиливается с возрастом в связи с дегидратационным фактором клеток.

1. Стрессовые состояния: роль острой психической травмы в возникновении дискератозов прослеживается на примере красного плоского лишая.

2. Заболевания желудочно-кишечного тракта. При хронических гастритах, энтеритах, колитах развиваются пара- или гиперкератозы.

3. Лихорадочные состояния.

4. Ксеростомия слизистой оболочки полости рта различной этиологии.

5. Красная волчанка, псориаз, ихтиоз.

Если канцерогенное воздействие продолжается, то вероятность трансформации в злокачественную опухоль будет во многом зависеть от характера уже наступивших патологических изменений в тканях. С этой точки зрения предраковые изменения принято делить на две группы: облигатные и факультативные.

К **облигатным предракам** относятся такие патологические процессы, которые неизбежно трансформируются в злокачественную опухоль.

При **факультативных предраковых изменениях** вероятность злокачественного превращения не столь велика, а в случае устранения канцерогенного воздействия, может наблюдаться обратное развитие патологического процесса.

5.3 Классификация предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта.

- **Облигатные предраки с высокой степенью озлокачествления:**

1. Болезнь Боуэна
2. Эритроплакия
3. Бородавчатый или узелковый предрак красной каймы
4. Ограниченный предраковый гиперкератоз
5. Абразивный преинвазивный хейлит Манганотти

- **Факультативные предраки с большей вероятностью озлокачествления (15-30%)**

1. Лейкоплакия (веррукозная, эрозивно-язвенная)
2. Папилломатоз

3. Эрозивно-язвенная и гиперкератотическая формы красного плоского лишая и красной волчанки
4. Постлучевой стоматит и хейлит
5. Хроническая декубитальная язва с псевдоэпителиоматозной гиперплазией
6. Хроническая трещина губы с гиперкератозом

5.4 Клиника предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта.

Болезнь Боуэна. Локализуется чаще в отделах ротоглотки (небные дужки, мягкое небо, корень языка). Возможно поражение ретромолярных областей и красной каймы губ. Элементы поражения проявляются в виде эритем, папул, эрозий. В начале возникает пятнисто-узелковое поражение диаметром 1,0 см и более. Поверхность участка гиперемирована, гладкая или бархатистая с мелкими сосочковыми разрастаниями. Возможны незначительное шелушение и зуд. Затем очаг поражения слегка западает, на его поверхности появляются эрозии. Гистологически это заболевание относят к «cancer in situ».

Эритроплакия. На слизистой оболочке губ, щек появляются резко очерченные ярко красные очаги с мало заметным уплотнением в основании. Очаги слегка возвышаются над поверхностью слизистой. Поверхность очагов гладкая, гиперемированная, бархатистая. Постепенно на поверхности очага появляются изъязвления и в 100% происходит перерождение в рак с метастазированием в регионарные лимфатические узлы.



Эритроплакия задних отделов слизистой оболочки щеки



Эритролейкоплакия боковой поверхности языка

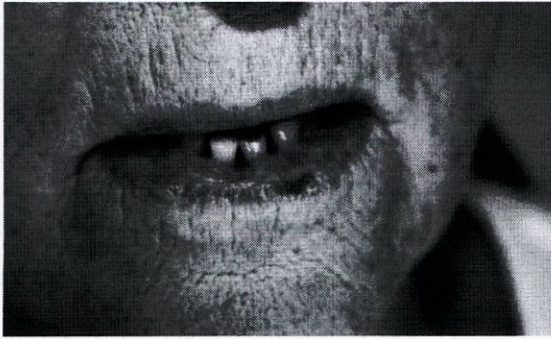
Ограниченный предраковый гиперкератоз. Серовато – белесоватый очаг «омозолелости» с мелкими блестящими чешуйками. Рельеф мелкобугристый, ороговение выраженное, вследствие чего сосудистая сеть не видна.



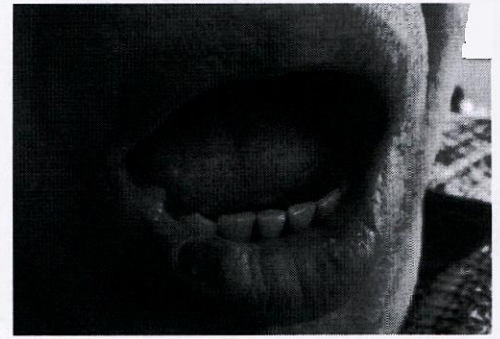
Ограниченный предраковый гиперкератоз нижней губы

Абразивный преинвазивный хейлит Манганотти. Очаги округлой или неправильной формы размерами от 0,5 до 1,5 см с как бы отполированным дном розовато-красного

цвета, незначительно кровоточащее, особенно после снятия корочек. Эпителий по краям эрозии гиперплазирован.



