



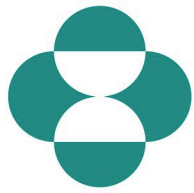
УЧЕБНА КНИГА

текстове за продължаващо
медицинско обучение

2016

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МАЛИГНЕНИ ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

20–22 октомври 2016, Варна



MSD



NOVARTIS

caring and curing



PharmaSwiss

Choose More Life



novo nordisk®

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МАЛИГНЕНИ ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ



УЧЕБНА КНИГА 2016

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МАЛИГНЕНИ ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО
МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ

*Под редакцията на
доц. д-р Димитър КАЛЕВ, д.м.*



АРТ ТРЕЙСЪР

Варна, 2016



**БЪЛГАРСКО
ОНКОЛОГИЧНО
НАУЧНО
ДРУЖЕСТВО**



СБАЛОЗ ВАРНА



**МЕДИЦИНСКИ
УНИВЕРСИТЕТ
ВАРНА**

МОРЕ 2016 благодарни на Merck, Eli Lilly, Sanofi Aventis, Roche, Boehringer Ingelheim и Chimimport за подкрепата в издаването на тази учебна книга.

© Александър Герасимов, Антония Симеонова, Васил Свещаров, Веселина Първанова, Галина Куртева, Георги Павлов, Гюлер Солакова, Димитър Кацаров, Драга Тончева, Захари Захариев, Ивайла Димова, Иглика Михайлова, Ирена Костадинова, Ирина Трифонова, Марин Пенков, Марчела Колева, Милена Димчева, Милка Георгиева, Надя Димитрова, Наталия Чилингирова, Павел Бочев, Павел Станимиров, Росен Коларов, Росица Кръстева, Румен Габровски, Соня Сергиева, Татяна Хаджиева, Юлиан Рангачев – автори, 2016

© Димитър Калев – съставител и редактор, 2016

© АРТ ТРЕЙСЪР – издател, 2016

ISBN 978-619-7094-24-4

www.more-conference.com – официален сайт на МОРЕ 2016

Под егидата на
Община Варна



ВЪВЕДЕНИЕ

Тази книга е част от работата на Националния експертен борд за поведение при малигнени епителни тумори на глава и шия, *MOPE 2016*. Замислена е като сборник от статии в стил *State of the Art*. Главната ѝ цел е да достигне до българските лекари, практикуващи онкология, и да послужи за тяхното продължаващо медицинско обучение (Continuing Medical Education).

Съдържанието на Учебната книга включва 18 статии върху патогенеза, молекулярно типизиране, диагностика и лечение на пациенти с епителни тумори на глава и шия. Всички авторски текстове провеждат и налагат определен стил на онкологично мислене – медицина, основана на доказателства, с дефинирани степени на препоръчителност. Идеалният модел пред локалните възможности, експертното становище пред финансово-политическата конюнктура – това е кредо на авторите в тази книга. Освен образователна, текстовете притежават и възпитателна функция – да вложат в социалното съзнание и в организацията на здравеопазване респект към лидерската роля на националните експерти по онкология.

Учебната книга на Седмата национална конференция *MOPE 2016* е работена и се публикува паралелно с *Националното ръководство за клинично поведение при малигнени епителни тумори на глава и шия* и в известен смисъл обогатява неговото съдържание. И двата документа добавят към българската клинична онкология неща, които читателят може да приложи и провери в ежедневната клинична практика.

доц. д-р Димитър Калев
Председател на Организационен комитет MOPE 2016

////////////////////////////////////

**КРИТЕРИИ ЗА ЕКСПЕРТЕН ЦЕНТЪР ЗА ТУМОРИ
НА ГЛАВА И ШИЯ**

////////////////////////////////////

доц. д-р Надя Димитрова, гм

Национален раков регистър, СБАЛО – София

КРИТЕРИИ ЗА ЕКСПЕРТЕН ЦЕНТЪР ЗА ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

доц. д-р Надя Димитрова, дм

Национален раков регистър, СБАЛО – София

ОБЗОР

Злокачествените тумори на глава и шия включват тези на устна и устна кухина, носна кухина и синуси, назофаринкс, орофаринкс, слюнчени жлези, хипофаринкс и ларинкс – общо около 1500 нови случая се диагностицират годишно в България. Всяко от тези заболявания поотделно е с ниска честота, но като група заболяемостта и смъртността от тях в България през 2013 г. са съответно 22.2/100 000 и 11.5/100 000. Като редки злокачествени болести (РЗБ) те са обект на изучаване в рамките на финансирания от Европейската комисия проект RARECARENet, стартирал през 2012 г. с основна цел да създаде информационна мрежа за предоставяне и разпространение на изчерпателна информация за РЗБ на онколози, общопрактикуващи лекари, изследователи, здравни власти, пациенти и обществото като цяло.

В настоящата статия се представят резултатите за България от трите компонента на RARECARENet относно злокачествените тумори на глава и шия (ТГШ) – епидемиологични индикатори; връзка между обема дейност на лечебните заведения и изхода за пациентите; критерии за качество на лечението на РЗБ в експертни центрове.

Резултати: Заболяемостта от ТГШ в България варира от 0.48 на 100 000 (за епителни тумори на носна кухина и синуси) до 7.51 на 100 000 (за епителни тумори на хипофаринкс и ларинкс). Петгодишната преживяемост на пациенти с ТГШ в България е от 13.5% (за орофаринкс) до 53.6% (за устна кухина и устна) и е с 10 до 20 процентни пункта по-ниска от средната за Европа за съответните локализации. Пациентите с ТГШ имат почти 60% по-висок риск от смърт, ако са лекувани в болници с малък обем дейност, в сравнение с тези с голям обем дейност. Въпреки това, 17% от пациентите се лекуват в болници с малък обем дейност (по-малко от 20 пациенти/годишно). Пилотното тестване на критериите за експертен център за ТГШ потвърди, че избраните индикатори са адекватни, но за по-точната им оценка е нужно по-детайлно отразяване на информацията в медицинската документация, включително пълен набор от данни в патоанатомичните доклади.

Значително по-ниската преживяемост на пациентите с ТГШ в България в сравнение със средната за Европа вероятно се дължи на съществуващите все още предизвикателства в диагностиката и лечението им, които могат да бъдат преодоляни със съвместните усилия на експерти от различни специалности и държави, включени в мрежа от експертни/референтни центрове.

Увод

Злокачествените тумори на глава и шия (ТГШ) включват тези на устна и устна кухина, носна кухина и синуси, назофаринкс, орофаринкс, слюнчени жлези, хипофаринкс и ларинкс – общо около 1500 нови случая се диагностицират годишно в България. Всяко от тези заболявания поотделно е с ниска честота, но като група заболяемостта и смъртността от тях в България през 2013 г. са съответно 22.2/100 000 и 11.5/100 000.¹ Като редки злокачествени болести (РЗБ) те са обект на изучаване в рамките на финансирания от Европейската комисия проект RARECARENet, стартирал през 2012 г. с основна цел да създаде информационна мрежа за предоставяне и разпространение на изчерпателна информация за РЗБ на онколози, общопрактикуващи лекари, изследователи, здравни власти, пациенти и обществото като цяло (www.rarecarenet.eu). Тъй като РЗБ представляват сериозно предизвикателство, защото се счита, че те са около една четвърт (22%) от всички новодиагностицирани с рак в Европа и пациентите с РЗБ имат по-ниска преживяемост от тези с по-чести видове злокачествени болести, идентифицирането на начини за подобряване качеството на медицинското обслужване на пациентите трябва да бъдат поставени като приоритет за общественото здравеопазване.² Насочването на пациенти с ТГШ за диагностика, лечение и проследяване в експертен център се счита като най-оптимална стратегия за ефективен подход при тях.³⁻⁷ Критерии за качество на медицинското обслужване в ек-

пертен център за ТГШ са разработени през 2014 г. от RARECARENet, една от целите на който е да предостави информация за референтни центрове за диагностиката и лечението им. Проектът RARECARENet има три основни компонента: 1) оценка на епидемиологичните индикатори за РЗБ на европейско ниво и на ниво отделни държави чрез използване на данни от популационни ракови регистри; 2) пилотно проучване на обема дейност на лечебните заведения – разглежда степента на централизация на лечението на пациентите с РЗБ, както и връзката между обема дейност на лечебните заведения и изхода за пациентите; 3) проучване с висока резолюция (high resolution study) за експертни центрове за РЗБ – относно идентифицирането на критерии за качество на лечението на РЗБ в експертни центрове. Повече детайли относно организацията на тези проучвания, източниците на информация и качеството на анализирания данни могат да се намерят на сайта на проекта: www.rarecarenet.eu.

В настоящата статия се представят резултатите за България от трите компонента на RARECARENet относно злокачествените тумори на глава и шия (ТГШ).

Епидемиологични индикатори за ТГШ в България и Европа⁸

Заболеемостта от ТГШ в България варира от 0.48 на 100 000 (за епителни тумори на носна кухина и синуси) до 7.51 на 100 000 (за епителни тумори на хипо-

КРИТЕРИИ ЗА ЕКСПЕРТЕН ЦЕНТЪР ЗА ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

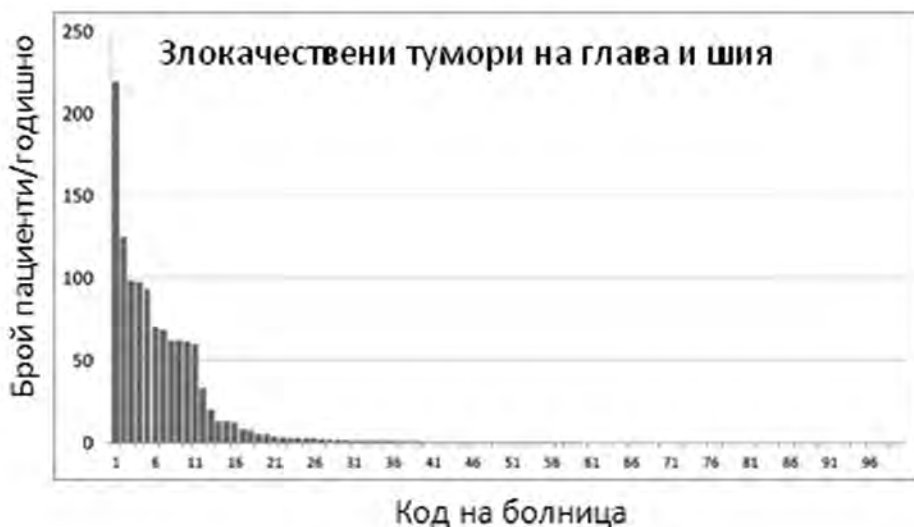
фаринкс и ларинкс) (Табл. 1). Средните за Европа показатели за съответните локализации са по-ниски, с изключение на заболяемостта от епителни тумори на големи слюнчени жлези и на орофаринкс. Петгодишната преживяемост на пациенти с ТГШ в България варира от 13.5% (за орофаринкс) до 53.6% (за устна кухина и устна). Преживяемостта на пациентите от Европа е с около 10 до 20 процентни пункта по-висока за съответните локализации, отколкото в България, с изключение на епителните тумори на устна кухина и устна, при които е сходна (Табл. 1).

Центрове за лечение на злокачествени ТГШ в България. Централизацията на медицинското обслужване се разглежда като особено важна за лечението на РЗБ и в частност – на ТГШ, позволяваща на специалистите да диагностицират и лекуват по-голям брой пациенти. Лечението на ТГШ в България понастоящем е разпръснато между 50 болници, което е предизвикателство за разпределянето на ресурси и осигуряването на експерти. Следователно централизацията на лечението на ТГШ е сред ключовите фактори за подобряване на резултатите за пациентите

и е важна препоръка в националната стратегия за РЗБ¹⁷, поради което Министерството на здравеопазването поддържа списък с центрове за редки болести, включително злокачествени ТГШ, с цел да стимулира централизацията на лечението.

Степената на централизация на лечението на ТГШ е показано схематично на Фиг. 1. Резултатите от пилотното проучване в България, което оцени връзката между обема дейност на болниците и резултатите от лечението, показват, че пациентите с ТГШ имат почти 60% по-висок риск от смърт, ако са лекувани в болници с малък обем дейност, в сравнение с тези с голям обем дейност. Въпреки това, 17% от пациентите се лекуват в болници с малък обем дейност (по-малко от 20 пациенти/годишно).

Да се определят специализирани експертни центрове за ТГШ в България е откъд обхваща на дейности по проекта RARECARENet, поради което той се фокусира само върху разработването на критерии за качество, които, от своя страна, да се използват при идентифицирането на такива центрове.



Фигура 1. Обем дейност на болниците, в които е проведено основното лечение на пациенти с тумори на глава и шия – резултати от пилотно проучване на RARECARENet. Болниците са подредени в низходящ ред според обема дейност (кодовете на болниците са случайни и различни от действителните).

Таблица 1. Фактическа заболяемост на 100 000 (средногодишна за периода 2000-2007 г.), прогнозен брой нови случаи за 2013 г. и петгодишна релативна преживяемост за диагностицираните през 2000-2007 г. пациенти с РЗБ на глава и шия в България и Европа

Диагноза	Заболяемост						Преживяемост									
	България			Европа			България			Европа						
	ФЗ	HR CI 95%	ПБНС 2013	ФЗ	HR CI 95%	ПБНС 2013	BC 2000-2007	5ГП	HR CI 95%	BC 2000-2007	5ГП	HR CI 95%				
	Долна	Горна		Долна	Горна				Долна	Горна		Долна	Горна			
Тумори на носна кухина и синуси	0.480	0.428	0.538	38	0.450	0.439	0.460	2346	280	31.3	25.5	38.5	6 867	47.3	45.8	48.8
Тумори на назофаринкс	0.863	0.792	0.939	38	0.475	0.464	0.486	2360	514	33.5	29.0	38.7	7 276	48.9	47.5	50.2
Тумори на големи слюнчени жлези и подобни на тях тумори	1.274	1.187	1.365	115	1.391	1.373	1.410	7173	778	40.1	35.8	45.0	21 364	62.8	62.0	63.7
Тумори на хипофаринкс и ларинкс	7.512	7.299	7.730	497	5.875	5.837	5.913	30429	4 705	43.3	41.6	45.1	91 558	52.8	52.4	53.3
Тумори на орофаринкс	2.309	2.192	2.432	276	3.320	3.292	3.349	16885	1 364	13.5	11.4	16.0	50 843	40.9	40.4	41.4
Тумори на устна кухина и устна	5.320	5.140	5.503	401	4.780	4.746	4.815	24857	3 196	53.6	51.2	56.1	73 101	56.7	56.2	57.1

Легенда: ФЗ – фактическа заболяемост на 100000 случая; ПБНС – прогнозен брой нови случаи; BC – брой случаи; 5ГП – петгодишна преживяемост.

КРИТЕРИИ ЗА ЕКСПЕРТЕН ЦЕНТЪР ЗА ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

Индикатори за качество на медицинското обслужване в експертни центрове за ТГШ. Както беше споменато по-горе, един от основните резултати от проекта RARECARENet е определянето на общи критерии за качество на медицинското обслужване в експертни центрове за РЗБ. Тези критерии бяха използвани, за да се посочат и специфични критерии за ТГШ. Общите критерии за качество бяха разработени на европейско ниво въз основа на консенсус, използвайки доказателства, получени както на европейско ниво (Експертен комитет по редки болести към Европейската комисия), така и в отделни държави.⁹⁻¹⁶

Според общите критерии за качество, експертните центрове трябва:

1. Да осигурят подходящо лечение според ръководства, основани на доказателства, което да е пациент-центрирано и да има мултидисциплинарен подход.

2. Да разработват/поддържат маршрути на пациента на национално ниво и трансгранично.

3. Да разработват клинични ръководства и ръководства за добра практика.

4. Да осигуряват среда за обучение чрез промоция на дейности за специализация и продължаващо обучение.

5. Да стимулират клинични и епидемиологични проучвания на РЗБ.

6. Да подкрепят пациентите чрез предоставяне на информация, адаптирана към техните потребности, култура и етническа група.

7. Да притежават платформа за електронно здравеопазване, за да обработват и споделят информация, биомедицински образи или клинични проби, обезпечена с достатъчно човешки и структурни ресурси и оборудване.

8. Да имат прозрачна система за контрол на качеството, включително мониториране и оценка на предлаганите услуги.

9. Да докладват редовно обема дейност – брой пациенти с РЗБ, обслужени в центъра.

Тези общи критерии за качество на дейностите в експертни центрове спомогнаха за разработването на специфични критерии за медицинско обслужване на пациентите с РЗБ и в частност с ТГШ. Ключовите аспекти на медицинското обслужване, отнасящи се до всички РЗБ, са представени в Табл. 2. При идентифицирането и оценката

Таблица 2. Ключови области на медицинското обслужване на пациенти с РЗБ, въз основа на които са предложени специфични критерии за качество в експертни центрове за ТГШ

Ключова област	Защо е важна за РЗБ
Правилни и своевременни процедури за диагноза и стадиране	Поради това, че РЗБ са с ниска честота, много лекари нямат възможност да поставят правилна диагноза и не всички патолозите имат достатъчно опит да идентифицират морфологичния вид. Високо експертно ниво е необходимо и за правилно стадиране. Липсата на опит поради рядко срещане на тези злокачествени болести води до използване на неадекватни диагностични процедури, неправилна или забавена диагноза и некоректно стадиране. Освен това, клиничният маршрут на пациента не винаги е ясен, защото може да не съществуват центрове, специализирани в редки злокачествени болести, където пациентите да бъдат насочени.
Качество на медицинското обслужване	Липсата на знания и клиничен опит сред медицинския персонал, лекуващ пациенти с РЗБ, може да доведе до субоптимална грижа. Поради ниската им честота е трудно да се провеждат клинични проучвания и да се разработват клинични ръководства, основани на доказателства. Където те съществуват, придържането към тях е много важно, за да се осигури най-подходяща и основана на доказателства грижа. Независимо от наличието на клинични ръководства, лечението трябва да се провежда от мултидисциплинарен екип, защото по този начин се осигурява по-високо качество на предоставената грижа.

Качество на патоанатомичния доклад след хирургично лечение	Патоанатомичните доклади са съществен елемент при планиране на следоперативното лечение. В идеалния случай те трябва да съдържат пълен набор основни данни, определени от ръководствата на съответните научни организации. Непълнотата в стандартизирания набор от данни може да създаде проблем при планиране на лечението.
Качество на хирургично-то и лъчелечение	Поради това, че честота на тези злокачествени болести е ниска, да се намери опитен хирург и/или лъчетерапевт е трудно. Некачественото хирургично и лъчелечение може да доведе до реоперация или рецидив, които би трябвало да бъдат избягвани, защото повлияват значително качеството на живот на пациентите.
Наличие на официални мултидисциплинарни комитети за вземане на решения	Мултидисциплинарните екипи са много важни при лечението на РЗБ, защото те дават възможност на професионалисти от широк кръг специалности да работят заедно, за да осигурят цялостен лечебен план за пациентите. Това е от особена важност поради ограничените научни доказателства относно лечението на РЗБ. В допълнение, наличието на мултидисциплинарни екипи в центровете с голям обем дейност е свързано с по-добър изход за пациентите, по-кратко време от поставяне на диагноза до започване на лечение и по-голям избор от терапевтични варианти.
Участие в клинични и транслационни проучвания	Поради малкия брой случаи с РЗБ годишно често е трудно да се създадат ръководства и протоколи, основани на доказателства. Следователно експертните центрове трябва да се свържат в мрежи с други центрове в Европа, заедно да участват в клинични проучвания и да разработят алтернативен дизайн и подходи, чрез които да подобрят стандартизирането на подходящи схеми за лечение на РЗБ.

Таблица 3. Индикатори за качество на обслужването на пациенти с ТГШ в България, диагностицирани през периода 2009-2011 г.

Критерий за експертен център за ТГШ	Индикатор за качество	Резултати от проучването с висока резолюция в България
Своевременно започване на лечение	Време до започване на лечение (време от окончателната диагноза, поставена от патолог, до започване на хирургично или лъчелечение)	За 80% от пациентите това време е по-малко от 4 седмици
	Време до започване на следоперативно лъчелечение или едновременно лъчехимиолечение	За 66% от пациентите това време е по-малко от 8 седмици
Стадий при поставяне на диагноза	Определен е стадий при поставяне на диагнозата	18.6% от пациентите са с неуточнен стадий
Придържане към клинични ръководства	Процент пациенти с ранен стадий I и II, насочени за хирургично или лъчелечение	52.7%
	Процент пациенти с локално авансирал стадий III и IV, насочени за хирургично плюс следоперативно лъчелечение или следоперативно лъчехимиолечение	52.8%; трябва да се отбележи, че липсва голяма част от информацията за проведено лъчелечение и този резултат може да не е репрезентативен

КРИТЕРИИ ЗА ЕКСПЕРТЕН ЦЕНТЪР ЗА ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

Качество на хирургичното и лъчелечение	Пълна туморна резекция (хистологична верификация на чисти резекционни ръбове след хирургично лечение)	20%
	Повторно приемане в болница, ре-операция в рамките на 30 дни след първоначално хирургично лечение	В рамките на проучването с висока резолюция не е събрана такава информация, защото не е била достъпна
	Степен 3 или по-висока на късни токсични ефекти (повече от 3 месеца след лъчелечение)	В рамките на проучването с висока резолюция не е събрана такава информация, защото не е била достъпна
	Процент пациенти, третирани с модулирано по интензитет лъчелечение в сравнение с тези с 3D-конформално лъчелечение	В рамките на проучването с висока резолюция не е събрана такава информация, защото не е била достъпна
	Възможност за осъществяване на всички видове хирургично лечение и реконструктивна хирургия	В рамките на проучването с висока резолюция не е събрана такава информация, защото не е била достъпна
Качество на патоанатомичните доклади след хирургично лечение	Процент от патоанатомичните доклади, които съдържат пълен набор задължителни данни, според ръководството на ESMO	20%
Наличие на официално решение от мултидисциплинарен онкологичен комитет	Няма индикатор	В рамките на проучването с висока резолюция не е събрана такава информация, защото не е била достъпна
Участие в клинични и приложни проучвания	Няма индикатор	В рамките на проучването с висока резолюция не е събрана такава информация, защото не е била достъпна

на експертен център е важно да се съобразят всички тези аспекти. Специфични индикатори, основани на тях, отнасящи се до ТГШ, са представени в Табл. 3.