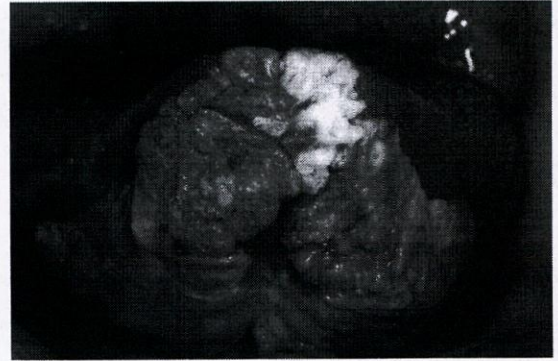
Хейлит Манганотти



Лейкоплакия. Плоская: белая с ровной поверхностью и умеренным ороговением бляшка, сосудистый рисунок - крап и полосы. Веррукозная: неравномерно возвышающийся серебристо-белого цвета мелкобугристый очаг со значительным ороговением, сосудистая сеть не просвечивает. Эрозивно-язвенная: поверхность лейкокератоза с изъязвлением, мелкобугристый рельеф с различной степенью ороговения и разнообразной сосудистой архитектурой.



Веррукозная лейкоплакия десен

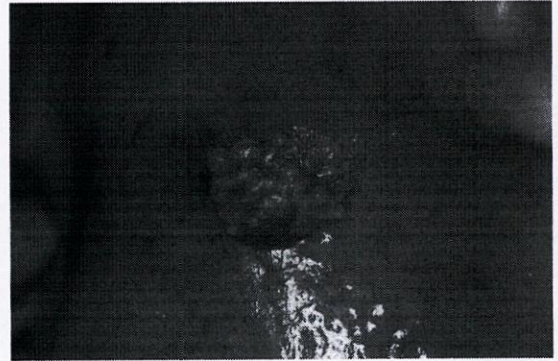


Веррукозная лейкоплакия языка

Папилломатоз. Участок с мелкими папилломами серо-белого или застойного красного цвета, рельеф мелкобугристый, ороговение отсутствует или умеренное, сосуды петлевидные.



Папиллома слизистой оболочки щеки



Папиллома твердого неба

Гиперкератотическая формы красного плоского лишая и красной волчанки. Звездчатые выпуклые фигуры ороговения белого цвета. Рельеф мелкобугристый, ороговение умеренное и значительное, видны петлевидные сосуды. Красная волчанка характеризуется наличием участков атрофии.



Красный плоский лишай слизистой оболочки щеки

Эрозивно-язвенные формы красного плоского лишая и красной волчанки. Эрозия или язва с ровным и мелкобугристым рельефом, с возможным ороговением разной степени. Сосудистая сеть – крап, полосы, петлевидные сосуды.



Красная волчанка слизистой оболочки щеки

Постлучевой стоматит и хейлит. Атрофичный рубец с ровным или мелкобугристым рельефом. На красной кайме губы – умеренное ороговение, которого нет на слизистой оболочке полости рта. Сосудистая архитектура весьма разнообразна: крап и полосы, петлевидные и атипичные сосуды.

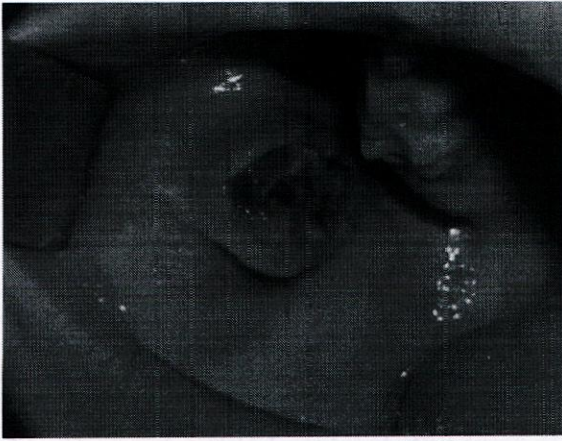


Постлучевой мукозит твердого неба



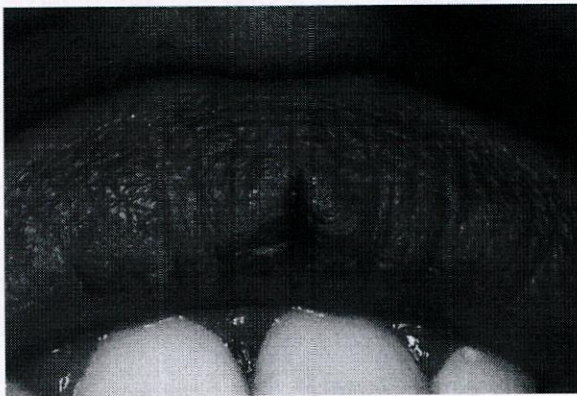
Постлучевой хейлит

Хроническая декубитальная язва. Глубокий дефект слизистой оболочки, покрытый фибрином. Рельеф дна мелко- или крупнобугристый, без ороговения, с наличием петлевидных и атипичных сосудов.



Декубитальная язва слизистой оболочки щеки

Хроническая трещина губы с гиперкератозом. Углубление с ровным рельефом и умеренным ороговением по дну и краям. Сосудистый рисунок – в виде полос, идущих от дна по стенкам трещины.



Хроническая трещина верхней губы

5.5 Признаки озлокачествления предраковых заболеваний

- Длительное, вялое течение процесса;
- Безуспешность консервативного лечения;
- Увеличение размеров патологического очага, несмотря на проведенное адекватное лечение;
- Появление уплотнения вокруг или в основании патологического очага;
- Кровоточивость;
- Появление плотных, увеличенных, безболезненных регионарных лимфатических узлов.

VI. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА.

Слизистая оболочка щек, альвеолярного края нижней/верхней челюсти, твердого неба, дна полости рта, языка.

6.1 T1-2, N0

Рекомендовано хирургическое лечение, либо лучевая терапия*

- 6.1.1 **Хирургическое лечение:** резекция первичной опухоли +/- ипсилатеральная лимфодиссекция**, либо билатеральная лимфодиссекция***, либо биопсия «сторожевого» лимфатического узла. Если в определяемом «сторожевом» узле выявлено метастатическое поражение – выполнение лимфодиссекции в необходимом по клинической ситуации объеме.

При отсутствии пораженных лимфатических узлов (pN0) и отсутствии неблагоприятных прогностических факторов в первичной опухоли рекомендовано динамическое наблюдение.

При наличии одного метастаза без дополнительных неблагоприятных прогностических факторов - послеоперационная лучевая терапия с последующим динамическим наблюдением.

При наличии экстракапсулярного распространения опухоли в лимфатическом узле +/- положительный край резекции по первичной опухоли, или наличии дополнительных неблагоприятных факторов прогноза в послеоперационном периоде рекомендовано проведение конкурентной химиолучевой терапии с последующим динамическим наблюдением.

*Лучевая терапия выполняется при невозможности хирургического лечения по общесоматическому состоянию или при отказе пациента от хирургического лечения.

**При толщине опухоли более 5 мм.

***При центральном расположении опухоли, либо переходе опухоли за среднюю линию.

6.1.2. Лучевая терапия.

Лучевая терапия проводится по радикальной программе. (Принципы лучевой терапии см. ниже)

6.2 T3, N0; T1-3, N1-3; T4a, любая N

На первом этапе показано выполнение хирургического вмешательства с обязательным выполнением ипсилатеральной или билатеральной лимфодиссекции по показаниям. При отсутствии неблагоприятных прогностических факторов по данным патоморфологического исследования в послеоперационном периоде показано проведение лучевой терапии. При наличии неблагоприятных факторов прогноза рекомендовано проведение послеоперационной лучевой терапии в конкурентном режиме с системным лечением. При наличии положительного края резекции перед проведением послеоперационного лучевого лечения в сочетании с системной терапией рекомендуется рассмотреть вопрос о возможности выполнения ре-резекции.

При невозможности выполнения хирургического вмешательства при местно-распространенном опухолевом поражении слизистой оболочки полости рта рекомендовано проведение лучевой терапии в сочетании с системным лечением или рассмотрение вопроса о включении пациента в клинические исследования.

VII. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА.

7.1 Принципы хирургического лечения.

Все пациенты, у которых диагностирован рак слизистой оболочки полости рта, на первом этапе должны быть обследованы и осмотрены хирургом-онкологом, специализирующимся в области лечения опухолей головы и шеи.

Данный осмотр позволяет:

- Получить достаточный биопсийный материал для верификации диагноза.
- Провести адекватную оценку функционального состояния пациента, оценить распространенность опухолевого процесса, определить необходимость дополнительного обследования, исключить наличие вторых опухолей в полости рта и ротоглотке.
- Оценить первичную распространенность опухолевого процесса для того, чтобы иметь представление о распространенности опухоли на этапе «до лечения», в том случае, если

будет выбран не хирургический вид лечения, который впоследствии может не дать полного эффекта и хирургическое вмешательство будет необходимо.

- Определить потенциально возможные хирургические опции.

Определение плана лечения каждого пациента должно производиться после осмотра и обсуждения мультимодальной командой, состоящей из хирурга-онколога, лучевого терапевта и химиотерапевта, что позволяет определять оптимальный план лечения, целью которого является как излечение пациента, так и сохранение его внешнего вида, социальной и функциональной активности.

На этапе планирования лечения необходимо и определение плана реабилитации пациента, включая дентальную имплантацию, нутриционную поддержку, логопедическую и психологическую помощь.

У тех пациентов, которые будут подвергаться хирургическому лечению, план оперативного вмешательства должен определяться с учетом распространенности опухолевого процесса и возможен к выполнению, только в том случае, когда хирург может достичь R0 резекции. При этом изначально должен планироваться адекватный план лимфодиссекции и одномоментный реконструктивно – пластический этап операции для достижения максимальной радикальности хирургического вмешательства, обеспечения функциональной и социальной реабилитации пациента.

7.2 Интеграция и изменение плана лечения.

Любой разработанный мультидисциплинарной командой план лечения должен проводиться под четким контролем и оценкой эффективности лечения на каждом этапе с возможностью изменения плана, в зависимости от реакции опухолевого процесса и пациента на проводимое лечение.

7.3 Определение резектабельности.

Характеристики опухоли, определяющие неблагоприятный клинический и онкологический, функциональный прогноз, или T4b опухоли (нерезектабельность определяется невозможностью выполнить R0 резекцию).

Примечание: ни одна из приведенных позиций не является абсолютным противопоказанием к хирургическому вмешательству, необходим тщательный отбор пациентов с оценкой возможности тотального удаления опухоли.

- вовлечение крыловидной мышцы или поражение крылонебной ямки, которые клинически проявляются в виде тризма или периферической нейропатией;
- распространение опухолевого процесса на основание черепа (поражение крыловидного отростка основной кости, поражение основной кости, распространение опухоли в овальное отверстие);
- распространение опухоли на верхние отделы носоглотки, устье евстахиевой трубы, на латеральную стенку носоглотки;
- массивный метастатический процесс на шее с распадом и вовлечение кожи;
- распространение опухоли на медиастинальные лимфатические узла, превертебральную фасцию и шейный отдел позвоночника;
- подкожные метастазы.