Предизвикателства в лечението на злокачествените ТГШ в България. Резултатите от RARECARENet бяха представени за обсъждане от българските експерти на работна среща през май 2015 г. в София. На срещата присъстваха онколози, хирурзи, патолози, епидемиолози, представители на Министерство на здравеопазването, Комисия по редки болести, ракови регистри и пациентски

организации. В хода на дискусиата бяха идентифицирани някои основни предизвикателства в диагностиката и лечението на РЗБ като цяло, както и специфично за ТГШ.

- Съществува децентрализация на лечението, която се отразява негативно на резултатите за пациента.
- Липсват определени експертни центрове, в които да се централизира лечението.
- Липсват съвместими стандарти за медицинско обслужване, което е предпоставка

за създаване на неравнопоставеност относно предоставените медицински услуги в различни лечебни заведения.

- Насочването на пациенти за второ мнение не е добре организирано.
- Ограниченият опит на патолозите и недостатъчното оборудване на лабораториите допринасят за забавяне или грешки при поставяне на диагноза.
- Недостатъчно изучаване на ТГШ и неадекватно използване на резултатите от проучвания при определяне на политиката спрямо тях.
- Непълна медицинска документация, което, наред с другите предизвикателства, може да създаде затруднения при мониториране на индикатори за качество за спазване на диагностично-лечебни стандарти.
- Области, подлежащи на подобрене относно ТГШ, са:
 - диагностика – 58% от пациентите се диагностицират в напреднал стадий, 19% са с неуточнен стадий; повечето от пациентите провеждат направо хирургично лечение, без предварителна биопсия, което е в противоречие с ръководствата на ESMO; патоанатомичните доклади са непълни и често не съдържат информация за резекционни линии;
 - комуникация между отделните специалисти в рамките на мултидисциплинарни онкологични комитети – ефективната комуникация между патолози, хирурзи и други специалисти чрез активното им участие в срещите и обсъжданията на мултидисциплинарни онкологични комитети и своевременния обмен на информация между тях може да подобри качеството на грижата за пациентите.

Заключение

Включването на ТГШ в списъка с редки злокачествени болести дава възможност за по-задълбоченото им изучаване както на популационно ниво, така и в проучвания, целящи генериране на доказателства за най-ефективен подход при тях. Резултатите от проекта RARECARENet, отнасящи се до диагностиката и лечението на ТГШ в България, показват, че съществуващата децентрализация на медицинското обслужване се отразява негативно на резултатите – пациентите с ТГШ имат почти 60% по-висок риск от смърт, ако са лекувани в болници с малък обем дейност, в сравнение с тези с голям обем дейност. Пилотното тестване на критериите за експертен център за ТГШ потвърждава, че избраните индикатори са адекватни, но за по-точната им оценка е нужно по-детайлно отразяване на информацията в медицинската документация, включително пълен набор от данни в патоанатомичните доклади. Значително по-ниската преживяемост на пациентите с ТГШ в България в сравнение със средната за Европа вероятно се дължи на съществуващите все още предизвикателства в диагностиката и лечението им, които могат да бъдат преодоляни със съвместните усилия на експерти от различни специалности и държави, включени в мрежа от експертни/референтни центрове.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валерианова З, Димитрова Н, Вуков М, Атанасов Т. (ред.) Заболяемост от рак в България, 2013. Български национален раков регистър. София, 2015
2. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *European journal of cancer* 2011; 47 (17): 2493-511
3. 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

КРИТЕРИИ ЗА ЕКСПЕРТЕН ЦЕНТЪР ЗА ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

4. Lassig AAD, Joseph AM, Lindgren BR, Fernandes P, Cooper S, Schotzko C, Khariwala S, Reynolds M, Yueh B. The effect of treating institution on outcomes in head and neck cancer. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2012; 147 (6): 1083-1092
5. 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
6. 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
7. Kubicek GJ, Wang F, Reddy E, Shnyder Y, Cabrera CE, Girod DA. Importance of treatment institution in head and neck cancer radiotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 141: 172-176
8. Димитрова Н, Дж. Гата, А. Трама, Р. Капокача, Л. Бота, В. Иванова. Значимост на редките злокачествени болести в България: резултати от проекта RARECARENet. *Онкология* 2015; 4: 25-41
9. 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
10. 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
11. European networks of reference for rare diseases. Available at: http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/european_reference_networks/erf/index_en.htm
12. 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
13. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on Cancer Services. Improving outcomes in head and neck cancers – The Manual. London 2004
14. Institut National du Cancer. Structuration de l'offre de soins pour les patients adultes atteints de cancers rares. 2011; Available at: www.centreleonberard.fr/
15. German Guideline Program in Oncology. Available at: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/media/Guideline_Program_Oncology_2015.pdf
16. van der Zwan JM, Visser O, Siesling S. High resolution study on Centres of expertise for rare cancers. Protocol for data collection. Utrecht, 2013
17. Национална програма за редки болести 2009-2013 г. 2009; Available at: www.mh.government.bg/media/filer_public/2015/04/17/programa-redki-bolesti-2009-2013.pdf

////////////////////////////////////

**ГЕННИ СИГНАТУРИ НА МАЛИГНЕНИ ЕПИТЕЛНИ
ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ – ПРЕПРАТКА КЪМ
КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА**

////////////////////////////////////

чл. кор. проф. д-р Драга Тончева, дбн

Катедра по медицинска генетика, Медицински университет – София,
Национален геномен център по социално значими заболявания

ГЕННИ СИГНАТУРИ НА МАЛИГНЕНИ ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ – ПРЕПРАТКА КЪМ КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

ил. кор. проф. д-р Драга Тончева, дбн

Катедра по медицинска генетика, Медицински университет – София,
Национален геномен център по социално значими заболявания

ОБЗОР

Статията представя всички редки наследствени синдроми, предразполагащи към малигнени епителни тумори на глава и шия. Отделно са анализирани наследствените малигнени тумори на глава и шия. Спорадичните тумори са детайлизирани според фенотип-генотипните им корелации. Накрая са представени съвременните генетични прогностични и предиктивни маркери в актуалните им корелации и валидации.

Увод

Плоскоклетъчните карциноми на глава и шия в малка част от случаите се дължат на редки синдроми или на генетична предразположеност към наследствени тумори. Повечето от тях са индуцирани под действие на външни фактори – карциногени или вирусни инфекции.

Редки наследствени синдроми, предразполагащи към малигнени епителни тумори на глава и шия

Няколко редки синдроми, свързани с моногенни дефекти, асоциират с висок риск към развитие на малигнени епителни тумори на глава и шия при отсъствие на алкохолно въздействие или тютюнопушене: синдром на *Lynch*-II, синдром на *Bloom*, анемия на *Fanconi*, конгинеталната дискератоза (DC),

атаксия-мелангвектазия, синдром на *Li-Fraumeni* и синдром на *Rothmund-Thompson*.

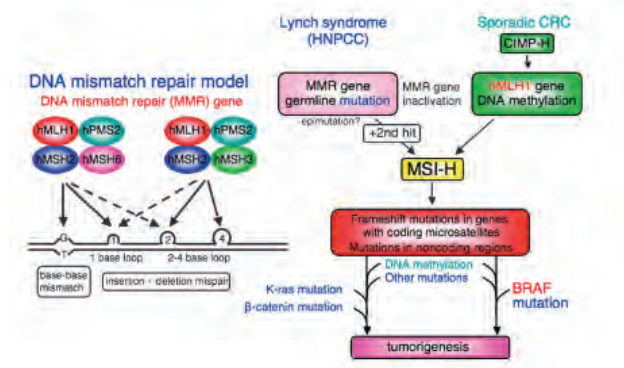
Синдром на *Lynch* (LS). Проявява се в две форми: синдром на *Lynch* I (наследствен неполипозен колоректален карцином) и синдром на *Lynch* II (карциноми с различни локализации: стомах, тънко черво, черен дроб, горен уринарен тракт, мозък, яйчник и кожа). Известен е като *фамилен раков синдром*, за който са характерни ендометриални и аденокарциноми на дебело черво, както и множество първични малигнени неоплазми. Заболяването е генетично хетерогенно и се дължи на мутации в *MMR*-гени (*mismatch repair*), свързани с поправка на нарушения в ДНК (грешки на репарацията): *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PM*. Клетките с мутации продължават да се делят безконтролно, натрупват нови генетични нарушения, които определят развитие на злокачествен клетъчен фенотип. *EPSCAM*-геният при мутации инактивира близо разполо-

жения до него ген *MSH2*. Индивиди, носители на мутации в един от тези гени, не винаги развиват злокачествени тумори.

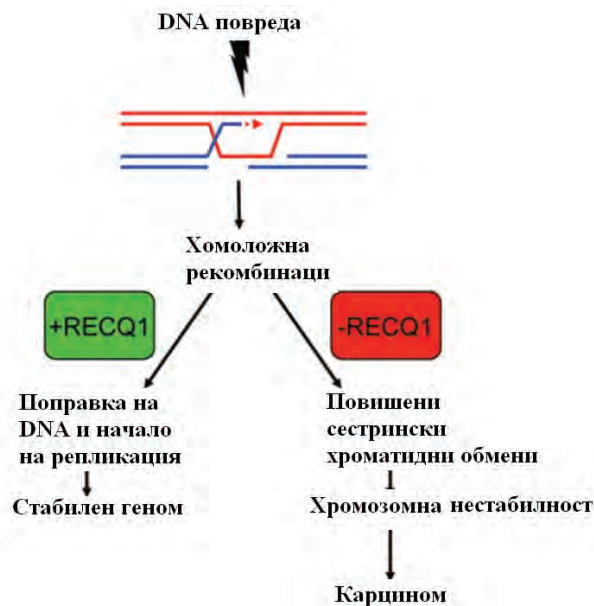
При пациенти с гани за LS туморната тъкан първо се изследва с имунохистохимичен тест (ИHC) за оценка на експресия на MMR-протеини, а туморната ДНК се тества за микросателитна нестабилност (MSI). Пациенти с тумори, показващи висока нестабилност (MSI-H) и загуба на експресия на MMR-протеини (*MSH2*, *MSH6* или *PMS2*) се изследват за ДНК-герминативна мутация в неекспресирания ген. Пациенти с MSI и със загуба на експресия на *MLH1* се изследват за *BRAFV600E*-мутация. При *BRAF*-мутирал тип се касае за спорадичен колоректален карцином. При *BRAF*-div тип се изследва статус на метилиране на *MLH1*. При хиперметилян промотор на гена се касае за спорадичен колоректален карцином, а при неметилян промотор се прави ДНК-тест за герминативна мутация в *MLH1* гена^{1,2} (Фиг. 1).

Болестта се наследява по автозомно доминантно тип. При носителство на герминативна мутация, рискът за нейното предаване в потомството е 50%. Това налага индивидът да бъде насочен за медико-генетична консултация.

Синдром на Влоот. Той е наследствена болест, която се характеризира с нисък



Фигура 1. Генетични нарушения при синдром на Lynch.²

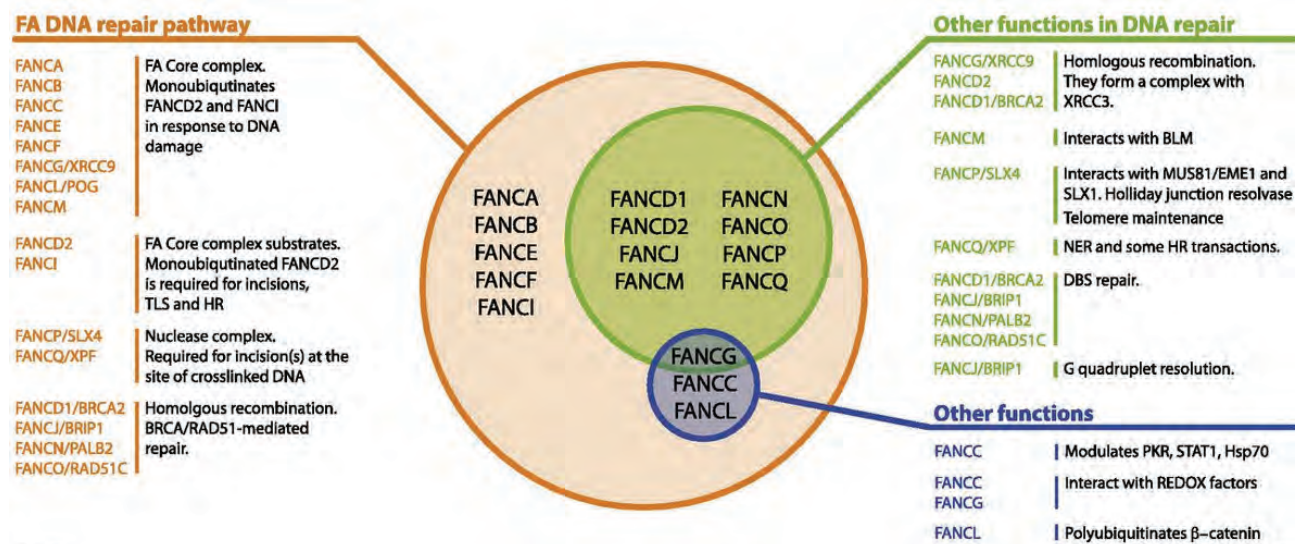


Фигура 2. Генетични нарушения при синдром на Влоот.

ръст, чувствителност на кожата към слънчеви лъчи, зачервена кожа с форма на пеперуда от двете страни на носа и бузите, телеангиектазии, хипо-/хиперпигментации около зачервените зони и силно повишен риск за развитие на карциноми. Допълнителната симптоматика включва: специфичен фациес, повишен риск за диабет, хронична обструктивна белодробна болест, леко нарушена имунна система, чести инфекции в детския период. Синдромът се дължи 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 подготовката за клетъчно делене и възстановяване на ДНК-нарушения (Фиг. 2). Диагнозата се поставя чрез секвениране по Сангер.

Синдромът се наследява по автозомно-рецесивен тип. Родителите на болния са хетерозиготни носители на мутация. Рискът за следващо болно дете в семейството е 25%.

ГЕННИ СИГНАТУРИ НА МАЛИГНЕНИ ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ



Фигура 3. Генетични нарушения при анемия на Fanconi.⁵

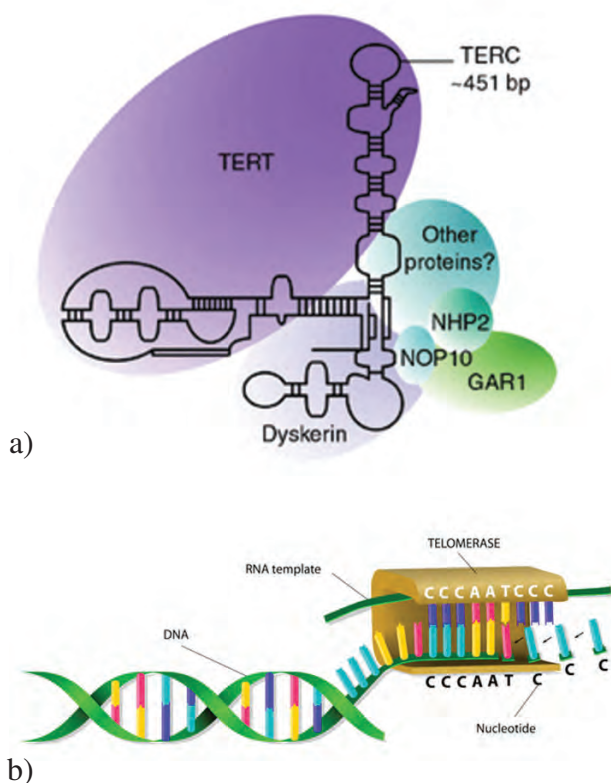
Анемия на Fanconi (FA). Тя е рядка наследствена болест, която засяга различни части на тялото. Характеризира се с нарушена функция на костен мозък, развитие на прогресивна панцитопения и на миелодиспластичен синдром; вродени аномалии – микроцефалия, нисък ръст, скелетни, сърдечни и бъбречни малформации; хипопигментация на кожата, петна с цвят на мляко с кафе. Болните с анемия на Fanconi имат повишен риск за остра миелоидна левкемия (10-30%), тумори на глава и шия, на гастроинтестинален тракт и полови органи. Кохортни изследвания при пациенти с анемия на Fanconi показват 700 пъти по-висок риск за развитие на плоскоклетъчни карциноми на глава и шия в сравнение с общата популация.^{3,4}

Болестта е генетично хетерогенна и се дължи на мутации, които нарушават функцията на един от 15 различни гени, участващи в активиране и изграждане на комплекс за поправка на ДНК-увреждания (*BRCA2*, *BRIP1*, *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCL*, *FANCM*, *PALB2*, *RAD51C*, *SLX4*). От тях 8 дават информация за синтез на про-

теини, формиращи FA-централен комплекс, който активира два протеина – FANCD2 и FANCI, свързани с поправка на ДНК⁵ (Фиг. 3). В 80-90% от случаите с анемия на Fanconi мутациите засягат три гена – *FANCA*, *FANCC*, *FANCG*, кодиращи белтъци от т.нар. централен комплекс. Герминативни мутации в FA-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*, *BRIP1*, *PALB2*, *RAD51C*, *SLX4*, също водят до анемия на Fanconi.

Болестта се наследява по автосомно-рецесивен път от двамата родители, които са хетерозиготи по мутантен ген. Рискът в такива семейства е 25%. Много рядко се наблюдава X-рецесивно наследяване на генетичния дефект: при майка хетерозигот мутантният ген се предава на 50% от синовете, които са хемизиготи и са болни, а при баща, носител на мутацията, в X-хромозомата децата са здрави. Генетичната диагноза се поставя чрез ново генерационно секвениране (NGS).

Конгинетална дискератоза (DC). Тя засяга различни части на тялото и се ха-



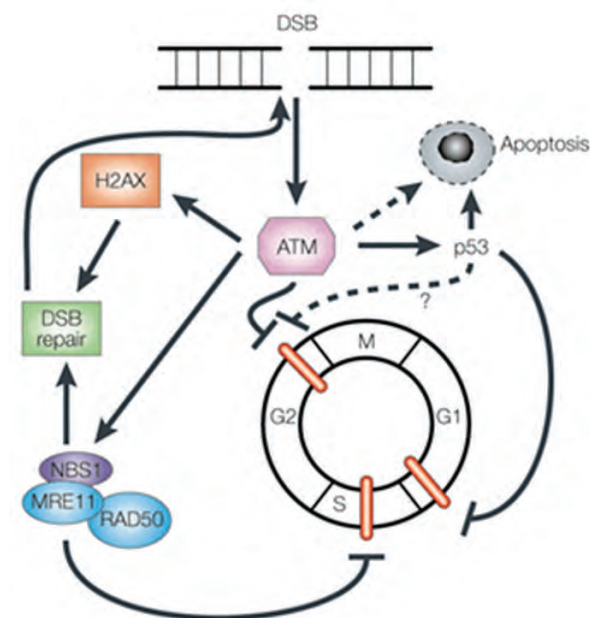
Фигура 4. (а) генетични нарушения при конгинетална дискератоза; (б) теломерни райони на хромозомите.

рактеризира с триада: слаб растеж или дистрофия на ноктите на ръцете и краката; кожна пигментация с вид на „дантела“, особено в областта на глава и шия и бели петна във вътрешността на устата „mucosal leukoplakia“. Клиничната хетерогенност се определя от множество мутации, нарушаващи функцията на гените *TERT*, *TERC*, *DKC1*, или *TINF2* (Фиг. 4а, б).⁶ Тези гени дават информация за синтеза на протеини, които поддържат структурата на теломерите – крайните части на хромозомите.

Установени са мутации и в други гени, асоциирани с теломерите, както и случаи, при които генетичните нарушения остават неидентифицирани. Мутациите водят до скъсяване на теломерите и до хромозомна нестабилност, неконтролирано делене на клетките и развитие на малигнени тумори при пациенти с конгинеталната дискератоза.

Начините на наследяване могат да бъдат различни. При мутация в *DKC1*-гена болестта се наследява Х-рецесивно, т.е. при мъжете е достатъчно едно копие на мутантния ген, докато при жените са необходими две копия. При конгинетална дискератоза, свързана с мутации в други гени, типът на наследяване е автозомно-рецесивен (необходими са две копия на мутантния ген) или автозомно доминантен (едно копие). Генетичната диагноза се поставя чрез секвениране.