7.4. Резекция первичной опухоли.

Резекция распространенных опухолевых процессов в полости рта крайне вариабельна и зависит от распространенности первичной опухоли. Первичная опухоль должна удаляться в соответствии с принципами адекватной радикальности с учетом функциональных особенностей пораженных органов тканей.

- резекция должна производиться с соблюдением адекватного отступа от края опухоли и удаление опухоли должно выполняться единым блоком.

- выполнение лимфодиссекции необходимо при наличии прямого распространения первичной опухоли на шею, наличии пораженных регионарных лимфатических узлов на шее, а также в профилактическом аспекте при наличии неблагоприятных факторов прогноза со стороны первичной опухоли при клинически неопределяемых метастазах (распространенность опухоли, глубина инвазии, характер роста опухоли)

- хирургическая резекция первичной опухоли должна планироваться на основании физикального обследования и детального анализа результатов радиологических методов исследования.

- необходима дооперационная оценка толщины первичной опухоли в полости рта, так как с увеличением толщины первичной опухоли возрастает риск скрытого регионарного метастазирования, что определяет необходимость выполнения превентивной лимфодиссекции с одной или с двух сторон, в зависимости от локализации первичной опухоли в полости рта (срединное расположение, переход за среднюю линию, распространение первичной опухоли ближе чем на 5 мм от средней линии).

- сегментарная или краевая резекция нижней челюсти в ряде случаев бывает необходима. Объем резекции определяется распространенностью опухолевого процесса (инфильтрация опухолью при клиническом осмотре – распространение инфильтрата на альвеолярный край нижней челюсти, неподвижность опухоли относительно нижней челюсти, рентгенологически подтвержденное врастание в нижнюю челюсть). Окончательный объем резекции нижней челюсти определяется интраоперационно при выполнении резекции и оценкой хирургом распространенности опухолевого процесса.

- клинически или рентгенологически установленное поражение канала нижнечелюстного нерва является абсолютным показанием к выполнению сегментарной резекции нижней челюсти.

- трансоральные роботические (TORS) и лазер-ассистированные резекции первичной опухоли возможны для выполнения при тщательном отборе пациентов с минимальной распространенностью опухолевого процесса на основании онкологических принципов открытой хирургии злокачественных опухолей. Успешное применение данных техник возможно при наличии тщательного отбора пациентов и опыта хирурга.

7.5 Край резекции.

После выполнения хирургической резекции необходимо патоморфологическое исследование с окончательной верификацией опухолевого процесса и оценкой краев резекции. «Чистый» край резекции, безусловно, является прогностически благоприятным для пациента. R+резекция обуславливает высокий риск быстрого прогрессирования болезни и также определяет агрессивность и тактику послеоперационного лечения пациента. Клинические исследования достоверно подтвердили связь между близким и положительным краем резекции, и развитием локорегионарного рецидива. Патоморфологическая оценка краев резекции должна проводиться с оценкой как поверхностно – периферических отделов, так и глубоких слоев резецированных тканей.

- Стандартно оптимальным отступом при резекции от края опухолевого инфильтрата является отступ 1,5 см. Данный отступ не всегда выполним в полном объеме в связи по всем краям резекции, в связи с тем, что в ряде случаев размеры отступа лимитированы предлежанием магистральных сосудов. При TORS и лазер – ассистированной хирургии отступ 1.5 – 2 мм считается адекватным.

- Края резекции должны быть отражены в патоморфологическом заключении.

- Чистым краем резекции считается, когда между опухолью и краем препарата 5 и более мм.

- Близкий край резекции при наличии расстояния между краем препарата и опухолевой тканью менее 5 мм.

- Наличие опухолевых клеток, как макро-, так и микроскопически по краю резецированного препарата является положительным краем резекции.

- Помимо края резекции, в патоморфологическом исследовании необходима оценка толщины опухолевого инфильтрата, глубины инвазии, наличия периневральной и перилимфатической инвазии, особенно в глубоких слоях резекции препарата.

- Клетчатка шеи после выполнения лимфодиссекции должна быть ориентирована и исследована по уровням регионарных л/узлов с указанием количества удаленных, пораженных л/узлов, с оценкой экстракапсулярного распространения опухоли в метастазах.

- Реконструкция хирургического дефекта обязательна и рекомендована к одномоментному выполнению.

7.6. Контроль за регионарным лимфоколлектором.

Хирургический контроль за регионарным лимфоколлектором является необходимой составляющей хирургического вмешательства при раке слизистой оболочки полости рта. По результатам лимфодиссекции выполняется окончательное стадирование опухолевого процесса по символу N. В целом, все пациенты, подвергающиеся хирургическому лечению по поводу опухолевого поражения слизистой оболочки полости рта должны оперироваться в сочетании с ипсилатеральной лимфодиссекцией, при отсутствии клинического поражения – превентивной (учитывая высокий риск регионарного метастазирования).

- При опухолевых процессах с центральной локализацией, имеющих лимфатический дренаж на обе стороны шеи (рак слизистой оболочки кончика языка, слизистой оболочки полости рта с расположением по средней линии в передних отделах полости рта, рак корня языка и центральных отделов мягкого неба) должна выполняться билатеральная шейная лимфодиссекция в одинаковом объеме с обеих сторон.

- Распространенные опухолевые процессы с ипсилатеральным расположением, но распространяющиеся на среднюю линию языка, передне – центральные отделы дна полости рта, либо с близлежащим (менее 5 мм) распространением к средней линии, являются показанием для выполнения билатеральной шейной лимфодиссекции. При отсутствии клинического поражения л/узлов с контралатеральной стороны выполняется селективная/модифицированная шейная лимфодиссекция. Данный объем определяется адекватный объем хирургического вмешательства.

- Выполнение элективной шейной диссекции при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта определяется наличием клинических предикторов высокого риска метастазирования. Наиболее важным предиктором метастазирования является глубина инвазии первичной опухоли: при толщине опухоли слизистой оболочки полости рта менее 2мм - выполнение лимфодиссекции только при наличии особых показаний. При глубине инвазии более 4 мм – выполнение элективной лимфодиссекции обязательно. Если глубина инвазии в диапазоне от 2 до 4 мм, то необходимость выполнения лимфодиссекции определяется индивидуально с учетом клинической ситуации.

Тип лимфодиссекции зависит от первично выставяемой стадии:

N0 – Селективная шейная лимфодиссекция при поражении слизистой оболочки полости рта уровень I – III

N1 – N2a-c - лимфодиссекция в полном объеме.

7.7. Сентинальная биопсия лимфатического узла (SLNB).

SLNB является альтернативой селективной шейной лимфодиссекции при ограниченных (T1 – T2) опухолевых процессах с клинически неопределяемым поражением регионарных лимфатических узлов. Уровень эффективности данного метода составляет 95%. Пациентам, у которых при биопсии сторожевого лимфатического узла выявлено метастатическое поражение, необходимо выполнение лимфодиссекции в объеме, соответствующем клинической ситуации. При отсутствии поражения в сторожевом лимфатическом узле выполнение лимфодиссекции не показано. Выполнение

биопсии сторожевого лимфатического узла требует технического оснащения со стороны клиники и опыта хирургов.

VIII. ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ.

После выполнения хирургического вмешательства по данным морфологического исследования проводится детальная оценка прогностических факторов в опухоли, которые обуславливают выбор интенсивности и режима адьювантной терапии.

Абсолютными факторами, которые обуславливают назначение в послеоперационном периоде химиолучевой терапии в конкурентном режиме, являются:

- толщина опухоли более 1 см,
- наличие экстракапсулярного распространения опухоли в регионарных метастазах,
- близкий край резекции (менее 5 мм), или положительный край резекции*,
- наличие 2 – х и более метастатических узлов в удаленной клетчатке шеи.

**Наличие положительного края резекции, в первую очередь, является показанием для выполнения ререзекции.*

Относительными факторами, обуславливающими назначение в послеоперационном периоде химиолучевого лечения в конкурентном режиме, являются:

- перилимфатическая инвазия,
- периваскулярная инвазия,
- периневральная инвазия,
- инвазия опухоли в мышцу,
- инвазия опухоли в надкостницу.

При наличии 2 – х вышеперечисленных факторов, показано назначение химиолучевой терапии.

IX. ПРИНЦИПЫ ЛУЧЕВОГО/ХИМИЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ.

Вне зависимости от того, какая парадигма лечения будет выбрана в данной конкретной клинической ситуации, как-то: хирургическое лечение на первом этапе с последующей адьювантной лучевой или химиолучевой терапией или химиолучевое лечение, перед началом терапии пациент должен быть осмотрен и обсужден мультидисциплинарной командой врачей с участием хирурга – онколога, практикующего в области лечения опухолей головы и шеи, радиотерапевта и химиотерапевта. При этом необходимо уточненное детальное установление стадии заболевания, исключение наличия или подтверждение наличия вторых опухолей, оценка общесоматического статуса пациента, оценка вероятности развития высокой степени ранних и поздних лучевых повреждений на проведении лучевой терапии, определение возможных вариантов развития событий во время лечения и определения комплексного плана лечебных мероприятий. Мультидисциплинарной командой врачей должны быть обсуждены все возможные опции терапии для достижения максимального лечебного эффекта и сохранения формы и функции пораженных органов. Помимо этого, необходимо проспективное обсуждение плана комплексной реабилитации пациента, включающее дентальное протезирование, восстановление функций глотания, речи, дыхания.

9.1. Основные принципы лучевой терапии.

- Выбор объемов облучения, разовой и суммарной дозы лучевой терапии, режима фракционирования, определение необходимости сочетания лучевой терапии с системным лечением, с защитой здоровых органов и тканей согласно таблице толерантности Quantec. (определение плана защиты окружающих здоровых тканей-удалить).