Атаксия-мелангиектазия. Това е рядка наследствена болест, което засяга централната система (затруднено ходене, хореа, миоклонус, невропатия, окуломоторна апраксия) и имунната система (хронични белодробни инфекции), както и други части на тялото – мелангиектазии в окото и кожата, чувствителност на слънчева радиация и рентгеново лъчение, повишен риск за карциноми. Болестта се дължи на мутации в *ATM*-гена, който е свързан с контрола на клетъчния цикъл при настъпни двуверижни ДНК-нарушения⁷ (Фиг. 5). По правило *ATM*-протеинът разпознава мястото на разкъсване на ДНК-веригите,



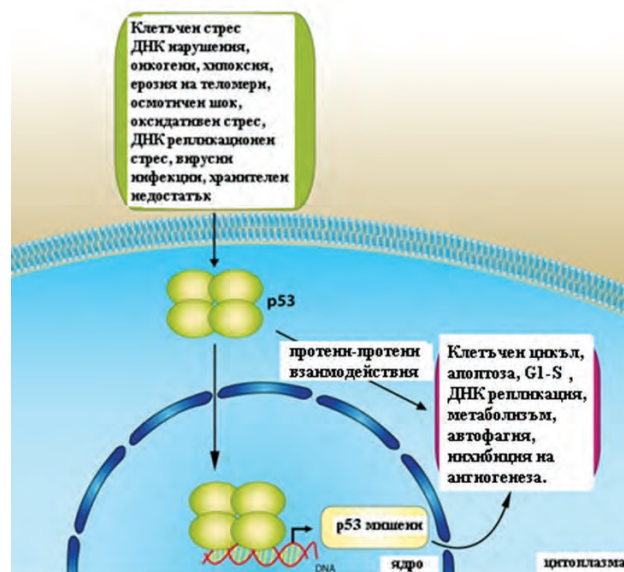
Фигура 5. Контролни функции на *ATM*-гена върху клетъчния цикъл.⁷

ГЕННИ СИГНАТУРИ НА МАЛИГНЕНИ ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

активира ензими, които фиксират прекъснатите вериги и помагат за възстановяване на нарушението. Мутациите намаляват или елиминират АТМ-протеина, ДНК-нарушенията остават некоригирани, нови ДНК-прекъсвания се натрупват и клетките се насочват към злокачествена трансформация.

Атаксия-телангиектазия е автозомно-рецесивна болест и се дължи на наличие на две генни мутации, наследени от двамата родители. Лабораторната диагноза се поставя чрез изследване на алфа-фетопротеин за повишени серумните нива, цитогенетичен анализ за хромозомни транслокации в периферна кръв и секвениране на гена.

Синдром на Li-Fraumeni (LF). Това е рядка наследствена болест с много висок риск за развитие на различни карциноми (остеосаркоми, саркоми на меките тъкани, левкемии) и други типове рак (карциноми на глава и шия и др.) предимно в детска и юношеска възраст.⁸ Синдромът е свързан с мутации в гените *CHEK2* и *TP53*. Тумор-супресорният ген *TP53* осъществява множество регулаторни функции върху клетъчното делене и растеж. По правило TP53-протеинът следи за ДНК-нарушения и спира клетъчния цикъл в G1-S фазата до извършване на поправка, а при неуспешна ДНК-реконструкция насочва клетката към апоптоза, за да спре образуване на дъщерни клетки с генетични увреди. Той е свързан с активиране на транскрипционни фактори, играещи роля за клетъчния метаболизъм, процеси на ангиогенеза и остаряване на клетките. TP53 протеинът се активира от много стрес-сигнали (ДНК нарушения, активирани онкогени, хипоксия, ерозия на теломерите, осмотичен шок, оксидативен стрес, ДНК-репликационен стрес, дисфункция на митогенния апарат, вирусни инфекции, хранителен недостиг и др.) и осъществява позитивна/негативна регулация на много клетъчни процеси (Фиг. 6). Мутацията се предава по автозомно-доминантен път и



Фигура 6. Физиологична роля на TP53.

при наследяване на едно копие на мутантен ген рискът за развитие на рак е висок. При *Li-Fraumeni* подобен синдром се установява мутация в тумор-супресорен ген *CHEK2*.

Синдром на Rothmund-Thompson (RTS). Той е рядка генетична болест, която засяга много части на тялото.⁹ Характеризира се с аномалии на кожата, рядка коса, мигли и/или вежди, нисък ръст, скелетни и зъбни аномалии и повишен риск за рак на кожата (базалноклетъчни и плоскоклетъчни) и остеосаркоми. Синдромът се дължи на мутации в гена *RECQL4* при две трети от пациентите, а при останалите генетичният дефект не е определен. Генът кодира един от протеините на RecQ-фамилия, известна като RecQ-хеликази. Хеликазите играят важна роля за стабилността на генома в клетките. Те разплитат временно двете вериги на ДНК, за да се извърши ДНК-репликация или репарация на нарушения в ДНК. Мутантният протеин не изпълнява нормални клетъчни функции, което води до сериозни генетични нарушения.

Синдромът се наследява по автозомно рецесивен тип. Генетичната диагноза се поставя при доказване на мутацията чрез секвениране.

Наследствени малигнени тумори на глава и шия

Малигнените тумори на глава и шия обикновено не са наследствени, тъй като се дължат на соматични мутации. Рядко те могат да бъдат фамилни при развитие на тумори в няколко болни от едно семейство. При фамилна история на болестта рискът за родственици от първа степен е по-висок в сравнение с общата популация (OR5 1.7, 95% CI, 1.2–2.3) и нараства под въздействие на вредни фактори на средата – алкохол и тютюнопушене (OR 7.2, 95% CI 5.5-9.5).¹⁰ Фамилните случаи може да се дължат на полиморфни варианти, свързани с ензими, участващи в биотрансформацията на екзогенни фактори, или на мутации, участващи в различни пътища за поправка на ДНК-нарушения, за апоптоза, или свързани с HPV, митохондриални полиморфизми и епигенетични фактори.¹¹

Полиморфизми в ген *HELO* и *CSNK1E*. Проведено е Европейско проучване на 212 гени от 13 молекулни пътища, свързани с поправка на ДНК-нарушения, за асоцираност с тумори на глава и шия.¹² За първи път авторите доказват роля на специфични гени/пътища за ДНК-поправка с карциноми в горни дихателни пътища. Установени са положителни данни за връзка на полиморфизъм (rs1494961) в ген *HELO* и карциноми на устна кухина и фаринкс и асоциация на три полиморфизми (SNP rs1534891, rs7289981, rs13054361), локализирани във/или близо до ген *CSNK1E*.

Герминативни мутации в гена за циклин-зависима киназа 4 (*CDK4*). Циклин D, заедно с циклин-зависимите кинази *CDK4* и *CDK2*, фосфорилират и активират ретинобластомния протеин (Rb), той освобождава транскрипционен фактор и започва S-фазата на клетъчния цикъл. Функцията на гена *CDK4* може да бъде променена от

точкови герминативни мутации, които нарушават комплекса p16/CDK4/cyclin D1 и възпрепятстват Rb-пътя. Доказани са две нови герминативни мутации в *CDK4*, които вероятно играят важна роля за развитие и прогресия на наследствени плоскоклетъчни карциноми на глава и шия.¹³

Синдром на наследствен параганглиом-феохромоцитом. Пациентите развиват бенигнени тумори в параганглиите, локализирани в глава, шия и други части на тялото в съчетание с феохромоцитом, а в 5% те се развиват в злокачествени тумори. Различните типове на болестта се дължат на мутации в четири гени: при тип I е засегнат *SDHD*, при тип II – *SDHAF2*, тип III – *SDHC* и тип IV – *SDHB*, кодиращи субединици на сукцинат-дехидрогеназа (SDH). Ензимът участва в два важни клетъчни пътя – цикъл на *Krebs* и окислително фосфорилиране. При мутации в един от четирите гена SDH ензимът губи активност, развива се хипоксия и се нарушава контролът върху клетъчния цикъл, което води до развитие на тумори. Мутациите в трите гени (*SDHD*, *SDHC*, *SDHB*) се предават в потомството по доминантен път и създават риск от 50%. При пациенти с втори тип тумори мутацията в *SDHAF2* се наследява по бащина линия, тъй като генът е подложен на импринтинг.⁶

Спорадични тумори

Злокачествените тумори възникват в резултат на 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. Разбирането на молекулярните и генетични промени, водещи до онкогенеза при злокачествени епителни тумори на глава и шия, се промени значително през последното десетилетие.

ГЕННИ СИГНАТУРИ НА МАЛИГНЕНИ ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

Първоначалните изследвания на генетичната етиология се базират на цитогенетични анализи и доказват висока геномна нестабилност, дължаща се на амплификации (предимно в ампликонът 3q26/28, 5p и 8q), делеции (най-често в 3p и 8p), варианти в броя на копията (CNAs, copy number alterations) в около 39 хромозомни райони.

Соматични мутации. Развитието на технологиите, по-специално – на микрочиповия анализ и секвенирането от следващо поколение, позволи цялостно изследване на геномни аберации и промени в експресията при плоскоклетъчните карциноми на глава и шия. Много изследователи разработват експресионно базирани профили, които да служат за разграничаване на отделни молекулни подтипове и за предикция на клинично поведение. Молекулните туморни профили все още нямат прогностична стойност поради сравнително малък обем на изследвани групи и необходимост от потвърждаване на положителните резултати. При първите мащабни геномни секвенирания на злокачествени тумори на глава и шия са идентифицирани гени, които по-често мутират, съответно *TP53*, *CDKN2A*, *CASP8*, *FAT1*, *NOTCH*, *HRAS*, *MLL2*, *FBXW7*. Установена е свръхекспресия на *EGFR* (в 90% от туморите), инактивиране на *TP53* от мутации (в 41%), амплификация на фосфатидил-инозитол-3-киназата (*PIK3CA*) (в 40%).¹² *TNFRSF10B*-ген (с алтернативно име рецептор 5 на смъртта, *DR5*) води до злокачествени тумори на глава и шия при автозомнорецесивна мутация (самостоятелна или в комбинация с мутация в други гени). Мутации в *ING1*-гена, който е член на фамилията на тумор-некротизиращия фактор, играят патогенетична роля при значителен брой пациенти.¹³ Мутации в ключови тумор-супресорни гени и онкогени са свързани с различни сигнални пътища (*EGFR*, *PIK3CA*, *PTEN*), с кон-

трол на клетъчния цикъл и преживяемост (*CDKN2A*, *CCND1*, *RBI*), *NOTCH1*-свързан път (*FBXW7*, *NOTCH1*, *TP63*), както и с пътища, определящи отговора на клетките към оксидативен стрес (*KEAP1/CUL3/NFE2L2*).¹⁴

В рамките на Cancer Genome Atlas е проведено най-задълбочено проучване и молекулно профилиране на 279 злокачествени тумори на глава и шия¹⁵; сравнени са генните сигнатури на HPV-позитивни и HPV-негативни карциноми, пушачи и непущачи¹⁶.

Молекулна сигнатура на HPV-позитивни малигнени тумори на глава и шия. По правило HPV-позитивните тумори рядко имат мутации в *TP53* или изменения в *CDKN2A*. Направен е анализ на преживяемостта според туморната локализация, стадий и HPV-статус: дивият тип *TP53* е по-добър прогностичен маркер в сравнение с мутантния ген при HPV-позитивни и HPV-негативни тумори. Молекулните патогенетични нарушения при HPV-позитивни карциноми се характеризират, както следва: (1) делеции (14%) и стоп-мутации (8%) в *TRAF3* (TNF-рецептор-асоцииран фактор 3) и/или загуба на HLA, които нарушават антивирусния (срещу *Epstein-Barr*, HPV и HIV-вируси) и антитуморния имунен отговор; (2) амплификация на свързания с контрола на клетъчния цикъл ген *E2F1*; (3) активиращи мутации в хеликазния домейн на онкогена *PIK3CA*.

Молекулна сигнатура на HPV-негативни малигнени тумори на глава и шия. По правило HPV-негативните карциноми имат по-голям брой молекулните нарушения в сравнение с тези при HPV-позитивни. Установени са следните по-чести генетични нарушения^{17, 18}: (1) едновременна амплификация (коамплификация) на ампликон 11q13 (съдържащ гените *CCND1*, *FADD* и *CTTN*) и 11q22 (*YAP1* и *BIRC2*), която нарушава вза-

имодействието на гените *BIRC2* и *FADD* и води до подтискане на апоптозата; мутации в гени, регулиращи клетъчния цикъл – *CASP8* и *HRAS*; в гени за клетъчната смърт – *NF-kB* и други; амплификацията на 11q13 често се съпровожда с делеция на теломерен район в 11q (включваща важни гени за апоптоза – *ATM* и *CASP1*); (2) тирозин-киназни рецептори на растежни фактори (*EGFR/ERBB2* или *FGFR1/3*) и свързани с тях подлежащи гени (*PIK3CA* и рядко *HRAS* и *PTEN*), сигнални молекули (*PIK3CA*, *HRAS*) и регулатори на клетъчния цикъл (*CCND1*) имат променена активност в 70% от HPV-негативни карциноми; (3) четири гени, свързани с клетъчния цикъл и преживяемост (*CDKN2A* и *TP53*) и I Wnt/b-катенин сигнализация (*FAT1* и *AJUBA*), са най-често засегнати от инактивиращи мутации (nonsense, frameshift или splice-site); (4) гените *AJUBA*, *FAT1* и *NOTCH1* при инактивиране нарушават контрола на Wnt/b-катенин-сигнален път и клетъчната диференциация; (5) нов функционално значим хроматин-модифициращ ген (*NSD1*), кодиращ хистон-3-Lys 36 (H3K36)-метилтрансфераза, се превръща в онкоген при транслокация t(5;11)(q35;p15.5) и образуване на фузионен ген с нуклеорегин-98 (NUP98).

Една подгрупа от тумори на устна кухина с благоприятна прогноза показва редки промени в броя на копия, заедно с активиращи мутации в *HRAS* или *PIK3CA*, съчетани с инактивиращи мутации в *CASP8*, *NOTCH1* и *TP53*.

Молекулна сигнатура на малигнени тумори на глава и шия 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*, инактивиране на *CDKN2A* и загуба на функция, *NOTCH1*, *KRAS*, както и чести промени в броя на копията (CNAs), включващи амплификация на 3q26/28 и 11q13/22.

Фенотип-генотип корелации при малигнени тумори на глава и шия

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. Мезенхималните 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 карциноми на глава и шия. Базалните тумори се различават основно от останалите 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.¹⁹⁻²¹

Прогностични и предиктивни маркери

При мета-анализ на туморни молекулни профили са определени 181 диференциално експресирани гени от молекулни пътища,

ГЕННИ СИГНАТУРИ НА МАЛИГНЕНИ ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

преминаващи през главни клъстърни (*MYC*, *FOS* и *HSPA4*). Най-значими прогностични маркери са шест гени с променена експресия (*ECT2*, *ANO1*, *TP63*, *FADD*, *EXT1*, *NCBP2*)¹⁸ в 30% от карциномите. Лоши прогностични маркери са митохондриални гени със следните промени: силно намалена активност на *SIRT3*-, *SIRT4*-, *MTUS1*-тумор-супресорни гени; инактивиране на *OGG1*-гена за mtDNA репарация; силно повишена експресия на пролиферативния маркер Ki-67.¹⁹ Независим прогностичен фактор е мутация в гена *FAT1* при пациенти с HPV-негативни тумори. По-агресивен фенотип имат тумори със свръхекспресирания *ERCC2*-ген.²⁰ При повечето плоскоклетъчни карциноми на глава и шия са идентифицирани геномни промени, подходящи за терапевтична интервенция. Идентифицирани са няколко молекулни пътища, които често са засегнати от геномни промени. Сред рецепторните с тирозин-киназна активност най-често са наблюдавани промени в *EGFR/ERBB2* или *FGFR1/3*. По пътя (RTK)/RAS/PI3K доминират промени в PIK3CA и рядко – в HRAS и PTEN. По-надолу по веригата почти при всеки тумор има промени в гените, контролиращи клетъчния цикъл. Тумор-супресорите *TP53* и *CDKN2A*, онкогените *CCND1* и *MYC* и новоидентифицираната miRNA let-7c са най-често мутирани при HPV(-) тумори, докато вирусните гени E6, E7 и E2F1 преобладават при HPV-позитивни тумори. Резултатите от ново генерационното секвениране на туморни геноми разкриват изключителна генетична хетерогенност на малигнените тумори на глава и шия и комплексност на болестта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Георгиева М, Д. Тончева. Молекулярно-генетичен скрининг на нефамилен и фамилен колоректален и анален карцином. Учебна книга „Клинично поведение при колоректален и анален карцином“ 2011, 9-13, под редакцията на Д. Калев.
2. Imai K, H. Yamamoto. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis* 2008; 29 (4): 673-680
3. 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
4. Rosenberg PS, et al. Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. *Haematologica* 2008; 93 (4): 511-517
5. Garaycoechea JI, KJ Patel. Why does the bone marrow fail in Fanconi anemia? *Blood* 2014; 123: 26-34
6. Marrone A, Dokal I. Understanding the molecular basis of dyskeratosis congenital. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 2004; 6 (26); Available at: www.expertreviews.org/
7. Dik C. van Gent, et al. Chromosomal stability and the DNA double-stranded break connection. *Nature Reviews Genetics* 2001; 2: 196-206
8. Báez A. Genetic and environmental factors in head and neck cancer genesis. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2008; 26 (2): 174-200
9. Larizza L, et al. Rothmund-Thomson syndrome and RECQL4 defect: Splitting and lumping. *Cancer Letters* 2006; 232 (1): 107-120
10. Lacko M, et al. Genetic susceptibility to head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Rad Onc and Biol Physics* 2014; 89 (1): 38-48
11. Negri E, 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
12. Babron MC, et al. Genetic variants in DNA repair pathways and risk of upper aerodigestive tract cancers: combined analysis of data from two genome-wide association studies in European populations. *Carcinogenesis* 2014; 35 (7): 1523-1527
13. Sabir M, et al. Novel germline CDK4 mutations in patients with head and neck cancer. *Hered Cancer Clin Pract* 2012; 10 (1): 11-41
14. Stransky N, et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science* 2011; 333 (6046): 1157-1160.

15. Stransky N, Egloff AM, Tward AD, et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science* 2011; 333 (6046): 1157-1160
16. Alexandrov LB, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013; 500 (7463): 415-421
17. Smeets S, et al. Genetic classification of oral and oropharyngeal carcinomas identifies subgroups with a different prognosis. *Cellular Oncol* 2009; 31: 291-300
18. 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
19. Agrawal N, et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science* 2011; 333: 1154-1157
20. 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
21. 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
22. 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

ИМУНОЛОГИЧЕН ПРОФИЛ НА МАЛИГНЕНИ
ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ –
ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ТЕРАПЕВТИЧНИ ИЗБОРИ

доц. Милка Георгиева, дбн

Българско дружество по генетика на човека

ИМУНОЛОГИЧЕН ПРОФИЛ НА МАЛИГНЕНИ ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ – ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ТЕРАПЕВТИЧНИ ИЗБОРИ

доц. Милка Георгиева, дбн

Българско дружество по генетика на човека

ОБЗОР

Имунната система има ключова роля при туморогенеза на плоскоклетъчен карцином на глава и шия (ПКГШ), защото малигнените клетки избягват имунния надзор чрез различни механизми. Разбирането на тези механизми доведе до създаване на имуноterapiи, таргетиращи тумор-асоцираната имunosупресия. Клинично най-успешният от тези подходи са имунните checkpoint-инхибитори.

В момента текал много клинични проучвания за оценка ефикасността на няколко моноклонални антители като *nivolumab*, *pembrolizumab* и *durvalumab*. Различни клинични проучвания оценяват *pembrolizumab* в комбинация с лъчелечение и химиотерапия. Създаването на биомаркери е критично за получаване на персонализиран медицински подход, защото може да доведе до идентифициране на групи пациенти с траен отговор и подобрена преживяемост.