- 3DCRT, IMRT и другие формы конформного облучения (3D - конформная лучевая терапия, протонная терапия) должны быть применены в соответствии со стадией болезни, локализацией опухоли, общим соматическим статусом пациента.
- Результатом многофакторного учета взаимодействия между технологией облучения, фракционированием, кумулятивной дозой лучевой терапии, хирургической и химиотерапевтической опцией должен быть максимальный контроль над первичной опухолью, ранними и поздними химиолучевыми осложнениями, и проявлениями токсичности лечения.
- С целью выбора объема облучения и оконтуривания критических структур необходимо применение дополнительных диагностических опций, как-то: ПЭТ/КТ, МРТ с контрастированием, РКТ с контрастированием.
- Современные технологии лучевой терапии позволяют обеспечивать максимальную защиту здоровых органов и тканей, что важно для такой сложной анатомической зоны, как органы головы и шеи. Критическими структурами для данной локализации являются головной и спинной мозг, внутреннее ухо, улитка, хиазма, полукруглые каналцы, черепно-мозговые нервы, слизистые оболочки, слюнные железы, кости (основание черепа и нижняя челюсть), плечевое сплетение, констрикторы глотки, гортань, пищевод. Близость вышеперечисленных структур к цели облучения требует детализации распространения опухолевого процесса и постоянного динамического контроля за состоянием опухоли и ее ответом на проводимое лечение для обеспечения своевременной коррекции полей облучения.
- Для достижения максимального эффекта лучевой терапии используются различные комбинации.

Паллиативная лучевая терапия используется при нерезектабельных опухолях слизистой оболочки полости рта.

На данный момент среди лучевых терапевтов нет единой концепции в отношении выбора режима паллиативной лучевой терапии. Не во всех ситуациях применимы стандартные режимы облучения. В тех клинических ситуациях, когда, помимо первичной опухоли и наличия регионарных метастазов, у пациента имеются проявления отдаленного метастазирования, паллиативная лучевая терапия на первичную опухоль и регионарные зоны назначается для уменьшения местной симптоматики. Но в каждом случае необходимо четко соразмерять пользу от такого рода лечения с тяжестью побочных эффектов и реакции на облучение. В конечном итоге вопрос о проведении паллиативной лучевой терапии в каждом клиническом случае должен решаться индивидуально с учетом всех исходных клинических данных.

- Наиболее часто рекомендуемые режимы паллиативной лучевой терапии:
 - СОД 50 Гр за 20 фракций,
 - СОД 37,5 Гр за 15 фракций (при хорошей переносимости возможно добавление дополнительных 5 фракций до 50 Гр),
 - 30 Гр за 10 фракций,
 - 30 Гр за 5 фракций по 2 фракции в неделю с перерывами между фракциями не менее 3 дней.
 - 44,4 Гр за 12 фракций в 3 этапа (за каждый этап дается по 2 фракции с перерывом 6 часов в течение 2 дней подряд, и на 3 этапе из объема облучения исключается спинной мозг).
- Использование более коротких режимов гиперфракционирования возможно, но возрастает риск повреждения спинного мозга и нервных структур.
- Другими видами паллиативной помощи являются наилучшая симптоматическая терапия, нутритивная поддержка, таргетная терапия, иммунотерапия и химиотерапия (в тех случаях, когда она может быть применима).

9.2 Принципы послеоперационной (адьювантной) лучевой терапии

После выполнения хирургического вмешательства и получения результатов патоморфологического заключения производится оценка опухолевого процесса в соответствии с известными прогностическими факторами и определяется тактика послеоперационного лечения.

- оптимальный срок для проведения послеоперационного курса лучевой терапии не должен превышать 6 недель от момента выполнения операции.

При оценке факторов риска прогрессирования, если последний определяется как высокий, послеоперационная лучевая терапия проводится в дозе 60 – 66 Гр (стандартное фракционирование по 2 Гр ежедневно с понедельника по пятницу включительно в течение 6 – 6,5 недель.

При низком и среднем риске прогрессирования болезни лучевая терапия проводится, соответственно, в дозах: 44 – 50 Гр (стандартное фракционирование по 2 Гр в течение 5 дней в неделю) или 60 – 63 Гр с таким же режимом фракционирования.

Выбор тактики послеоперационного лечения индивидуален, основан на оценке характеристик как опухолевого процесса, так и на оценке соматического статуса пациента.

9.3 Принципы проведения адьювантной химиолучевой терапии.

В ряде случаев при высоком риске прогрессирования болезни в послеоперационном периоде необходимо проведение конкурентного химиолучевого лечения. Основой данного лечения является лучевая терапия (проводимая по вышеуказанным принципам) в СОД 60 – 66 Гр. Препаратом выбора для проведения химиолучевого лечения является цисплатин, который вводится в дозе 100 мг/м² в 1, 22 и 43 дни лучевой терапии.

Допускается сокращение до двух введений. В ряде случаев возможна к применению схема еженедельного введения цисплатина в дозе 30 мг/м², которая, по мнению исследователей, является более токсичной.

При невозможности применения цисплатина (как правило, это обусловлено соматическим статусом пациента), возможно применение в качестве радиомодификатора карбоплатина в режиме еженедельного введения в дозе АUC 1,5. Но данная схема является менее эффективной при сравнении с цисплатином.

Адекватной альтернативой (по результативности лечения) конкурентной химиолучевой терапии с применением цисплатина является лучевая терапия с применением эрбитукса (цетуксимаба) в следующем режиме: Эрбитукс (цетуксимаб) в дозе 400 мг/м² за неделю до начала лучевой терапии (вводная доза) и далее по 250 мг/м² еженедельно на фоне лучевой терапии.

X. КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

10.1 Лучевая терапия.

Лучевая терапия в монорежиме применяется при ранних T1-T2 стадиях заболевания, в случае, когда хирургическое лечение не может быть выполнено, либо пациент отказывается от хирургического вмешательства.

При опухолях с высоким риском прогрессирования/рецидивирования (при наличии периопухоловой инфильтрации в области первичной опухоли с высоким риском развития метастазирования в регионарные лимфатические узлы) лучевая терапия проводится в суммарной очаговой дозе (СОД):

- от 66 Гр (РОД 2.2 Гр 5 раз в неделю) до 70 Гр по (РОД 2 Гр 5 раз в неделю) с понедельника по пятницу в течение 6 – 7 недель.

- Повышение СОД до 72 Гр в течение 6 недель возможно за счет добавления «буста»: (1,8 Гр/фракция широким полем; 1,5 Гр – «буст» в виде второй фракции ЛТ в день в течение последних 12 дней лучевой терапии)

- 66-70 Гр по 2 Гр в день 6 раз в неделю в течение 6 недель.

- Режим гиперфракционирования, позволяющий подводить дозу ЛТ до СОД 81.6 Гр в течение 7 недель (РОД 1,2 Гр 2 раза в день, 5 раз в неделю).

При опухолях с низким или промежуточным риском возможно проведение лучевой терапии в более низких дозах: от СОД 44 – 50 Гр в послеоперационном режиме (РОД 2 Гр 5 раз в неделю) до СОД 56 – 66 Гр в самостоятельном варианте.

10.2. Брахитерапия.

Брахитерапия (внутриканевая лучевая терапия) проводится для опухолей с определенной локализацией (возможна для опухолей языка, дна полости рта) в клиниках, специализирующихся на проведении внутритканевой и сочетанной лучевой терапии.

На современном этапе предпочтительно проведение IMRT или 3D конформной лучевой терапии.

10.3. Химиолучевая терапия.

Применяема только для пациентов, подходящих для проведения химиотерапевтического/лекарственного лечения.

Химиолучевая терапия проводится на основе лучевой терапии в стандартном фракционировании по 2 Гр/фракция в 5 раз в неделю с понедельника по пятницу до СОД 70 Гр в течение 7 недель в сочетании с 3 – х кратным введением цисплатина на 1, 22 и 43 дни лучевой терапии в дозе 100 мг/м².

В тех случаях, когда используется карбоплатин, рекомендована лучевая терапия в режиме стандартного фракционирования с введением карбоплатина еженедельно в дозе АUC 1.5.

Другие виды фракционирования, химиотерапия с применением комбинаций химиопрепаратов, другие дозы назначения цисплатина не подтвердили свою эффективность или преимущества по сравнению с вышеуказанной схемой лечения и не рекомендованы к применению.

В целом, проведение химиолучевой терапии связано с высокой токсичностью, в связи с чем данное лечение должно проводиться в специализированных учреждениях, опытной командой специалистов в сочетании с адекватной сопроводительной и поддерживающей терапией.

10.4. Принципы системной химиотерапии

Проведение системной терапии, в том числе химиолучевой терапии, предпочтительно для пациентов с распространенными опухолевыми процессами.

Индукционная терапия на основе препаратов платины с последующим проведением лучевой терапии на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования, либо с последующим проведением химиолучевого лечения в сочетании с трехкратным введением цисплатина (по 100 мг/м²) может быть использована, однако данных об увеличении показателей общей выживаемости получено не было.

Применение индукционной химиотерапии на основе цисплатина с последующим проведением конкурентной химиолучевой терапии в стандартных дозах (3 – х кратное введение цисплатина в дозе 100 мг/м² не рекомендовано для широкого применения в связи с высокой токсичностью данной схемы терапии.

При применении индукционной химиотерапии на основе цисплатина в последующем рекомендовано проведение лучевой терапии по радикальной программе,

либо химиолучевое лечение в сочетании с еженедельным введением карбоплатина в дозе АUC 1,5 или с еженедельным введением цетуксимаба по 250 мг/м² после введения 1 – й индукционной дозы цетуксимаба по 400 мг/ м² за неделю до начала конкурентной терапии.

Таким образом, при проведении консервативного лечения рака слизистой оболочки полости рта используется первичная системная терапия в виде конкурентной химиолучевой терапии. В виде лекарственных агентов, применяемых в конкурентном режиме с лучевой терапией применяется:

- цисплатин в дозе 100 мг/м²
- карбоплатин/инфузия 5 – фторурацила
- 5-фторурацил/гидроксиреа
- карбоплатин/паклитаксел
- цетуксимаб
- цисплатин/инфузия 5 – фторурацила
- цисплатин/паклитаксел
- цисплатин еженедельно по 40 мг/м²

Для проведения адъювантной (послеоперационной) химиолучевой терапии

- цисплатин по 100 мг/м² 1 раз в 3 неделю.

Для индукционной химиотерапии используются:

- доцетаксел/цисплатин/5 – фторурацил (инфузия)
- паклитаксел/цисплатин/5 – фторурацил(инфузия)
- после проведения индукционной химиотерапии проводится конкурентная химиолучевая терапия с еженедельным введением цисплатина по 40 мг/м², либо цетуксимаба, либо карбоплатина.

Принцип выбора системной терапии должен основываться на основании, прежде всего, анализа общего статуса пациента с учетом локализации и размеров опухоли.

На любом этапе предпочтительным является участие больных в клинических исследованиях. До начала лечения пациенту детально разъясняются цели проводимого лечения, ожидаемые результаты и возможные нежелательные явления и/или дополнительная токсичность.