Увод

Туморната имунотерапия е бързо развиваща се област със значителен напредък през последните десет години благодарение на новите данни за сложните взаимодействия между имунната система и тумора. Въпреки че са резултат от онкогенни мутации, туморните клетки имат способността да се възползват от туморната микросреда, да избегнат хомеостазата и да използват

имулната система, за да се развият, инвазират и метастазират. Имунотерапията има за цел да повиши имунния отговор на гостоприемника като промени баланса към антитуморен имунитет и да доведе до траен и ефективен контрол на туморния растеж.^{1, 2} Способността на имунотерапията да постигне туморна регресия е показана при много тумори. Плоскоклетъчният карцином на глава и шия (ПКГШ) е пример за имunosупресивно заболяване, характери-

зирано от deregулиран цитокинов профил, нарушена функция на имунни ефекторни клетки и аномалии при представяне на тумор-асоциираните антигени.³⁻⁵

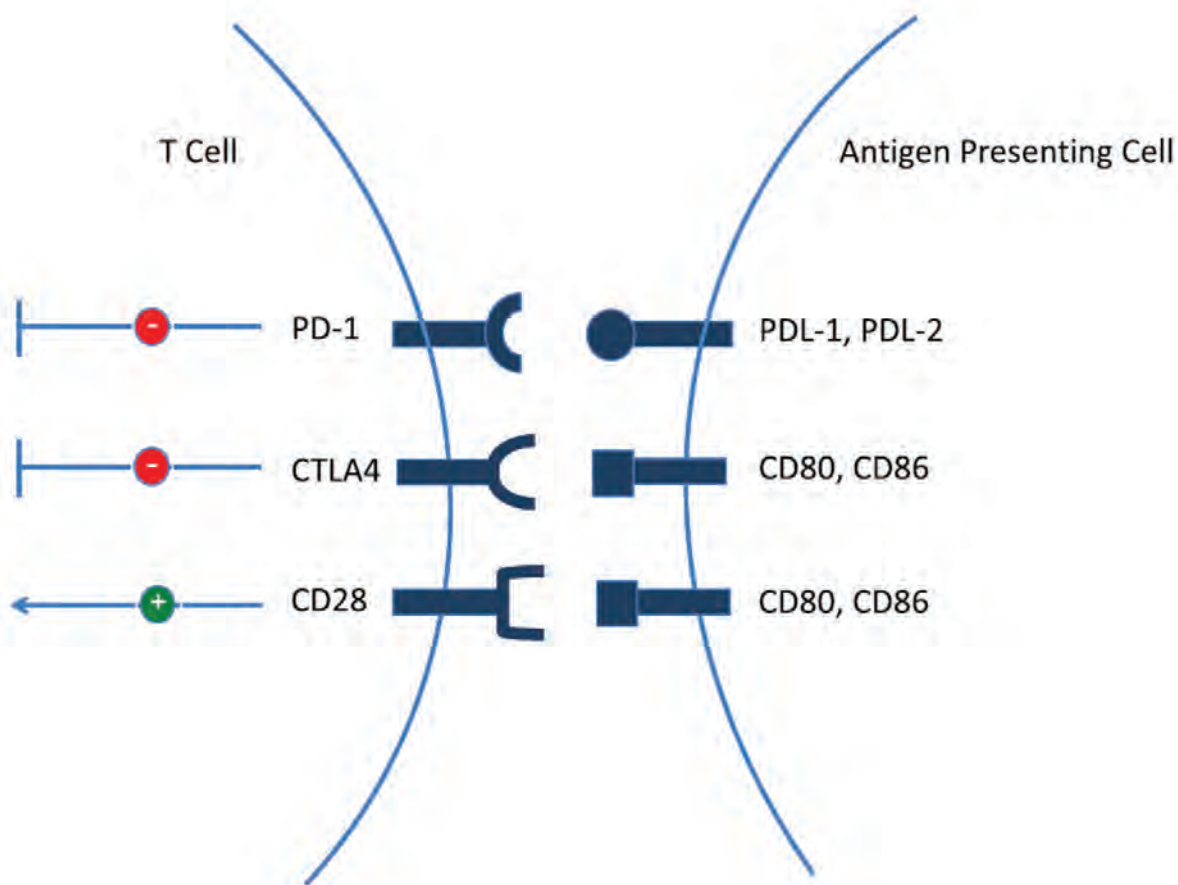
Все повече случаи на орофарингеален карцином се обясняват с HPV, особено с тип 16, отколкото с традиционните рискови фактори като тютюнопушене и алкохол.⁶ Независимо от причината обаче се счита, че имунната система има ключова роля при туморогенезата на ПКГШ, тъй като малигнените клетки избягват имунния надзор чрез различни механизми. Те подтискат антитуморния имуен отговор чрез продукция на инхибиторни цитокини, набиране на имуносупресивни имунни клетки и увеличаване на коинхибиторните рецептори, известни като имунни checkpoints.⁷ Разбирането на тези механизми доведе до създаване на имуноterapiи, насочени към тумор-асоцирана имуносупресия. Сега клинично най-успешният от тези подходи са имунните checkpoint-инхибитори.

Имунни checkpoints и имуен отговор

Туморното имуоедитиране се описва като динамично взаимодействие между тумора и имунната система на гостоприемника, проявяващо се в три фази: елиминиране, баланс и избягване. В елиминационната фаза имунната система може да идентифицира и елиминира туморните клетки поради експресия на тумор-асоциирани антигени (ТАА), а фазата на баланс се характеризира с туморна латентност, т.е. туморните клетки не са унищожени, но растежът им е ограничен от имунната система. Акумулиране на генетични мутации и селекция на туморни клетки, които избягват имунния отговор, водят до имуно избягване; в тази фаза, туморните клетки могат да супресират, нарушат или да избегнат имунния контрол.^{8,9}

Имунния отговор се задвижва, когато Т-клетките разпознаят специфични ТАА, експресирани от туморните клетки и адекватно представени от антиген-представящите клетки (АРС), като дендритните клетки са най-потентни. Обикновено ТАА са резултат от неспецифични мутации в тумора, които променят структурата на нормалните протеини така, че изглеждат чужди за имунната система. Срещата на Т-клетки с АРС генерира множество сигнали, необходими за активирането, пролиферацията и диференциацията им във високо специфични цитотоксични Т-клетки.¹⁰ Костимулиращи или активиращи рецептори са CD28, CD137, CD40 и OX-40. Амплитудата и качеството на Т-клетъчния отговор се регулират от баланса на активиращи и инхибиторни сигнали. Имуните checkpoint-рецептори модулират сигнализирането, или ограничавайки (коинхибиторни), или увеличавайки (костимулиращи) Т-клетъчния отговор. Те са пример за инхибиторна регулация на адаптивния имуен отговор. Експресията им има съществена роля за контролиране и намаляване увреждането на тъкани, резултат от силните имунни отговори при инфекция или аутоимунитет. Цитотоксичният Т-лимфоцитен антиген 4 (CTLA-4) и протеинът за програмирана клетъчна смърт 1 (PD-1) са два мембранни протеина, експресирани от Т-клетки, идентифицирани като ключови инхибиторни повърхностни рецептори на Т-клетъчната функция.

Туморите са развили механизми за успешно намаляване антитуморния отговор на Т-клетките чрез индуциране на такива имунни checkpoint-инхибитори. Така блокирането на тези рецептори или техните лиганди е атрактивен подход за увеличаване на Т-клетъчния имуен отговор срещу тумора.¹¹ По правило PD1 е коинхибиторен рецептор, който спада към CD28 семей-



Фигура 1. Активиращи и инхибиторни рецептор-лиганд взаимодействия модулират Т-клетъчната функция. Активирането на Т-клетките се повлиява от костимулаторните сигнали, получени от CD28; и обратно, активността на Т-клетките може да бъде намалена чрез увеличаване на инхибиторните рецептори на програмирана смърт 1 (PD-1) и цитотоксичните Ш-лимфоцит-свързани антигени (CTLA-4).¹⁷

ството и се експресира на повърхността на активирани Т-клетки, както и на В, НК и моноцити, след продължително излагане на антиген. При свързване с главните си лиганди PD-L1, PD-L2 и PD-1 осуетява Т-клетъчната активация и ограничава активността на ефекторните Т-клетки в периферните органи и тъкани при възпаление, като така предпазва от автоимунност (Фиг 1). Това се постига чрез инхибиране на Т-клетъчната пролиферация и намаляване на антиапоптоичните молекули и цитокините.^{12, 13}

Експресията на PD-L1 става често при различни тумори, включително и ПКГШ. Счита се, че свързване на тумор-експресу-

ран PD-L1 с PD-1 блокира Т-клетъчната активация и води до имунно избягване. На това се основава увеличаването на туморния отговор чрез блокиране на PD-1 сигналния път с анти-PD-1 антитела.

CTLA-4 е повърхностен гликопротеин, експресиран от цитотоксични Т-лимфоцити – CTL. Той е негативен регулатор на Т-клетъчната активация чрез конкуриране на костимулаторния рецептор CD28 с неговите B7 лиганди CD80 и CD86.¹⁴ Затова блокада на CTLA-4 чрез CTLA-4-антитяло освобождава CD28, който се свързва с B7 лиганди, за да продуцира стимулиращ сигнал. При ПКГШ Т-регулаторните клетки

(Tregs), които намаляват пролиферацията на CTL, експресират също и CTLA-4. Инхибирането на Treg CTLA-4 води до инхибиране супресията на CTL, обикновено индуцирана от Tregs.^{15, 16}

Клинична активност на checkpoint-инхибитори при ПКГШ

Анти-PD-1 моноклонални антитела. *Nivolumab* (Opdivo, Bristol-Myers Squibb, New York, NY). *Nivolumab* е пълно човешко IgG4-моноклонално антитяло срещу PD-1. В момента тежат няколко клинични проучвания за оценка ефикасността му при ПКГШ. Фаза II проучване за оценка на *nivolumab* при пациенти с рецидивирал/метастатичен (Р/М) ПКГШ, по-рано третирани, или като монотерапия или в комбинация със стереотактично телесно лъчелечение (SBRT) (NCT02684253). Checkmate 358 е фаза Ib проучване, което изследва безопасност и ефективност на *nivolumab* при пациенти с HPV-позитивни тумори; това изследване включва неогловантна и метастатична кохорта (NCT02488759). *Nivolumab* също се оценява в комбинация с други агенти, като *cetuximab* и агонист на Toll-like-рецептор 8 *motolimod* (NCT02124850) и други (NCT02327078), с *varlilumab*, антитяло срещу T-клетъчен регулатор CD27 (NCT02335918), и с FPA008, колонистимулиращ фактор-1-рецепторен (CSF-1R) инхибитор, таргетиращ макрофаги. *Nivolumab* също се изследва в комбинация с HPV-16 ваксина ISA-101 при HPV-позитивни авансирани тумори, вкл. орофарингеарен тумор за първа и втора линия. (NCT02426892).¹⁷

***Pembrolizumab*.** Това е хуманизирано моноклонално IgG4-антитяло с висок афинитет към PD-1.¹⁸ Keynote-012 е фаза I проучването, оценяващо безопасност и ефикасност на *pembrolizumab* при много рефрактерни солидни тумори, вкл. пациенти

с Р/М ПКГШ в една от кохортите. Предварителни резултати показват 20% обща степен на отговор (ORR) при PD-L1-позитивни тумори. В Keynote-48 монотерапия с *pembrolizumab* се сравнява с *pembrolizumab* в комбинация със стандартна химиотерапия или *cetuximab* и стандартна химиотерапия (EXTREME regimen) при пациенти с Р/М ПКГШ, които са рецидивирали 96 месеца след терапия (NCT02358031). *Pembrolizumab* също се изследва като втора линия терапия в същата популация пациенти срещу *cetuximab*, *methotrexate* или *docetaxel* (Keynote-040, NCT02252042).

Проучване Keynote-055 оценява ефикасност на *pembrolizumab* при платина- и *cetuximab*-рефрактерна болест (NCT02255097). В допълнение агловантен *pembrolizumab* се изследва и в комбинация с платина и лъчелечение (NCT02641093) и като неогловантна монотерапия. В последното фаза II изследване *pembrolizumab* се прилага на всички пациенти преди хирургична резекция; тези болни с белези за висок риск (ангажиране на лимфни възли и извънкапсулно разпространение и/или позитивни резекционни линии) след това получават лъчехимиолечение, последвана от агловантен *pembrolizumab* (NCT02296684). Различни клинични проучвания изследват ефикасност на *pembrolizumab* в комбинация с лъчелечение или лъчехимиолечение (NCT02609503, NCT02586207, NCT02289209 и NCT02318771). И накрая фаза I проучвания се фокусират върху ефективни комбинации на *pembrolizumab* с други агенти, като хистоново деацетилазния инхибитор *vorinostat*, anti-B7-H3-моноклонално антитяло MGA271 и онколитичната ваксина *enadenotucirev* (NCT02538510, NCT02475213, NCT02636036, респективно).¹⁷

Преclinicalни данни показват, че лъчелечението води до антитуморни имунни отговори. В опит да идентифицира имуно-

логични промени по време на лъчетерапия *Sridharan et al.*, 2016, проспективно изследва кръвни проби от 16 пациента с ПКГШ, подложени на лъчелечение (със или без химиотерапия с платина), в началото и края на терапията. Откриват увеличение на циркулиращите CD 8-позитивни Т-ефекторни клетки, CD4/PD-1-позитивни клетки, CD8/Lag3-позитивни клетки и регулаторни Т-клетки (Treg). Има и увеличение на PD-L1-нивата, което отразява увеличаване на CD 8-позитивни Т-клетки по време на терапия. Нивата на CXCL10 намаляват по време на лечение, докато тези на CXCL16 се увеличават. Тези резултати показват комплексните имунологични ефекти на лъчехимиолечението и предполагат механизми за потенциална синергия на химиотерапия, лъчелечение и имунотерапия при ПКГШ, които могат да се използват при бъдещи проучвания.¹⁹

Анти-PD-L1-моноклонални антители. Друг начин за таргетиране на PD-1-сигналния път е чрез антитела, които се свързват с лиганда PD-L1. Счита се, че таргетиране на PD-L1 може да е по-малко токсично, тъй като действа чрез селективно повлияване на имунния отговор в туморната микросреда.

Durvalumab (*Medimmune*, Gaithersburg, MD MEDI4736) е PD-L1-антитяло с обещаващи резултати от фаза I/II проучване, включващо кохорта с ПКГШ пациенти. Оценена е ORR около 12%, като два пъти е по-висока (25%) при пациенти с PD-L1-експресиращи тумори. Едно фаза II проучване изследва ефикасността на *durvalumab* монотерапия при PD-L1-позитивни Р/М ПКГШ (NCT02207530).

Анти-CTLA-4 моноклонални антители и групи checkpoint-инхибитори. *Ipilimumab* е моноклонално антитяло срещу CTLA-4, одобрено от FDA за метастатичен кожен меланом. Засега не са докладвани резултати от проучвания, оценяващи го при

ПКГШ, но се изследва в клинични проучвания в комбинация с *setuximab* и модулирано по интензитета лъчелечение (IMRT) при пациенти с авансирал ПКГШ (NCT01860430 и NCT01935921).¹⁷

Комбинация на имунни checkpoint инхибитори с лъчелечение. Лъчелечението е най-важно при терапия на ПКГШ и затова интегрирането му с checkpoint-инхибитори е предизвикателство. Вече е добре известно, че облъчването повлиява на отдалечени от туморния обем туморни инфилтрации по имунно медирувани механизми, като събирателно на Т-клетки в туморната микросреда, секреция на цитокини и увеличено антигенно представяне.²⁰ Преклинични данни показват, че увеличена експресия на PD-L1 в облъчени тумори репресира антитуморните свойства на ефекторните Т-клетки, индуцирани от облъчване.²¹ Това може да има много терапевтични приложения, особено при локално авансирал ПКГШ, където комбинация от anti-PD-1-антитела и облъчване може да максимизира антитуморния отговор. Облъчването има способността да увеличи туморното антигенно презентизиране и да усилва антитуморния отговор, индуциран от checkpoint-инхибитори.²² Различни клинични проучвания оценяват *pembrolizumab* в комбинация с лъчелечение и лъчехимиолечение (NCT02609503, NCT02586207, NCT02289209 и NCT02318771).

Биомаркери

Въпреки че имунното checkpoint-блокиране показва обещаващи резултати, създаването на биомаркери е критично за получаване на персонализиран медицински подход, защото може да доведе до идентифициране на групи пациенти с траен отговор и по-добрена преживяемост. Тъй като PD-L1-експресията изглежда корелира с вероятността за отговор при ранни проучвания с анти-PD-1-моноклонални антители, увели-

чената PD-L1-експресия е добър потенциален кандидат за предиктивен маркер при имунни чекпойнт-инхибитори при ПКГШ.²³ И така, имунохистохимично изследване на PD-L1-експресия и корелацията му с терапевтичния отговор са изследвани в различни проучвания при ПКГШ и това изследване често е включвано като изискване в списъка на критериите. Най-общо, данните подсказват, че по-висока експресия на PD-L1 е предиктивна за отговор към анти-PD-1/PD-L1-терапия.^{25, 26} Въпреки това, точно измерване на PD-L1-протеиновите нива в тъкани от парафинови блокчета, е ограничено от липсата на надеждни антители и несигурност в интерпретацията. *Vassilakopoulou et al.* изследват PD-L1-протеина в кохорта от 260 първични ларингеални плоскоклетъчни тумора чрез количествен метод (автоматизиран количествен протеинов анализ) за определяне на PD-L1, при който се избягват отклоненията от субективността на патолога. Висока PD-L1-експресия е асоциирана с подобрена прогноза. Стойността на PD-L1-протеиновото измерване чрез AQUA като предиктивен маркер трябва да бъде оценена в проспективни проучвания на PD1 чекпойнт-инхибитори при ПКГШ.²⁷

Pembrolizumab наскоро получи одобрение при НДКБД с придружаваща имунохистохимична диагностика на PD-L1, насочваща неговото използване, така че вече е започнато стандартизиране на този биомаркер. А дали този тест ще бъде одобрен от FDA, времето ще покаже.²⁸

Заклучение

Плоскоклетъчните тумори на глава и шия са от най-изследваните тумори, тъй като са характеризирани от силна имunosупресия. Един от най-обещаващите подходи за терапевтично активиране на антитуморен имунитет е блокиране на имунните чекпойнтови са важни инхибиторни пътища, функционира-

щи като модулатори на имунния отговор, за избягване на автоимунност и поддържане на хомеостаза. Вече е известно, че туморите използват определени имунни чекпойнтови пътища, като цитотоксичния Т-лимфоцитен антиген 4 (CTLA-4) и програмираната смърт-1 (PD-1), във вид на основни механизми за имунна резистентност.

Създаването на нов терапевтичен клас моноклонални антители, инхибиращи тези пътища, се оказват силна стратегия в онкологията, особено при ПКГШ. *Pembrolizumab*, *nivolumab* и *durvalumab* показват впечатляващи резултати в клинични проучвания. Предизвикателството е в селекция на подходяща клинична група пациенти, за постигане максимална активност на тези агенти. Използването на правилни биомаркери е средство за оптимизиране селекцията на пациенти за по-голяма клинична полза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 8): viii6-9
2. Atkins MB, Larkin J. Immunotherapy combined or sequenced with targeted therapy in the treatment of solid tumors: current perspectives. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108
3. Allen C, Duffy S, Teknos T, et al. Nuclear factor-kappa B-related serum factors as longitudinal biomarkers of response and survival in advanced oropharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3182-3190
4. Kuss I, Hathaway B, Ferris RL, et al. Decreased absolute counts of T lymphocyte subsets and their relation to disease in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3755-3762
5. Ferris RL, Whiteside TL, Ferrone S. Immune escape associated with functional defects in antigenprocessing machinery in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3890-3895
6. Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, et al. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 736-747

7. Drake CG, Jaffee E, Pardoll DM. Mechanisms of immune evasion by tumors. *Adv Immunol* 2006; 90: 51-81
8. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011; 331: 1565-1570
9. Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 715-727
10. Wojtowicz ME, Dunn BK, Umar A. Immunologic approaches to cancer prevention – current status, challenges, and future perspectives. *Semin Oncol* 2016; 43: 161-172
11. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252-264
12. Dolan DE, Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy. *Cancer Control* 2014; 21: 231-237
13. Philips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. *Int Immunol* 2015; 27: 39-46
14. Linsley PS, Brady W, Urnes M, et al. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. *J Exp Med* 1991; 174: 561-569
15. Bauman JE, Ferris RL. Integrating novel therapeutic monoclonal antibodies into the management of head and neck cancer. *Cancer* 2014; 120: 624-632
16. Strauss L, Bergmann C, et al. The frequency and suppressor function of CD4 + CD25 high Foxp3+ T cells in the circulation of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6301-6311
17. Chervin CS, Brockstein B. Current clinical immunotherapeutic approaches for head and neck cancer [version 1; referees: 2 approved] *F1000Research* 2016; 5 (F1000 Faculty Rev): 803 (doi: 10.12688/f1000research.7762.1)
18. Bauml JM, et al. Immunotherapy for head and neck cancer: latest developments and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8 (3): 168-175
19. Sridharan V, Margalit DN, Curreri SA, et al. Systemic immunologic effects of definitive radiation in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94: 864
20. Park B, Yee C, Lee KM. The effect of radiation on the immune response to cancers. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 927-943
21. Deng L, Liang H, Burnette B, Beckett M, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest* 2014; 124: 687-695
22. Tang C, Wang X, Soh H, et al. Combining radiation and immunotherapy: a new systemic therapy for solid tumors? *Cancer Immunol Res* 2014; 2: 831-838
23. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-2454
24. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2455-2465
25. Seiwert BB, Weiss J, 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. *J Clin Oncol* 2014; 32: [uppl; abstr 6011] (2014).
26. Fury OS, Balmanoukian A, et al. Clinical activity and safety of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in Head and neck cancer. ESMO Meeting 2014; Poster # 988PD [Abstract ID 5656]
27. Vassilakopoulou M, Avgeris M, Velcheti V, et al. Evaluation of PD-L1 expression and associated tumor-infiltrating lymphocytes in laryngeal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 704-713
28. Jørgensen JT. Companion diagnostic assays for PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in NSCLC. *Expert Rev Mol Diagn* 2016; 16 (2): 131-133

////////////////////////////////////

**УПОТРЕБА НА ПРЕДОПЕРАТИВНА КОМПЮТЪР-
ТОМОГРАФИЯ И МАГНИТНОРЕЗОНАНСНА
ТОМОГРАФИЯ**

////////////////////////////////////

д-р Марин Пенков

Отделение по образна диагностика, УМБАЛ *Св. Иван Рилски* – София

УПОТРЕБА НА ПРЕДОПЕРАТИВНА КОМПЮТЪР-ТОМОГРАФИЯ И МАГНИТНОРЕЗОНАНСНА ТОМОГРАФИЯ

д-р Марин Пенков

Отделение по образна диагностика, УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

ОБЗОР

Диагнозата на малигнените епителни тумори на глава и шия се установява клинично и с хистологична верификация, а основна роля на образните методи е точно определяне на разпространението на болестта. Статията представя мястото на рутинните образни техники в специфичния предоперативен диагностичен алгоритъм за тумори на глава и шия: ултразвуково изследване, компютър-томография и магнитнорезонансна томография. Визирани са протоколите за употребата им. Подробно са анализирани предимствата и недостатъците им при Т-, N- и М-стадиране.