При рецидивной, нерезектабельном или метастатическом раке слизистых оболочек полости рта в качестве первой линии системной терапии используется:

- цисплатин/5 – фторурацил/цетуксимаб
- карбоплатин/5 – фторурацил/цетуксимаб

В исследованиях было продемонстрировано преимущество комбинации цетуксимаба с цисплатином (или карбоплатином) и 5-фторурацилом над стандартной химиотерапией как в отношении частоты объективного ответа, так и общей выживаемости (исследование EXTREME).

Другие рекомендуемые комбинации:

- цисплатин/цетуксимаб
- цисплатин или карбоплатин/доцетаксел или паклитаксел
- цисплатин/5 фторурацил
- цисплатин или карбоплатин/доцетаксел/цетуксимаб
- цисплатин или карбоплатин/паклитаксел/цетуксимаб

В качестве монотерапии могут быть назначены:

- цисплатин
- карбоплатин
- доцетаксел
- паклитаксел

- 5 – фторурацил
- метотрексат
- цетуксимаб
- капецитабин

Последующая терапия:

- Ниволумаб (назначается только в случае прогрессии после первой линии терапии)
- Пембролизумаб (применяется в случае прогрессии болезни на фоне или после проведения платиносодержащей терапии)

Эффективность ниволумаба у предлеченых и прогрессирующих на платиносодержащих режимах больных была продемонстрирована в исследовании CheckMate-141. Использование данной терапевтической опции позволяет достигнуть лучших, по сравнению со стандартными подходами, результатов и снизить частоту нежелательных явлений. При этом увеличение продолжительности жизни больных достигается вне зависимости от уровня экспрессии PDL-1 в опухоли и наличия вируса папилломы человека.

Следует отметить, что большая, по сравнению с имеющимися стандартами, эффективность пембролизумаба продемонстрирована и в первой линии.

XI. ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.

Динамическое наблюдение после проведенного лечения за пациентами данной группы основывается оценке общего статуса пациента и обязательном детальном осмотре слизистой оболочки полости рта, языка, глотки (в том числе с помощью зеркала либо эндоскопического исследования).

- На первом году после лечения пациенты должны наблюдаться у онколога (предпочтительно, специализирующегося на лечении пациентов с опухолями головы и шеи) 1 раз в 3 месяца.
- на втором году наблюдения осмотр пациента должен осуществляться 1 раз от 2 до 6 месяцев.
- 3 год наблюдения – осмотр 1 раз в 4 – 8 месяцев.
- после пяти лет наблюдения пациент должен быть осмотрен не реже, чем 1 раз в 12 месяцев.

Исследования:

- Ультразвуковое исследование шеи для определения состояния регионарного лимфоколлектора имеет важное значение. Необходимо выполнение данного исследования на каждом динамическом осмотре.
- Рентгенологическая визуализация (РКТ, МРТ) должна выполняться через 6 месяцев после завершения лечения (обязательно в сравнении с данными исследования до начала лечения, и динамических исследований, если они выполнялись в процессе лечения). Особенно это касается зон, труднодоступных для осмотра (ротоглотка, гортаноглотка, гортань, носоглотка).
- Компьютерная томография органов грудной клетки (с/без контрастированием – по назначению клинициста), особенно для пациентов с анамнезом курительщика.
- ПЭТ-КТ имеет важное значение в динамическом наблюдении за пациентами с опухолями головы и шеи. Особенно важно выполнение данного исследования у пациентов, получавших консервативное лечение, для объективной оценки эффективности лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Ang KK, Harris J, Wheeler R et al., Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:24-35 (про химиолучевое лечение)
2. 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 (GORTEC 99 – 02): an open-label phase 3 randomized trial. *Lancet Oncol*, 2012;13:145-53.
3. Looser KG, Shah JP, Strong EW The significance of “positive» margin in surgically resected epidermoid carcinomas. *Head Neck Surg.*1978; 1:107 – 111.
4. Hinni ML, Zarca MA, Hoxworth JM. Marging mapping in transoral surgery for head and neck cancer. *Laryngoscope* 2013; 123:1190-1198
5. Gregoire V, Evance M, Le QT. Delineation of the primary tumor Clinical Target Volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRC Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2018;126(1):3-24.
6. Adelstein DJ, Moon J, Hanna E, et al. Docetaxel, cisplatin and fluorouracil induction chemotherapy followed by accelerated fractionation/concomitant boost radiation and concurrent cisplatin in patient with advanced squamous head and neck cancer: a Southwest Oncology Group phase II trial (S0216). *Head and Neck* 2010;32:221-228.
7. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPLIN randomized phase II study. *J Clin Oncol.*2013;31:845-852.
8. Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant radiotherapy in locally advanced head and neck carcinoma. (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2004; 22:69-76. 1.
- Привес М. Г., Лысенков Н. К., Бушкович В. И. *Анатомия человека.* — 12-е изд., перераб. и доп. — СПб. издательский дом СПбМАПО, 2006. — 720 с., ил.
9. Субраманиан С., Любаев В. Л., Бржезовский В. Ж., Айдарбекова А. А. Классификация лимфатических узлов шеи: необходимость перехода на современную классификацию в онкологической практике. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*, т. 17, No3, 2006
10. Myers, Jeffrey. *Cancer of the Head and Neck*, 5th Edition. Wolters Kluwer Health, 20161006.
11. *AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010)* published by Springer New York, Inc
12. *NCCN Guideline for Head and Neck Cancers*, version 1.2019.