Увод

Образните методи придобиват все по-голяма роля при диагностициране, стадирание и следоперативно проследяване на епителни тумори на глава и шия (ТГШ). Ултразвуковото изследване (УЗ), компютър-томографията (КТ) и магнитнорезонансната томография (МРТ) са основни техники при образна диагностика на органи и структури в шията и техните болести. Всеки от методите има предимства и недостатъци при диагностика и стадиране, а 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 включват разнообразен набор от зло-

качествени 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 методи е точно определяне на разпространението на болестта с акцент върху характеристики, 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 ефект от терапия; (6) ранно откриване на рецидив на болестта; (7) проследяване на пациенти.

Ултразвуково изследване

Това 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 прийо̀м 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 дихателна недостатъчност в степен, непозволяваща продължително лежане по гръб. Компютър-томографията е метод на избор при пациенти с лезии, свързани с екцесивна секреция на слюз, както и при изследване в условията на спешност. Тя е по-добър избор при оценка на вкалциявания 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 по-

ходящ за пре- и посттерапевтична оценка на основния тумор и е с висока чувствителност при анализ на екстракапсулно разпространение. При оценка на засягане на лимфни възли методът е с чувствителност – 70% и специфичност – 70%. Като основен недостатък се отчита невъзможност за отделиране на уголемени бенигнени от малигнени 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

Методът 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 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. 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 материали 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 размери спрямо КТ при посттерапевтични

сканирания, клинични ситуации, при които е необходима седация, контраиндицирани ферромагнитни импланти, артефакти от метални обекти, дълго време на изследване. В педиатричната популация поради наличие на йонизираща радиация при КТ се предпочитат първоначално МРТ.¹¹

Протокол за МРТ. Изследването се провежда със стандартни антени за глава и шия, по възможност преди вземане на биопсия. За отделиране 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}

Т-стагиране

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 инвазия на меки тъкани около птеригоидни мускули и инфратемпорална фоса; оценяват се и ретрофарангеални лимфни възли. За корен на езика се оценява ангажиране на валекули и преепиглотично пространство. За назофаринкс предпочитани методи 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. Оце-

нява се ангажиране на ларинкс и паралаарингеално 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 език, 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 периневрално 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

Н-стагиране

Статусът на лимфни 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 размер на лимфни 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

М-стагиране

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 мекотъканен 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

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

УПОТРЕБА НА ПРЕДОПЕРАТИВНА КОМПЮТЪР-ТОМОГРАФИЯ

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: Harnsberg 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, Hoeberigs 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, Kneegt 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

////////////////////////////////////
**РОЛЯ НА ПОЗИТРОННОЕМИСИОННА ТОМОГРАФИЯ
С КОМПЮТЪР-ТОМОГРАФИЯ (ПЕТ/КТ)
ПРИ СТАДИРАНЕ, РЕСТАДИРАНЕ И ПРОСЛЕДЯВАНЕ
НА ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ**
////////////////////////////////////

**проф. д-р Ирена Костадинова, дмн¹
доц. д-р Павел Бочев, дм²**

¹Клиника по нуклеарна медицина, УМБАЛ *Сити Клиник* – София

²Българско дружество по нуклеарна медицина

РОЛЯ НА ПОЗИТРОННОЕМИСИОННА ТОМОГРАФИЯ С КОМПЮТЪР-ТОМОГРАФИЯ (ПЕТ/КТ) ПРИ СТАДИРАНЕ, РЕСТАДИРАНЕ И ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

проф. д-р Ирена Костадинова, дмн¹

доц. д-р Павел Бочев, дм²

¹Клиника по нуклеарна медицина, УМБАЛ *Сити Клиник* – София

²Българско дружество по нуклеарна медицина

ОБЗОР

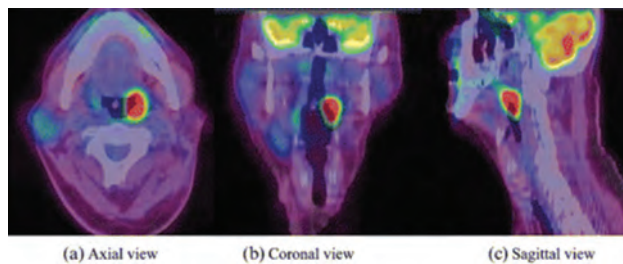
Съвременните образни методи, като компютър-томография (КТ) и/или магнитнорезонансна томография (МРТ) с контраст, са необходими за неинвазивно онагледяване размера на тумора и обхващане на съседни или по-далечни структури. В литературата съществуват данни, че тези технологии имат някои недостатъци поради това, че се основават главно на морфологични критерии, които са неспецифични и не винаги може да се получи информация за цялостното разпространение на болестта. В повечето случаи туморите на глава и шия (ТГШ) са плоскоклетъчни, които са хиперметаболични и е възможно тяхното детектиране чрез високочувствително молекулярно изображение чрез маркирана глюкоза-18F-FDG и прилагане на функционално-морфологичната хибридна образна техника – позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ). Обобщени литературни данни сочат, че тя е най-точната технология при доказване на рецидиви на ТГШ и има важна роля при първично стадиране, рестадиране, доказването на синхронен тумор и тумор с неуточнена първична локализация, като по този начин насочва към индивидуален терапевтичен подход. Предстои определяне на категоричното ѝ значение при лъчелечебно планиране, както и обобщение на обнадеждаващите резултати от прилагане на новата хибридна техника – позитронноемисионна томография с магнитнорезонансна томография (ПЕТ/МРТ).

Увод

Диагнозата на тумори на глава и шия (ТГШ) се поставя на базата на клинични и ендоскопски данни с биопсия. Възможността за ранна диагноза и определяне на лечебна

стратегия са в зависимост от хистологичния вариант, локализацията и потенциала за метастазиране. Съвременните образни методи, като компютър-томография (КТ) и/или магнитнорезонансна томография (МРТ)

с контраст, са необходими за неинвазивно онагледяване на размера на тумора и обхващане на съседни или по-далечни структури. В литературата съществуват данни, че тези технологии имат някои недостатъци поради това, че се основават главно на морфологични критерии, които са неспецифични, напр. оценявайки само размера на лимфните възли и той е нормален, не могат да се докажат ранни метастази в тях или да се получи информация за целотелесното разпространение на болестта.¹ В повечето случаи ТГШ са плоскоклетъчни, които са хиперметаболични и е възможна тяхната точна локализация, стадиране, рестадиране, лъчетерапевтично планиране и проследяване на терапевтичния ефект с функционално-морфологичната хибридна образна техника – позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ), проследявайки глюкозния метаболизъм чрез маркирана глюкоза-18F-FDG^{2, 3} (Фиг. 1). Някои ограничения на тази техника са свързани с нормалното биоразпределение на използвания радиофармацевтик, което затруднява оценката на патологичното натрупване в областта на комплексните анатомични структури в шията, възникване на възможни артефакти от движения на главата, на наличието на метални гентални протези и възможността за натрупването му при някои доброкачествени тумори (Warthin tumour) и в активни възпалителни процеси.⁴

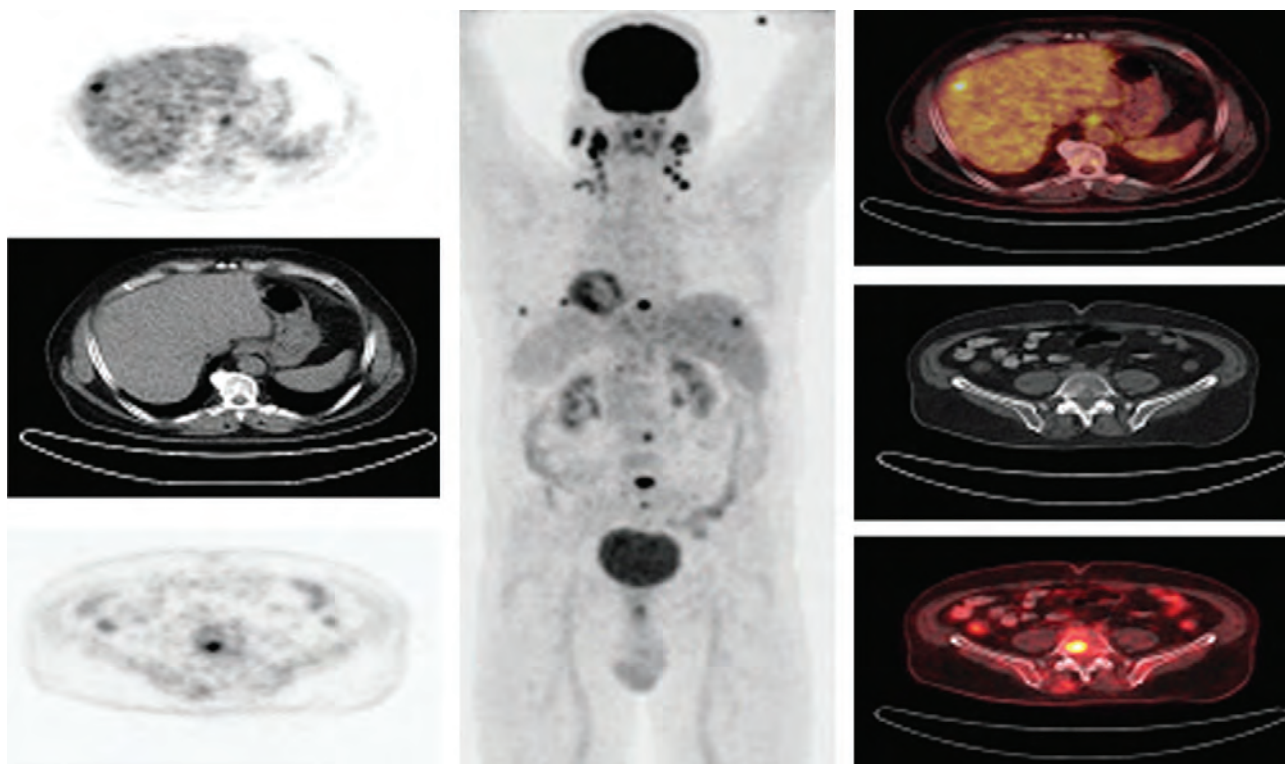


Фигура 1. ПЕТ/КТ при пациент с карцином на явнорофаринкс – данни за повишено натрупване на 18F-FDG.

Роля на ПЕТ/КТ за локално стадиране

Определянето на разпространението на болестта е решаващо за планиране на адекватна терапия и прогноза за пациента. Различни проучвания доказват, че точността на ПЕТ/КТ е сравнима за повечето локализации с тази на контрастна КТ и МРТ при детектиране на първичен тумор с чувствителност, достигаща 95%, и е по-висока при тумори на устна кухина от тази на КТ (чувствителност – 77.8%) и на МРТ (чувствителност – 85.2%).⁵ Въведената напоследък нова хибридна техника – ПЕТ/МРТ – с възможности за много добър мекомтъканен контраст и целотелесно изображение допринася за детайлно морфологично-метаболично характеризирание на тумора, обхващане на съседни структури, диагноза на синхронен тумор и на такъв с неясна първична локализация при шийна лимфаденопатия.⁶ Въпреки че първите резултати са много обнадеждаващи⁷, 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 редуция на лъчевото натоварване⁸.

Визуализацията и охарактеризирането на регионални лимфни възли позволява не само стадиране на тумора и определяне на терапевтични подходи, но е и значим прогностичен фактор. Основното ограничение на образните техники е значителният брой на фалшиво негативни резултати поради малкия им размер, които след шийна дисекция са класифицират като вече обхванати от тумора (pN+); в тези случаи се счита, че ПЕТ/КТ е с по-висока точност спрямо другите образни методи – с чувствителност и специфичност между 70% и 90%^{9, 10}, но с пониска специфичност при тумори на тонзила

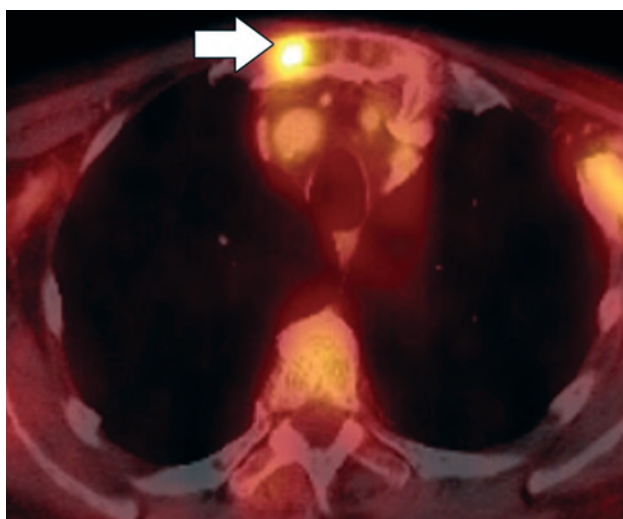
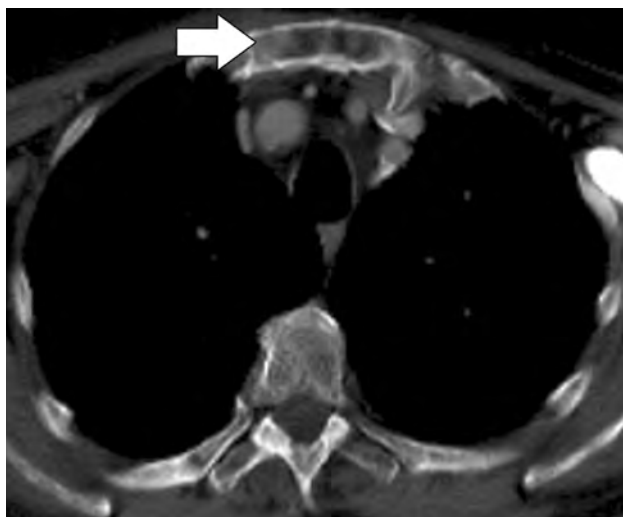


Фигура 2. ПЕТ/КТ за определяне на стадия при пациент с назофарингеален карцином и билатерални шийни лимфни метастази – визуализират се множество метастази в костите и единична в черия дроб.

и с по-ниска чувствителност при тези на базата на езика². Като оптимален вариант за визуализация понастоящем се счита провеждане на ПЕТ/КТ с контраст.¹¹ При клинично негативни или нормални лимфни възли от образни изследвания влиза в съображение и визуализация на сентинелни лимфни възли, най-добре с прилагане на томографска сцинтиграфия, съчетана с компютърна томография (СПЕСТ-СТ). Ако те се локализируют и изследват хистологично, могат да се докажат микрометастази в тях¹ или да се отхвърли дисеминация на процеса и да се избегне една ненужна шийна дисекция. Обобщени литературни данни показват, че решение за шийна дисекция при негативни лимфни възли от образни методи трябва да се вземе след оценка на рисковите фактори, на туморната характеристика – Т-стадий и хистопатологичното изследване.¹⁰

Роля на ПЕТ/КТ при диагноза на далечни метастази и синхронен тумор

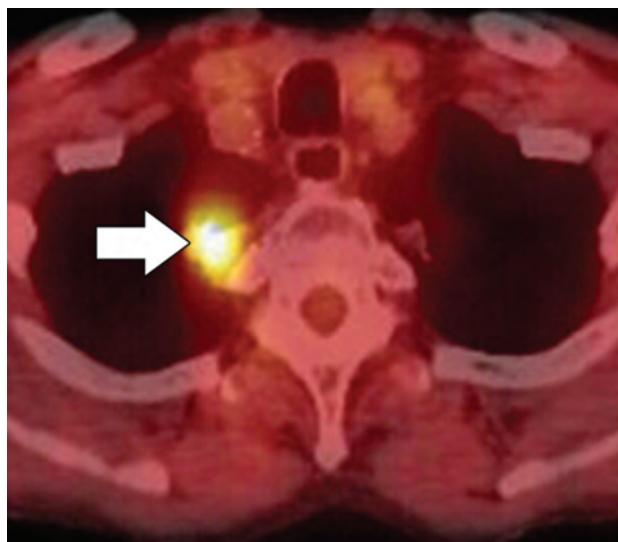
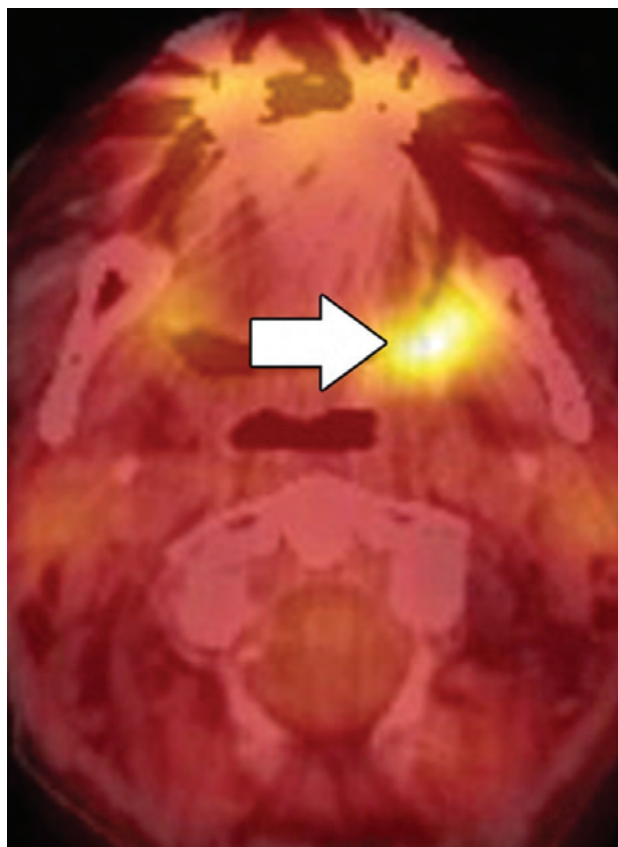
Доказването на далечни метастази или синхронен тумор при първично стадирание е добре утвърдена основна индикация за приложение на ПЕТ/КТ при локално авансирал стадий на болестта (Т3-4, N2-3), екстракапсулно обхващане на лимфни възли или периневрална инвазия в стадий III и IV^{12, 13} (Фиг. 2). От практическа гледна точка трябва да се знае, че туморите на устна кухина са с най-висока честота на метастазиране, а тези на ларинкс – с най-ниска.⁹ Методът ПЕТ/КТ е най-точната технология в тази насока, водеща до промяна на терапията и преживяемостта в 13% от болните, като вторичните лезии



Фигура 3. ПЕТ/КТ при пациент с карцином на орофаринкс и метастаза в стернум, която се визуализира само на сцинтиграфската част от хибридното изследване.

могат да обхванат бели дробове, кости и черен дроб^{4, 14, 15} (Фиг. 3). От друга страна обаче, за доказване на белодробни метастази КТ-изследването остава метод на избор.³

Появата на синхронен тумор е в 3-8% от случаите⁹, като се наблюдава най-често в бели дробове (Фиг. 4) или гастроинтестинален тракт и приоритетно е свързан с първично огнище в хипофаринкс и ексцесивна употреба на алкохол или никотин.



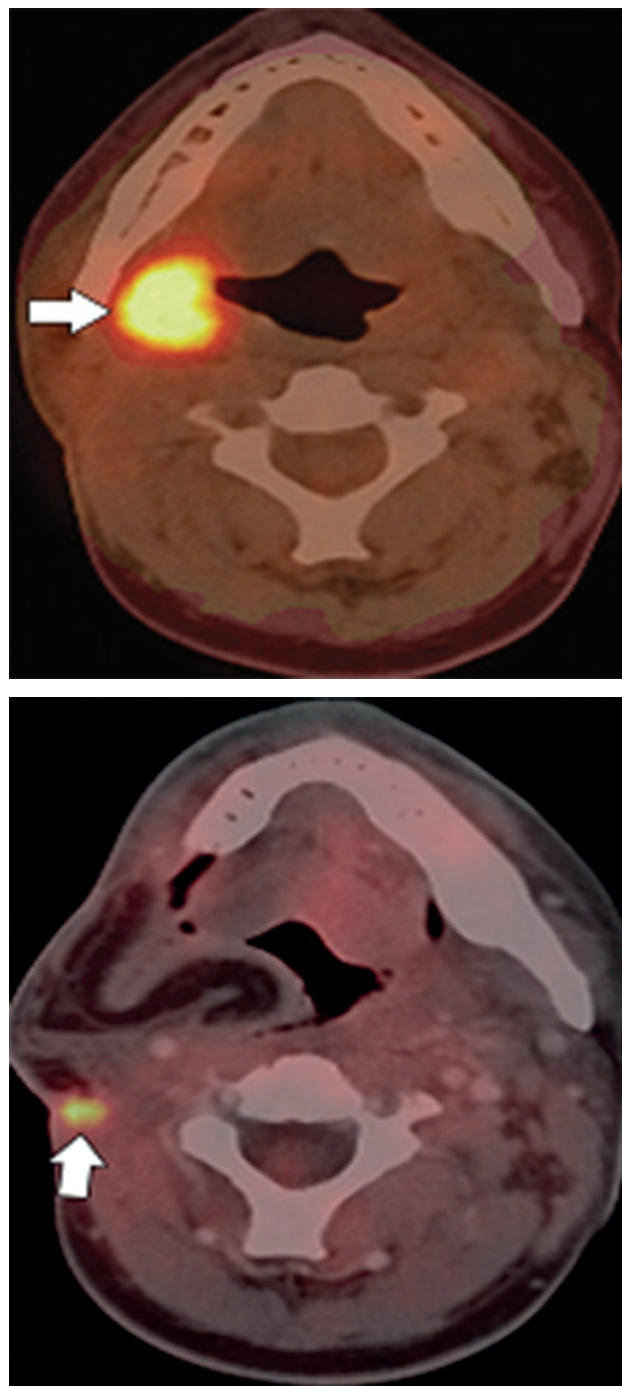
Фигура 4. ПЕТ/КТ при пациент с карцином на орофаринкс (ляво) и синхронен тумор върхово в десен бял дроб (дясно).

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, умесно е то да става на три месеца.¹⁶ 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, съотв. 92-94% и 78-96%, поради ограничените възможности на КТ и МРТ постоперативно или постлъчестерапевтично^{1, 9} (Фиг. 5). 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 туморно огнище). Голямата полза от прилагането на хибридният метод е във високата му негативна предикативна стойност – 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.¹⁷

Роля на ПЕТ/КТ при тумори с неизвестна първична локализация (НПЛ)

Тези тумори обичайно са без клинична изява, но са с шийна лимфаденопатия и представляват около 2% от ТГШ. Методът на ПЕТ/КТ може много успешно да се приложи при търсене на туморната локализация.³ От друга страна, те често се диагностицират късно като в половината от случаите вече са с близки или далечни метастази. В 5-80% от туморите с НПЛ не могат да се диагно-



Фигура 5. ПЕТ/КТ при пациент с плоскоклетъчен карцином на дясна тонзила (в ляво). След частична мандибулектомия на контролно изследване (в дясно) се доказва рецидив с повишен глюкозен метаболизъм около оперативната интервенция.

стицират с конвенционални образни методи.^{1, 18} Счита се, че най-добрата стратегия понастоящем е при негативен резултат от клинично изследване и панендоскопия провеждане на ПЕТ/КТ, с което се доказват първичните огнища в 68-78% от случаите¹⁹ и се променя терапевтичната стратегия при 25%²⁰.

Роля на ПЕТ/КТ при оценка на терапевтичен отговор

Приложението на хибридна техника в тази случай е свързана с визуализация на резидуална болест след лъчехимиолечение, както и с оценка на прогнозата. Въпреки че ПЕТ/КТ е с висока точност за посттерапевтично проследяване (заедно с контрастно КТ-изследване), при негативен резултат за резидуална болест, но с остатъчна лимфаденопатия, е необходимо по-нататъшно често проследяване или шийна дисекция за превенция на рецидив, като резултатите за прилаганата стратегия в литературата са противоречиви.²¹ При оценка на получените данни трябва да се имат предвид възможни посттерапевтични възпалителни реакции с фалшиво позитивен резултат за наличие на резидуален тумор, както и невъзможност да се детектират минимални по размер огнища и получаване на фалшиво отрицателен резултат. Освен количествена оценка на получения терапевтичен отговор (чрез стандартизирано отношение на натрупване-SUVmax), напоследък се предлага и стандартизирана визуална оценка по петстепенна скала, сравнявайки активността на гадена лезия с тази на кръвния пул и черния дроб.²² Във всички случаи се налага спазване на интервал от около 12 седмици постлъчелечебно и поне 2-3 седмици след химиотерапия, но ПЕТ/КТ не трябва да се отлага във времето поради това, че фиброзните промени могат да затруднят шийната дисекция и да увеличат морбидността.¹ Установено е,

че с хибридна технология може да се оцени надеждно и прогнозата; високата степен на натрупване на радиофармацевтик в първичния тумор (SUVmax повече от 10) е свързано с чести рецидиви и лоша прогноза, а ниската метаболитна активност само след един курс лъчехимиолечение – с възможност за пълна ремисия и по-дълъг живот.²³ Напоследък се доказва и прогностичната роля на ПЕТ/КТ, проведен след 2-4 курса химиотерапия (междинен ПЕТ/КТ), резултатът от който е основание и за модификация на провежданата терапия.²⁴

Роля на ПЕТ/КТ при лъчелечебно планиране

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 радиотерапевтични техники (модулирано по интензитет лъчелечение, триизмерно конформално и протонно лъчелечение) се постига по-добър туморен контрол и намаляване на странични токсични ефекти²⁵ (Фиг. 6). 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. При обхващане на главен и гръбначен мозък от туморния процес трябва да се разчита предимно на МРТ или ПЕТ/МРТ.²⁵ С някои проучвания се доказва, че се удължава периодът без съ-

РОЛЯ НА ПОЗИТРОННОЕМИСИОННА ТОМОГРАФИЯ

бития, свързани с болестта, при прилагане на ПЕТ/КТ-изследване, съотв. на 90% и 80% през първата и втората година, в сравнение с 72% и 56% без него.²⁶ Първоначално се считаше, че очертавания с ПЕТ/КТ туморен обем е по-точен от този с КТ или МРТ, тъй като най-адекватно отговаря на хирургичната находка, но впоследствие тези резултати не намериха пълно потвърждение.¹⁰ Основният проблем е в липса на стандартизиран метод за очертаване на функционалния туморен обем, което значително може да промени формата и размера на облъчваното огнище, но повечето автори са на мнение, че то трябва да е на базата на 50% от максималната активност.⁴ Понастоящем продължават проучвания 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

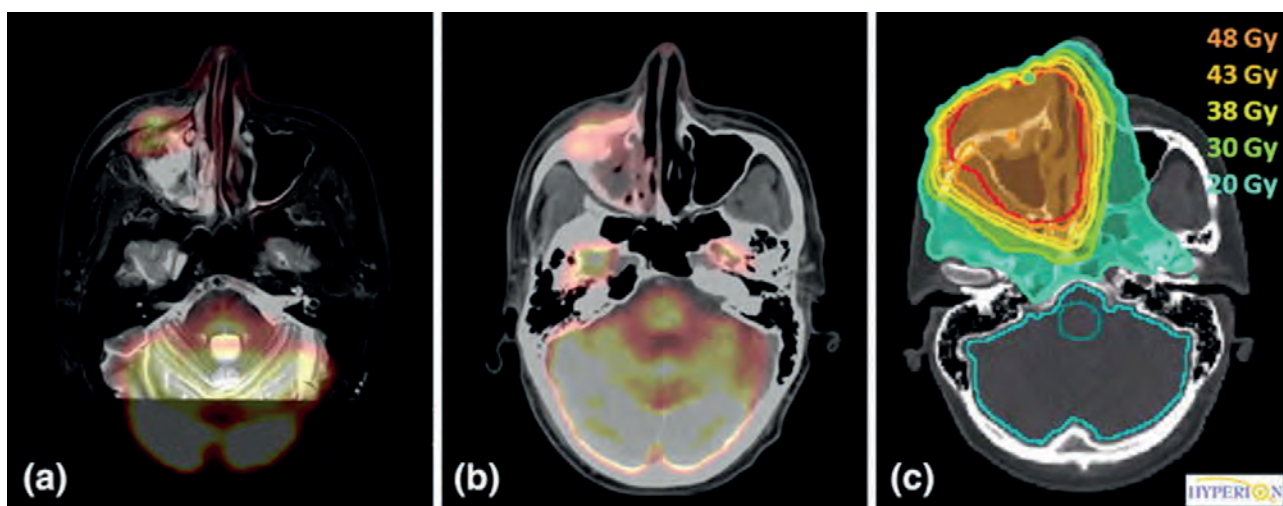
пролиферация и специфично диференциране на активен туморен процес/възпаление, но са необходими по-нататъшни проучвания.²⁷

Заклучение

Може да се каже, че ПЕТ/КТ е най-точната образна техника при доказване на рецидиви на ТГШ. Тя има важна роля при първично стадиране, рестадиране, доказване на синхронен и с неуточнена локализация тумор, като по този начин насочва към индивидуален терапевтичен подход. Предстои определяне на категоричната ѝ роля при лъчелечебно планиране, както и обобщение на обнадеждаващите резултати от прилагане на новата хибридна техника ПЕТ/МРТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Ibraheem A, et al. Clinical applications of FDG PET and PET/CT in head and neck cancer. *J Oncol* 2009. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2009/208725>.
2. Weckesser M, Schlegel P. Head and neck tumors. In: *PET-CT Hybrid Imaging*, ed. by O. Schober, W. Heindel, Thieme, Stuttgart, 2010, 75-85
3. Castaldi P, et al. Role of ¹⁸F-FDG PET-CT in head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2013; 33 (1): 1-8



Фигура 6. Приложение на ¹⁸F-FDG ПЕТ/МРТ при болел с карцином на десен максиларен синус за модулирано по интензитет лъчелечебно планиране: (а) ПЕТ/МРТ, (б) ПЕТ/КТ, (с) планиран туморен обем с различно по интензитет лъчение в зависимост от местоположението на виталния тумор (червен цвят).

4. 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
5. 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
6. 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
7. Platzek I, et al. PET-MRI in head and neck cancer. *JNM* 2013; 41 (1): 6-11
8. Partovi S. et al. Clinical neurologic application of PET-MRI-a new horizon. *JNM* 2014; 4 (2): 212-214
9. Lin E, Alavi A. Head and neck cancer. In: PET and PET-CT, II ed., Thiema, New York, 2008, 127-135
10. Mak D, Corry J, Lau E, et al. Role of FDG-PET/CT in staging and follow-up of head and neck squamous cell carcinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 55: 487-499
11. 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
12. NCCN, v.1, 2015. Available at: www.nccn.org
13. 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
14. Lonneux 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
15. Schinagl D, et al. Comparison of five segmentation tools for 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography-based target volume definition in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1282-1289
16. Zimmer L, et al. Current use of 18F-FDG PET-CT in squamous cell cancer of head and neck. *Laryngoscope* 2005; 115 (11): 2029-2034
17. Ryan W, et al. Positron-emission tomography for surveillance of head and neck cancer. *Laryngoscope* 2005; 115 (4): 645-650
18. Rusthoven K, Koshy M, Paulino R. The role of PET in cervical lymph node metastases from unknown primary tumor. *Cancer* 2004; 101 (11): 2641-2649
19. Miller F, et al. Management of the unknown primary carcinoma. *Head and Neck* 2008; 30 (1): 28-34
20. Johansen J, et al. Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor: results from the Dahanca-13 study. *Head and Neck* 2008; 30 (4): 471-478
21. Martin M, et al. Accuracy of positron emission tomography in the evaluation of patients treated with chemoradiotherapy for mucosal head and neck cancer. *Head and Neck* 2009; 31 (2): 244-250
22. 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; pii: S0936-6555(15)00513-0.
23. Halfpenny W, et al. 18F-FDG PET: a possible prognostic factor in head and neck cancer. *Br J Cancer* 2002; 86 (4): 512-514
24. Chen C, et al. Interim FDG PET/CT for predicting the outcome in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2014; 124 (12): 2732-2740
25. Mendenhall WM, et al. Definitive radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Am J Clin Oncology* 2006; 29 (6): 622-627
26. Rothschild G, et al. PET/CT staging followed IMRT improves treatment outcome of locally advanced pharyngeal carcinoma: a matched-pair comparison. *Radiation Oncology* 2007; 2 (1): 224-227
27. Langen B, et al. Reproducibility of quantitative 18F-FLT using positron emission tomography. *EJNM* 2009; 36 (3): 389-395

////////////////////////////////////

**КЛИНИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА ХИБРИДНИ
НУКЛЕАРНОМЕДИЦИНСКИ МЕТОДИ ЗА
ЛЪЧЕТЕРАПЕВТИЧНО ПЛАНИРАНЕ НА ТУМОРИ
НА ГЛАВА И ШИЯ**

////////////////////////////////////

**проф. д-р Соня Сергиева, гм¹
доц. д-р Излика Михайлова, гм²
проф. д-р Веселина Първанова, гмн²
д-р Милена Димчева¹
д-р Димитър Кацаров²**

¹Отделение по нуклеарна медицина, СБАЛОЗ-ЕООД, София

²Клиника по лъчелечение, СБАЛО, София

КЛИНИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА ХИБРИДНИ НУКЛЕАРНОМЕДИЦИНСКИ МЕТОДИ ЗА ЛЪЧЕТЕРАПЕВТИЧНО ПЛАНИРАНЕ НА ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

проф. д-р Соня Сергиева, дм¹
доц. д-р Иглика Михайлова, дм²
проф. д-р Веселина Първанова, дмн²
д-р Милена Димчева¹
д-р Димитър Кацаров²

¹Отделение по нуклеарна медицина, СБАЛОЗ-ЕООД, София

²Клиника по лъчелечение, СБАЛО, София

ОБЗОР

Съвременното високотехнологично модулирано по интензитет и обем лъчелечение (IMRT и VMAT) осигурява реализиране на високи канцерогенни дози в строго прецизирана таргетна зона с минимално облъчване на съседни здрави тъкани. Това е от съществено значение за постигане на оптимален лечебен ефект с редуциране на токсичност, особено при облъчване на тумори, намиращи се в непосредствена близост до критични органи. Определящо значение за клиничното приложение на IMRT и VMAT има прецизното анатомо-топографско и дозиметрично индивидуално планиране на лъчелечението. Основно клинично приложение на съвременните мултимодалните методи SPECT-CT, PET-CT и PET-MRT в лъчетерапевтичното планиране е делинеацията на туморния обем поради възможност за визуализиране на активно функциониращи туморни формации. Най-добре проучен хибриден метод за определяне на същинския таргетен туморен обем (GTV) в областта на глава и шия е ¹⁸F-FDG PET-CT, в по-малка степен – SPECT-CT, а през последните години са публикувани интересни резултати за ролята на PET-MRT в лъчелечението. За целите на тези изследвания се използват открити източници на йонизиращи лъчения, емитиращи съответно позитронни или гама-фотонни частици, които позволяват точно и адекватно очертаване на таргетните обеми – GTV и CTV в лъчетерапевтичното планиране.

Увод

Понятието *тумори на глава и шия* (ТГШ) обединява епителни тумори, които се развиват на различни места в горна част на дихателния и храносмилателния тракт, най-често в устна кухина, ларинкс и фаринкс.¹ Всяка година в света заболяват около 650 000 души², а в Европа броят им е 139 000³. Въпреки намаляването на тютюнопушенето в Европа, честотата на епителни карциноми на назофаринкс, хипофаринкс и ларинкс остава стабилна, а тази на орофаринкс и устна кухина се повишава. Туморите на глава и шия се срещат по-често при мъже³ в сравнение с жени, но през последното десетилетие се наблюдава понижаване на тяхната честота в мъжки пол и една стабилна заболяемост при женски.⁴ В България са диагностицирани 7000 души с различни карциноми в областта на глава и шия за периода 2006-2010 г., като най-често са локализирани в устна кухина – 40%, тумори на ларинкс – 25%, на орофаринкс – 15% и слюнчени жлези – 10%. Хистологичният вариант на около 90% от тях е плоскоклетъчен карцином.³ Около 60-70% от болните с диагностицирани плоскоклетъчни карциноми са в локално авансирал стадий, а 10% са с метастазирала болест.² При пациенти с локално авансирала болест наблюдаваната петгодишна обща преживяемост (ОП) е 40-50% при тези с потенциално резектабилен тумор в сравнение с иноперабилни болни.^{2, 6, 7} Около 50% от тези пациенти развиват локорегионални и далечни метастази през първите две години от лечението.²

Стандартно терапевтично поведение при локално авансиралите ТГШ при операбилни болни е хирургия, включително и реконструктивна, последвана от следоперативно лъчелечение (ЛЛ) и едновременно химиотерапия (ХТ) с *cisplatin* при наличие на високорискови фактори, като ангажирани шийни лимфни възли, наличие на екстракапсулно разпространение или R1-резекция.^{2, 5} При

иноперабилни болни в стадий III и IV основен терапевтичен подход е прилагане на едновременно лъчехимиолечение (ЕЛХЛ) с *cisplatin* или таргетна терапия с *cetuximab*, със или без индукционна ХТ. Резултатите от голям мета-анализ MARCN върху 6515 болни с нематастатични ТГШ в стадий III и IV от 15 проспективни рандомизирани проучвания и срок на проследяване средно 6 години показва, че успехът от прилагане на дефинитивно ЛЛ зависи от схемата на фракциониране на гозата, като прилагането на хиперфракционирано ЛЛ води до подобряване на локорегионалния контрол, без повлияване на далечно метастазизиране.⁸ Съвременното високотехнологично модулирано по интензитет (IMRT) и модулирано по обем (VMAT) ЛЛ осигурява реализиране на високи канцерогенни гози в строго прецизирана таргетна зона с минимално облъчване на съседни здрави тъкани.⁹ Това е от съществено значение за постигане на оптимален лечебен ефект с редуциране на токсичността, особено при облъчване на тумори, намиращи се в непосредствена близост до критични органи.

Индивидуално планиране на лъчелечение

Определящо значение за клиничното приложение на IMRT и VMAT има прецизното анатомо-топографско и гозиметрично индивидуално планиране на ЛЛ. Анатомо-топографското определяне на туморния обем се осъществява въз основа на патохистологичната характеристика на неопластичния процес и данните, получени от образни изследвания, най-често от проведени компютър-томография (КТ) или магнитнорезонансна томография (МРТ).⁹ През последните години в лъчетерапевтичното планиране намират все по-голямо приложение комбиниранияте образи от хибридите нуклеарномедицински методи – SPECT-CT, PET-CT, PET-MRT, основно за очертаване на

функционалния туморен обем. Съгласно ръководството на ICRU-2010⁹ необходимо е да се определят няколко вида обеми, очертаващи границите на тумора и заобикалящите го нормални тъкани, които са дефинирани по следния начин: (1) същински туморен обем (gross tumor volume, GTV) – макроскопски визуализираща се туморна тъкан, която се базира на данни от образни изследвания и хистология; този обем подлежи на максимално възможната за реализиране доза; (2) клиничен мишенен обем (clinical target volume, CTV) – включва GTV и осигурителна зона, с ширина 0.5 cm, съдържаща субклинична микроскопска инвазия или $CTV = GTV + 0.5 \text{ cm}$; CTV е анатомично-клиничен обем; (3) планиран мишенен обем (planning target volume, PTV) – съдържа CTV с обезопасителна граница във връзка с дихателни движения, ежедневно позициониране на пациента, вариации по време на самото облъчване; PTV е геометрична концепция; (4) делинеация на разположени около тумора рискови органи (volume of the organ at risk, OAR) – критични органи, които имат толерансна доза, зависеща от фракционирана доза, но тя трябва да бъде толкова ниска, колкото това е възможно.

Въз основа на така определени обеми се продължава с дозиметричното планиране и се представят двуизмерното (2D) и триизмерно (3D) дозиметрично дозово разпределение. При сложни пространствени структури, каквито са глава и шия, реализираните дози в тумора и критичните органи се представят под форма на хистограми *доза-обем* в една равнина или като обемни структури.

Приложение на мултимодални образи за лъчелечебно планиране

Основно клинично приложение на мултимодални образи за лъчетерапевтично планиране е делинеация на GTV поради въз-

можност за визуализиране на активно функциониращи туморни формации. Най-добре проучен хибриден метод за определяне на същинския таргетен туморен обем в областта на глава и шия е $^{18}\text{F-FDG PET-CT}$, в по-малка степен – SPECT-CT , а през последните години са публикувани резултати за роля на PET-MRT в лъчелечебно планиране. За целите на тези изследвания се използват открити източници на йонизиращи лъчения, емитиращи съответно позитронни или гама-фотонни частици. Радиофармацевтиците за получаване на SPECT-образи, които се аплицират при болни с ТГШ, са добре познатите $^{99\text{m}}\text{Tc-Tektrotyd}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-Sestamibi/Tetrofosmin}$ (MIBI/TF), $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$, ^{131}I и т.н. При PET-изследвания най-широко прилаганият радиомакер е $^{18}\text{F-Fluorodeoxyglucose}$ (FDG), но обект на интензивни научни изследвания са нови позитронни радиомакери като $^{18}\text{F-Fluoromisonidasole}$ ($^{18}\text{F-FMISO}$) и $^{64}\text{Cu-Diacetylbis}[N4\text{-methylthiosemicarbazone}]$ -($^{64}\text{Cu-ATSM}$) – за визуализиране на тъканна хипоксия, $^{18}\text{F-Fluorothymidin}$ ($^{18}\text{F-FTL}$) – за изобразяване на клетъчна пролиферация и др. Механизмът на включване в туморните клетки на отделните радионуклидни агенти е различен. Туморотропните катионни комплекси, например, като $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI/TF}$, се концентрират в митохондриите, а известна част от $^{99\text{m}}\text{Tc-TF}$ – в цитозола поради факта, че при активно пролифериращи малигнени клетки, те се намират в много по-голямо количество. $^{18}\text{F-FDG}$, който представлява аналог на глюкоза, се свързва с повърхностноклетъчни транспортни рецептори GLUT-1-7, които при бързо делящи се туморни клетки с ускорен въглехидратен метаболизъм се експресират в много по-голяма степен. Попадайки в клетъчната цитоплазма, $^{18}\text{F-FDG}$ не се включва в гликолитичния цикъл на *Krebs*, не претърпява последващо метаболитно разграждане, а се концентрира интрацелуларно. По този начин се визуализират туморни процеси в човешкото тяло с различни хистологични характеристики посредством туморотропни радиофармацевтици.

Нуклеарномедицинската част от хибридните PET-CT- или SPECT-CT-образи дава информация за наличие, локализация, степен на разпространение, функционална активност и специфични биологични характеристики на злокачествени формации като свръхекспресия на соматостатинови рецептори, визуализиране на хипоксична част от тумора, изобразяване на клетъчна пролиферация, на повишен въглехидратен метаболизъм и т.н. Имтензивността на натрупване на ^{18}F -FDG (SUV Index) е относителен показател за агресивност на първичния неоплазмен процес и вторичните метастатични лезии, като неговите стойности са много повишени при нискодиференцирани (G3) карциноми. Компютър-томографската част от комбинираните изображения е необходима за определяне на точна топография, размери и морфологичен субстрат на сцинтиграфски визуализирани „горещи“ точки. В съвременните мултимодални системи SPECT-CT и PET-CT са интегрирани два основни типа скенери: нискодозов (17-75 mA) и високкодозов КТ (80-120mA). По правило 3D-проекции на нискодозовия КТ се използват за анатомична локализация и корекция на разсеяно лъчение, като по този начин значително се подобрява качеството на PET- и SPECT-изображенията, в резултат на което е възможно визуализиране на огнища с размери < 10 mm. Това рефлектира върху повишена чувствителност на сцинтиграфските изследвания за визуализиране на малки туморни формации. Високкодозовият КТ позволява определяне на морфологичната характеристика на огнища с повишено натрупване на съответни радиомаркери, разграничаване на физиологично от патологично повишена активност. Тези данни редуцират броя на фалшиво позитивните и фалшиво негативните резултати и съответно повишават специфичността на сцинтиграфските изследвания.

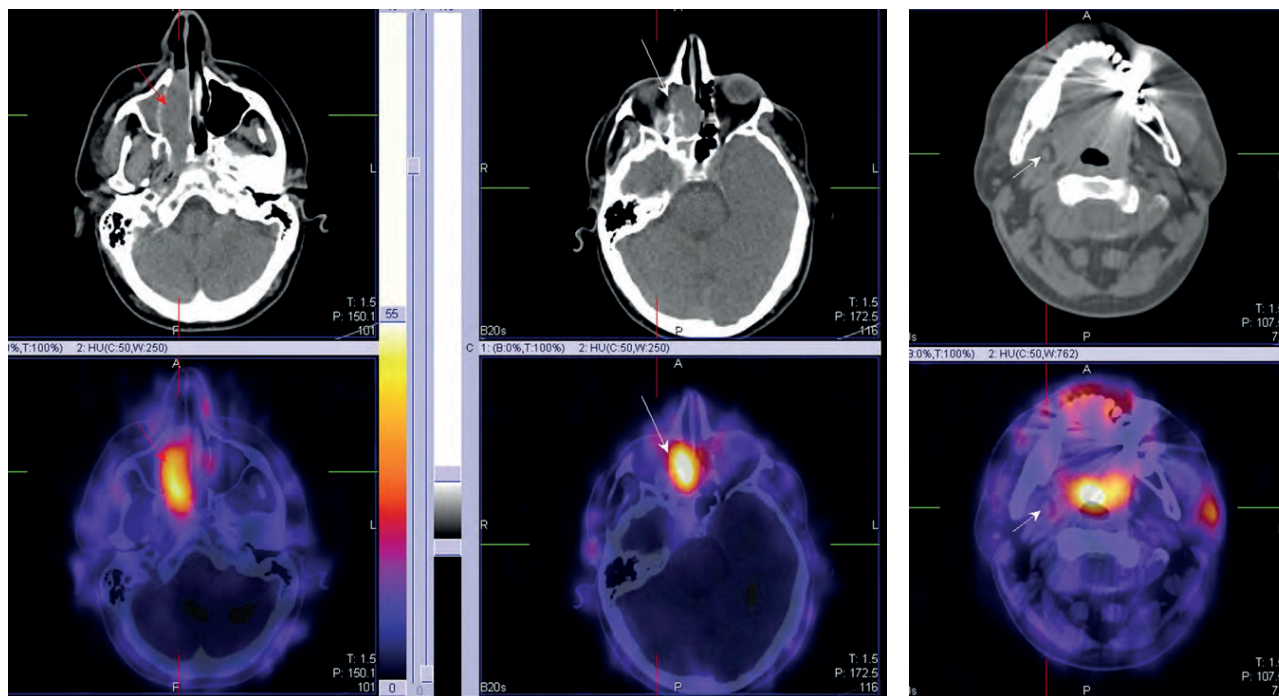
Изследванията с PET-MRT са въведени в клинична практика от 2010 г., като все

още са в процес на научни проучвания. Резултати, публикувани през последните години, показват, че основно предимство на този метод при ТГШ е отлична разделителна способност и възможност за установяване на тумори с неизвестен първичен произход и метастатичен процес.

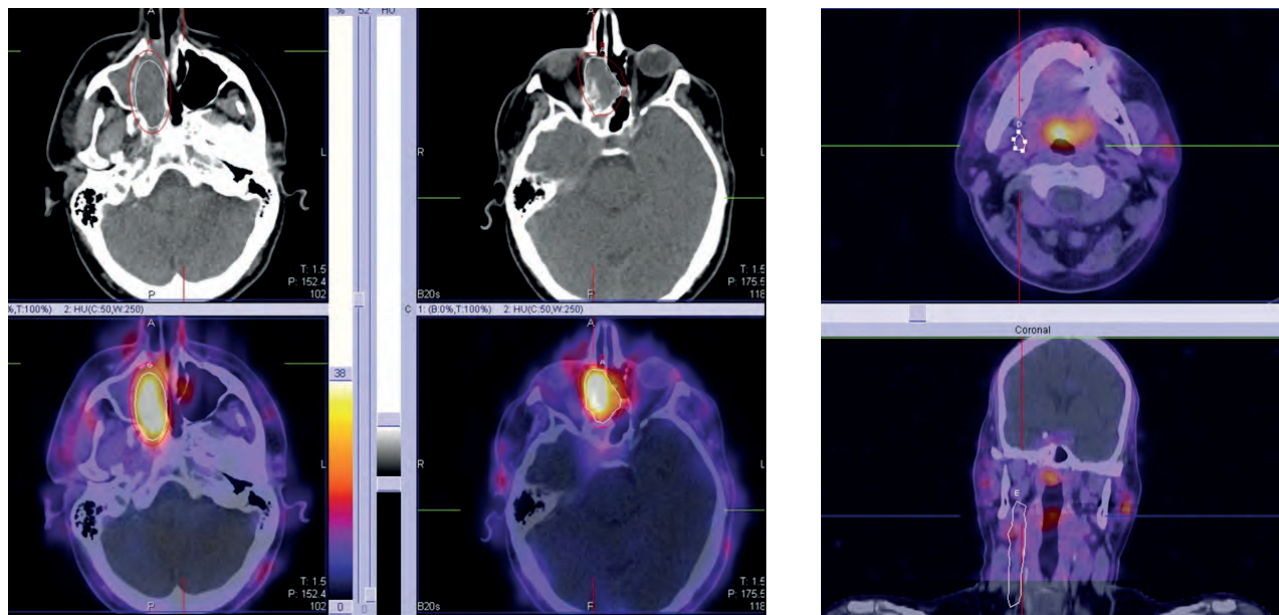
SPECT-CT

Изследвания чрез SPECT-CT с туморотропни радиофармацевтици, като $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI/TF $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektrotyd, се използват за визуализиране на първични тумори в областта на глава и шия, вторична инфилтрация на локорегионалните лимфни възли или далечни метастатични огнища, неустановени с други образни методи (N/M стадиране), идентифициране на критични органи, намиращи се в непосредствена близост до неопластичната формация, за проследяване ефекта от приложеното лечение (Фиг. 1, 2). За първи път в България SPECT-CT-изследвания, проведени със селективни гама-емитиращи радиомаркери при различни по произход тумори, са приложени за делинеация на GTV в лъчетерапевтичното планиране през 2013 г., като пълният анализ на получените резултати е публикуван в две научни статии, съответно през 2014 г. и 2015 г.: *Role of SPECT-CT in radiotherapy*; S. Sergieva, I. Mihailova, Z. Zahariev, M. Dimcheva, S. Bozhikov, *JBUON* 2014; 19 (3): 831-835 и *SPECT-CT in radiotherapy planning, with main reference to patients with breast cancer*; S. Sergieva, I. Mihaylova, E. Alexandrova, M. Dimcheva, L. Mansi, *J Current Radiopharmaceuticals* 2015; 8 (1): 9-18. Основните изводи в тези публикации показват, че въвеждането на мултимодални SPECT-CT-изследвания дават допълнителна информация за функционалната активност на първични ТГШ и екзактното стадиране на вторични лимфогенни огнища, което влияе пряко върху коректното очертаване на същинския и клиничния таргетни обеми.

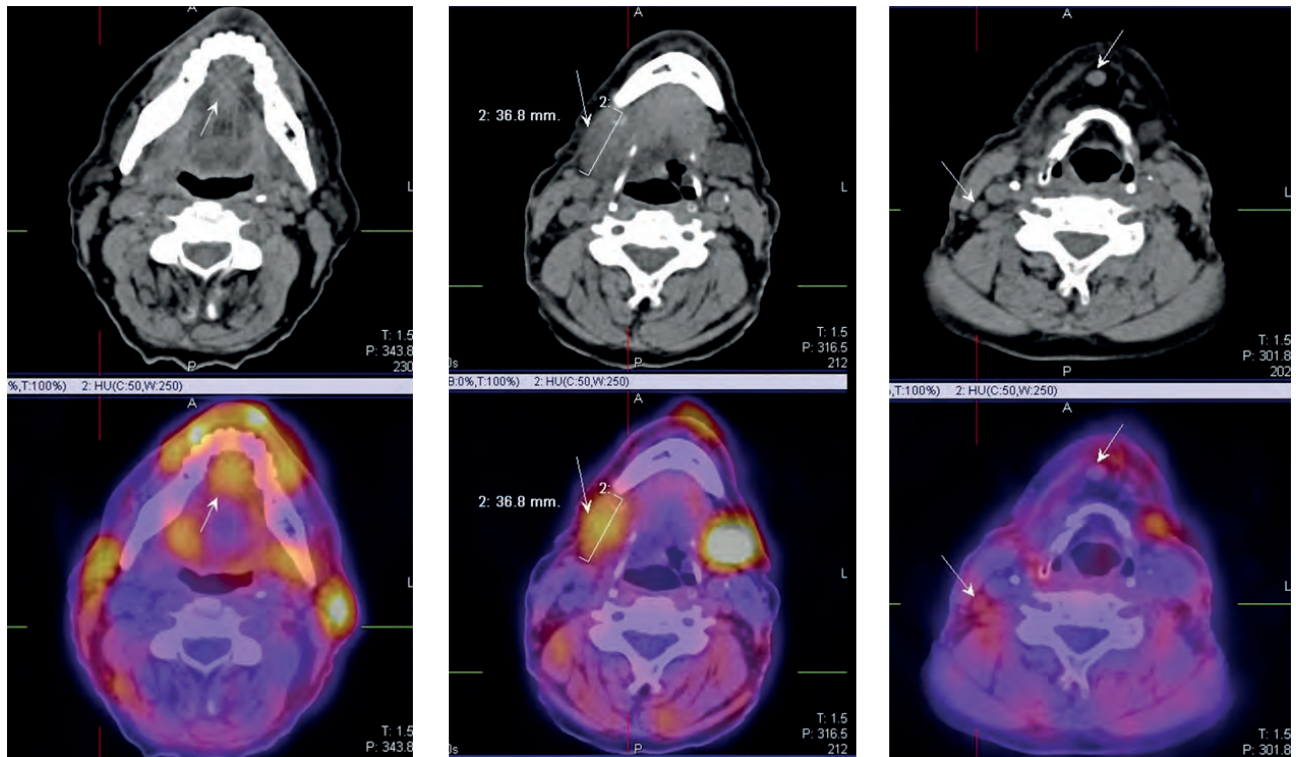
ПРИЛОЖЕНИЕ НА ХИБРИДНИ НУКЛЕАРНОМЕДИЦИНСКИ МЕТОДИ



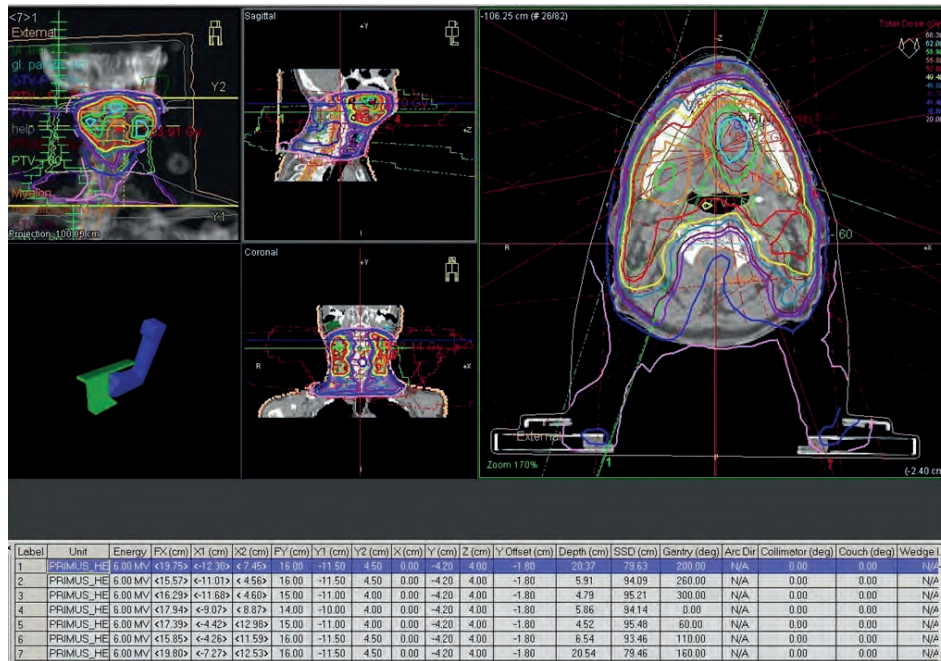
Фигура 1А. Болен, 55-годишен, с клинична диагноза: карцином на дясна назална конха – NET, дребноклетъчен. SPECT-CT-изследване с ^{99m}Tc -Tektrotud показва локално авансиран тумор на дясна носна конха с инфилтрация на етмоидален синус и назален септум със свръхекспресия на соматостатинови рецептори и един уголемен, хиперфиксиращ субмандибуларен лимфен възел – IV ниво в дясно.



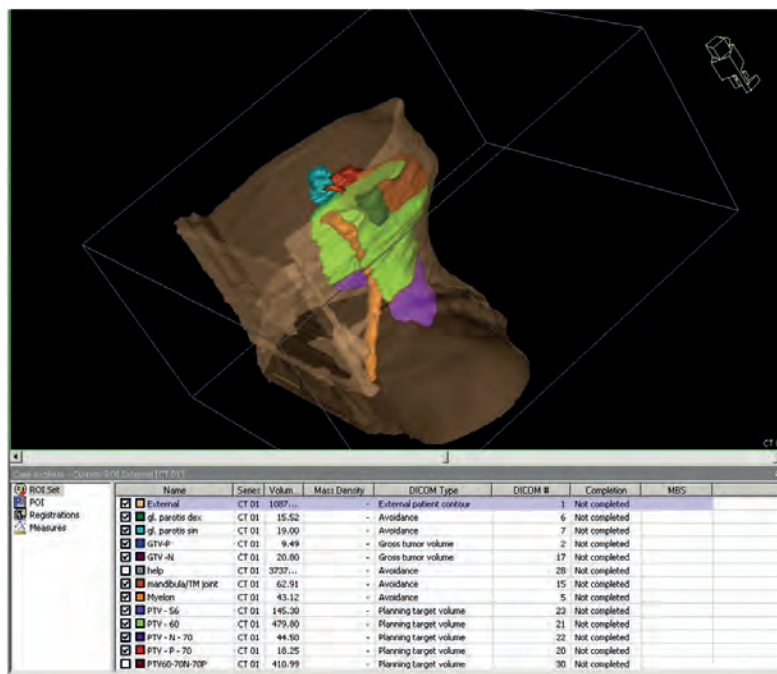
Фигура 1Б. Анатомио-топографско планиране при същия болен с дефиниция на мишенните обеми GTV и PTV, включващи първичен тумор и латероцервикални лимфни възли в дясно. Критичен орган е десният оптичен нерв, намиращ се в непосредствена близост до туморното лезие.



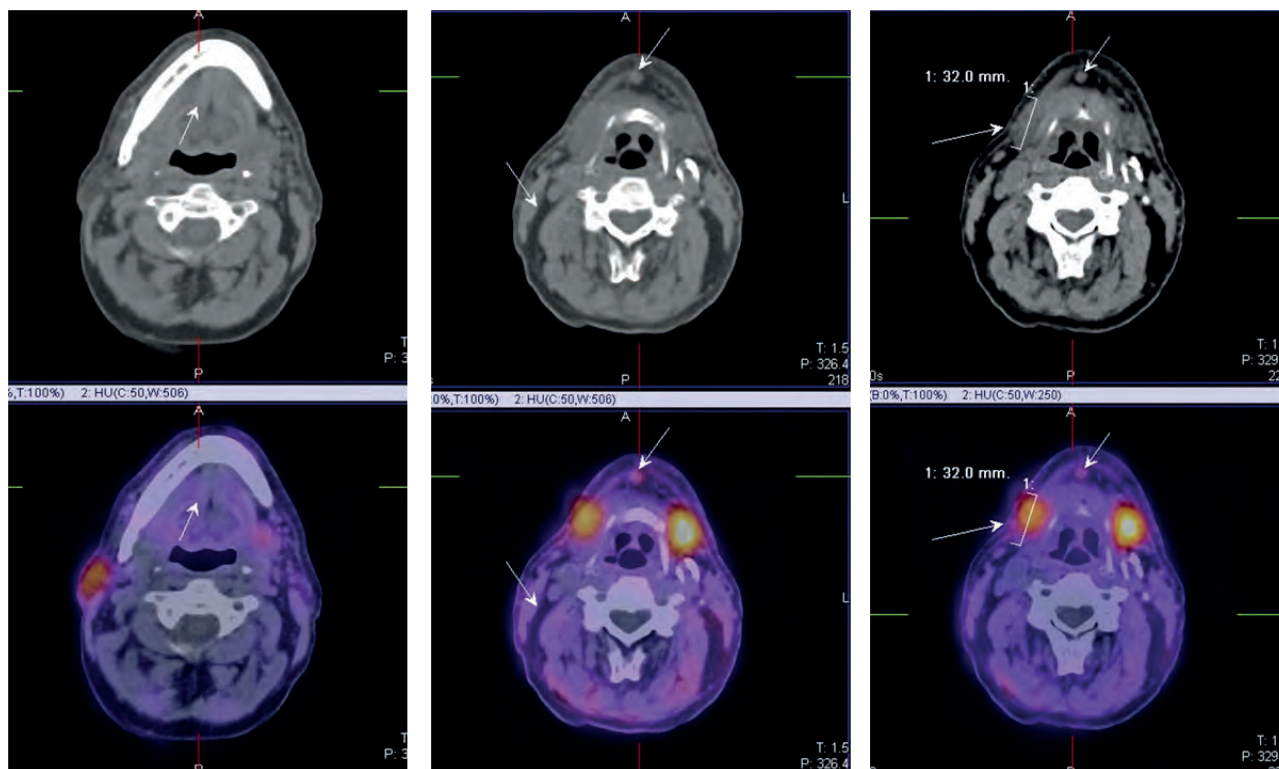
Фигура 2А. Болен, 59-годишен, с клинична диагноза: плоскоклетъчен карцином на гингива в пода на устна кухина, G3, шийни метастази в дясно. SPECT-CT MIBI-данни за хиперфиксация на радиофармацевтик в областта на първичен тумор, локализиран в пода на устна кухина сублингвално и уголемени лимфни възли латероцервикално в дясно, съответно на шийни нива IA, IB и IIB, като с най-голям трансверзален размер – 36.8 mm се визуализира конгломерат от субмандибуларни лимфни възли. Наблюдава се физиологично повишена активност в явля субмандибуларна слюнчечна жлеза.



Фигура 2Б. Дозиметрично планиране на базата на очертани мишенни обеми GTV и PTV и дозово разпределение в трите пространствени равнини – трансверзална, коронарна и сагитална.



Фигура 2В. 3D-планиране и дозово разпределение в мишенните обеми GTV и PTV.



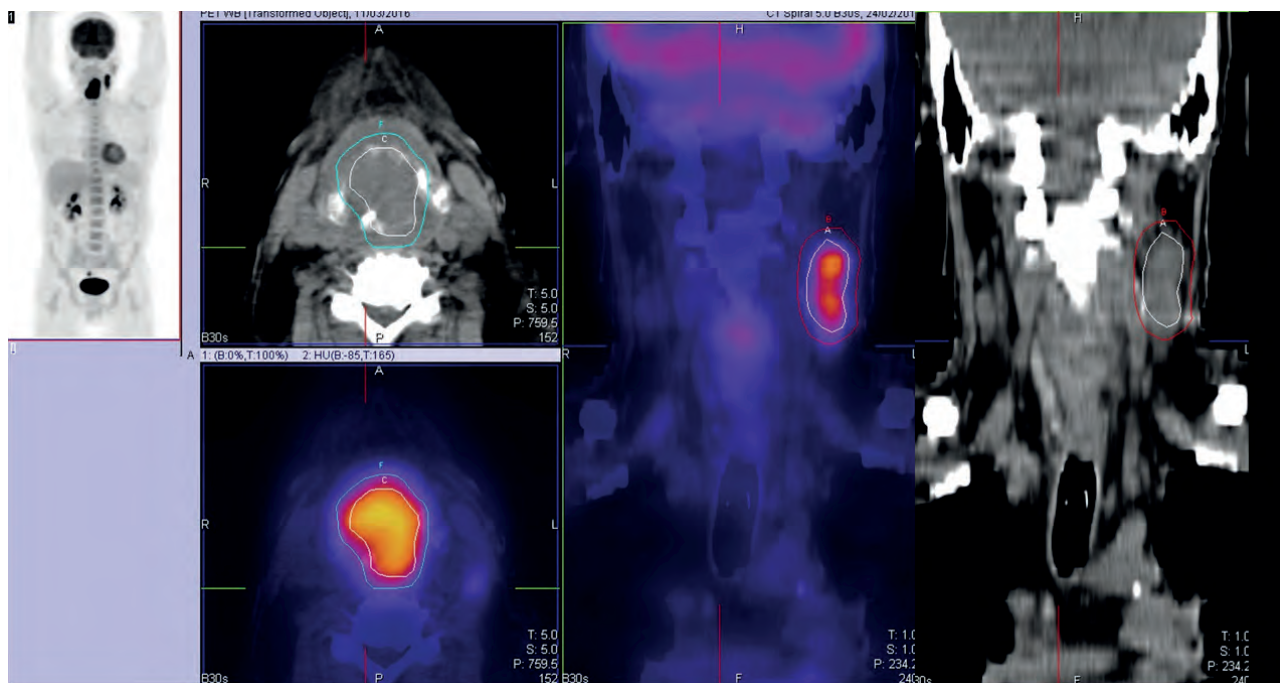
Фигура 2Г. Контролно SPECT-CT MIBI-изследване при същия болен след проведено дефинитивно лъчелечение и едновременна терапия с cisplatin. Не се установява хиперфиксация в областта на първичния тумор на гингива. Не се установяват уголемени лимфни възли латероцервикално в дясно на ПIV шийно ниво, визуализира се редукция в размерите на субмандибуларни лимфни възли в дясно до 32 mm и понижена интензивност на натрупване на радиофармацевтика. Данни за пълен терапевтичен отговор по отношение на първичната туморна формация и частична ремисия на шийната лимфаденопатия в дясно.

РЕТ-СТ

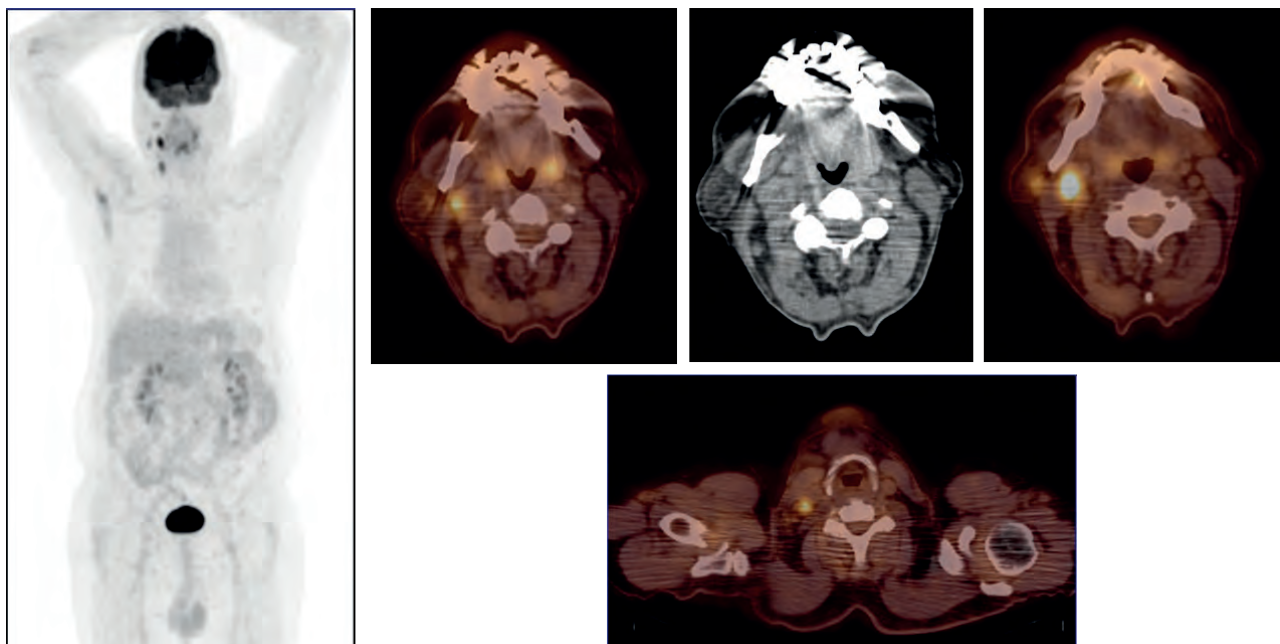
Най-широко приложим хибриден метод за идентифициране на точните мишенни обеми е ^{18}F -FDG PET-СТ. Публикувани са множество научни статии, според които клиничното приложение на ^{18}F -FDG PET-СТ в делинеацията на GTV при ТГШ са противоречиви.¹⁰⁻¹³ Резултати, цитирани от *Daisne JF, et al.*, са красноречиви за точно определяне на същинския туморен обем чрез този метод, сравнен със стандартните КТ- и МРТ-методи при карцином на ларинкс, като изводите са базирани на хистологична корелация на получените образи след проведена ларингетомия. Авторите изтъкват, че най-близо до реалните размери и форма на хирургично отстранения тумор са ^{18}F -FDG PET очертаните обеми. И при трите метода се наблюдава известно увеличение на размерите и границите на тумора, съотв. при ^{18}F -FDG PET – с 29%, при КТ – с 65%, а при МРТ – с 89%.¹² Но при всички сравнявани образи се наблюдава пропуск в диагностичирането на малки части от макроскопския тумор, особено при повърхностно разпространяващи се мукозни тумори.¹² Други автори посочват, че делинеацията на GTV, базирана на ^{18}F -FDG PET-образи, е с по-големи анатомични очертания при 20% от болните, сравнена с КТ-образи, поради периферна възпалителна компонента, визуализираща се с повишен въглехидратен метаболизъм.¹³ Основен недостатък на повечето цитирани данни, интерпретиращи точността на отделни визуални методи за коректно определяне на GTV при ТГШ, е липса на хистологична верификация на реалните граници на туморните формации.^{10, 13} Друг момент, който води до некоректност в данните, е субективизмът, зависещ от индивидуалната квалификация на всеки специалист при определяне на таргетни обеми, поради което се търсят по-обективни начини за очертаване на активно функциониращата неоплазмена тъкан, каквито са например изодозните криви. Те са базирани на

фиксираны стандартизирани стойности на натрупване на ^{18}F -FDG, най-често при $\text{SUV} = 2.5$.¹³ Освен тази възможност, при съвременните IMRT-планиращи системи съществуват софтуерни програми за идентифициране на част от GTV въз основа на максимална стойност на натрупване SUV_{max} на ^{18}F -FDG PET, т.нар субсегментни обеми в рамките на GTV, очертан на КТ-образите, съответстващ на метаболитно най-активната част от туморния обем, изискваща по-висока радиационна доза в сравнение с останалите зони.^{10, 14} Това осигурява по-добър локален контрол при карциноми в областта на глава и шия и намалена токсичност по отношение на околни здрави тъкани и намиращи се непосредствено до туморното ложе критични органи.^{10, 14} С оглед гарантиране на съпоставимост и възпроизводимост на разглежданите образи, получени от позитронната камера и въведени в планиращата система, необходимо е PET-СТ-апаратът да бъде оборудван със съответна плоска плексигласова маса, подложки и фиксатори, осигуряващи неподвижност на глава, правилно позициониране на пациента в дорзална позиция с вертикално изнесен горни крайници, осъществено с помощта на лъчетерапевт или лаборант.

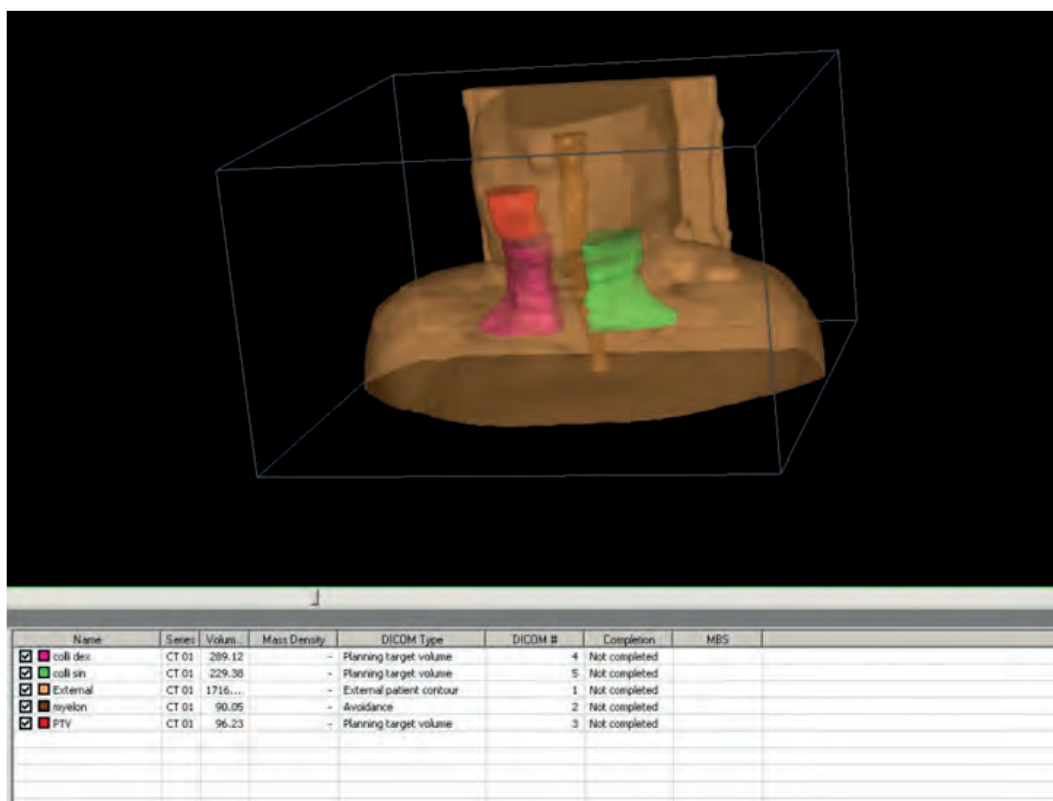
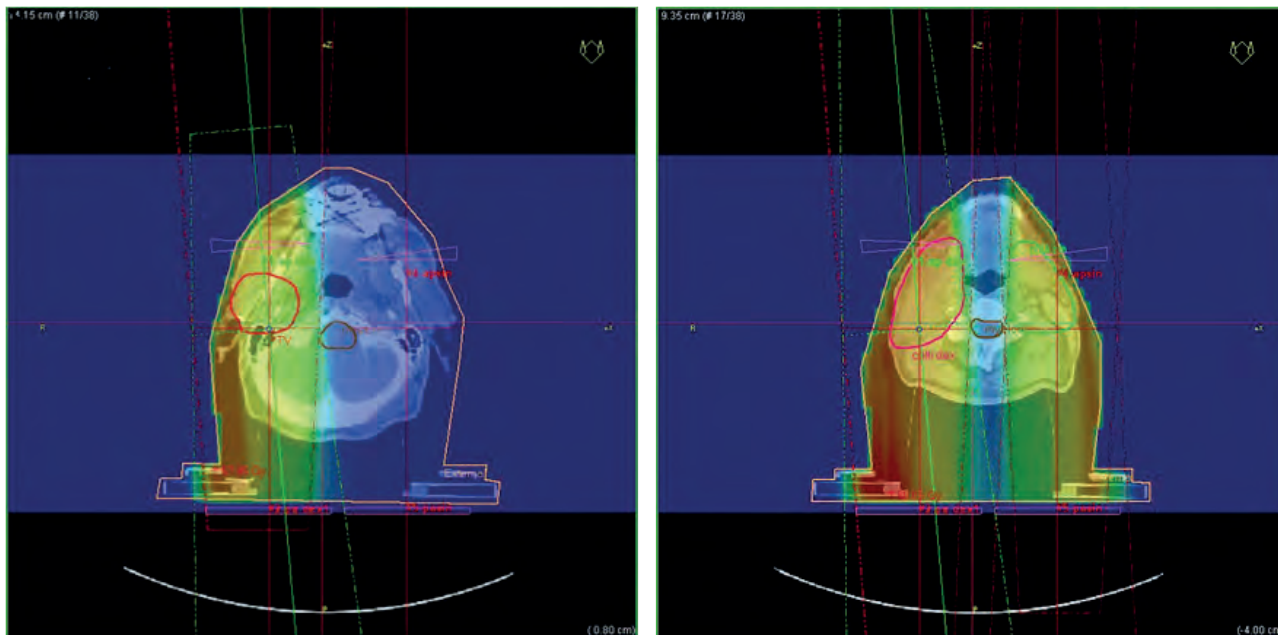
При локално авансирани карциноми ^{18}F -FDG PET-СТ-изследванията е необходимо да се провеждат преди започване на лечение не само за визуализиране на степен на инфилтрация в съседни тъкани, но също и за откриване на клинично неприявени локорегионални лимфогенни и галечни метастатични огнища, които не са установени посредством други визуални методи^{10, 11, 15} (Фиг. 3). Вторично ангажираните локорегионални лимфни възли се очертават и увеличават същинския и клиничен мишенни обеми (Фиг. 3, 4). При стадий M1 терапевтичният подход се променя от дефинитивен в палиативен, което е съществено за осигуряване на добро качество на живот.^{10, 11, 16}



Фигура 3. Болен, 56-годишен, с клинична диагноза: карцином на ларинкс, G3, шийни метастази в ляво. ^{18}F -FDG показва локално авансиран карцином на ларинкс с инфилтрация на съседни тъкани и пълна обтурация на трахея, с левостранна лимфаденопатия на шийно ниво III, натрупващи интензивно радиофармацевтик; $\text{SUV}_{\text{max}} = 10.8$. Анатомино-топографско планиране при същия болен с делинеация на мишенните обеми GTV и PTV, включващи първичен тумор и латероцервикални лимфни възли в дясно. Делинеация на мишенните обеми GTV и PTV, включващи първичния тумор и латероцервикалните лимфни възли в ляво.

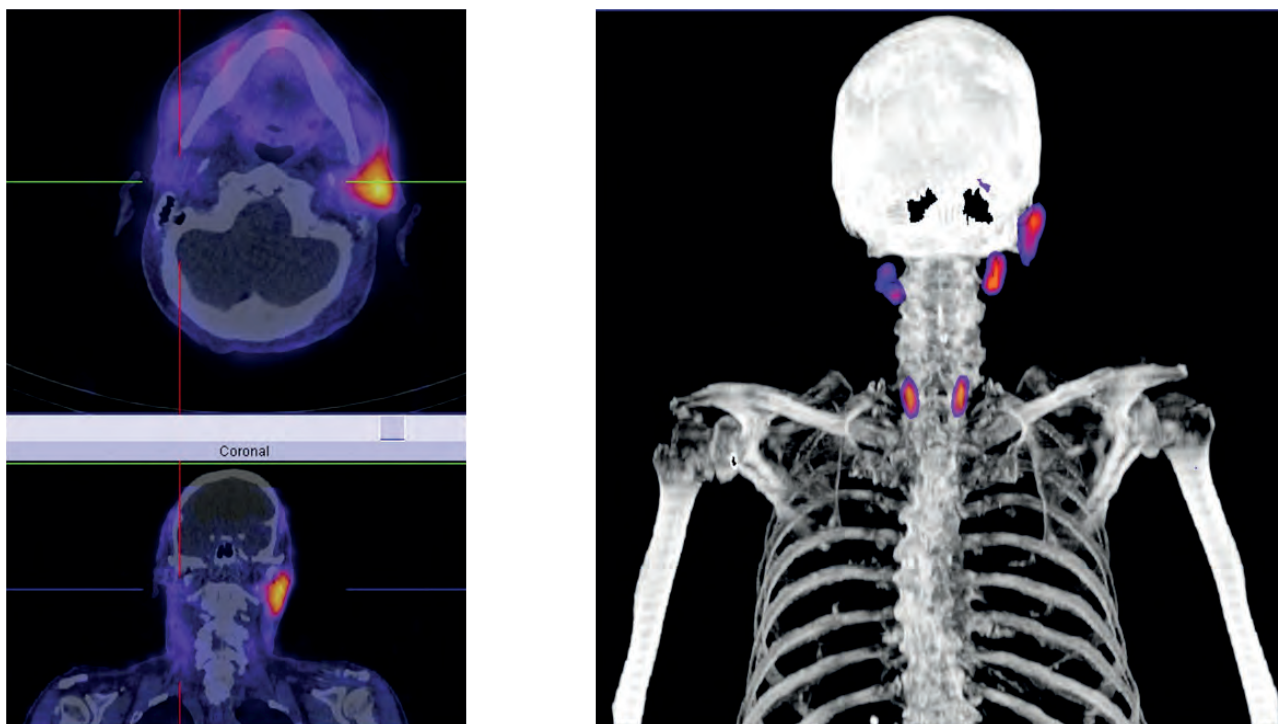


Фигура 4А. Болен, 69-годишен, с клинична диагноза: плоскоклетъчен карцином на паротидна жлеза в дясно, G3, шийни метастази в дясно. ^{18}F -FDG показва хиперфиксация на радиофармацевтик в областта на паротидна жлеза в дясно и ипсилатерална лимфаденопатия, съответно на шийни нива III и IV. Проведено хирургично лечение – паротидектомия с десностранна шийна дисекция и следоперативно едновременно лъчехимиолечение с cisplatin и $\text{OOD} = 60 \text{ Gy}$.

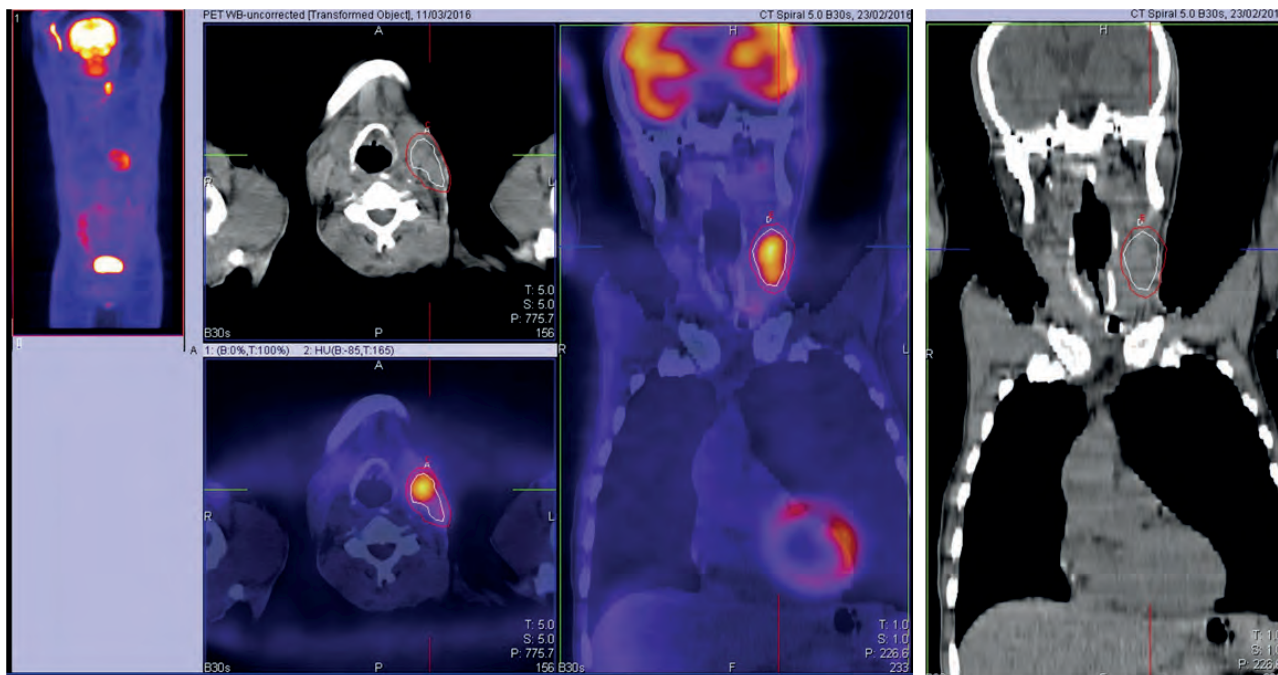


Фигура 4Б. Дelineация на мишенните обеми GTV и PTV. 3D-дозиметрично планиране с разпределение на лъчевите снопове в трансверзални проекции.

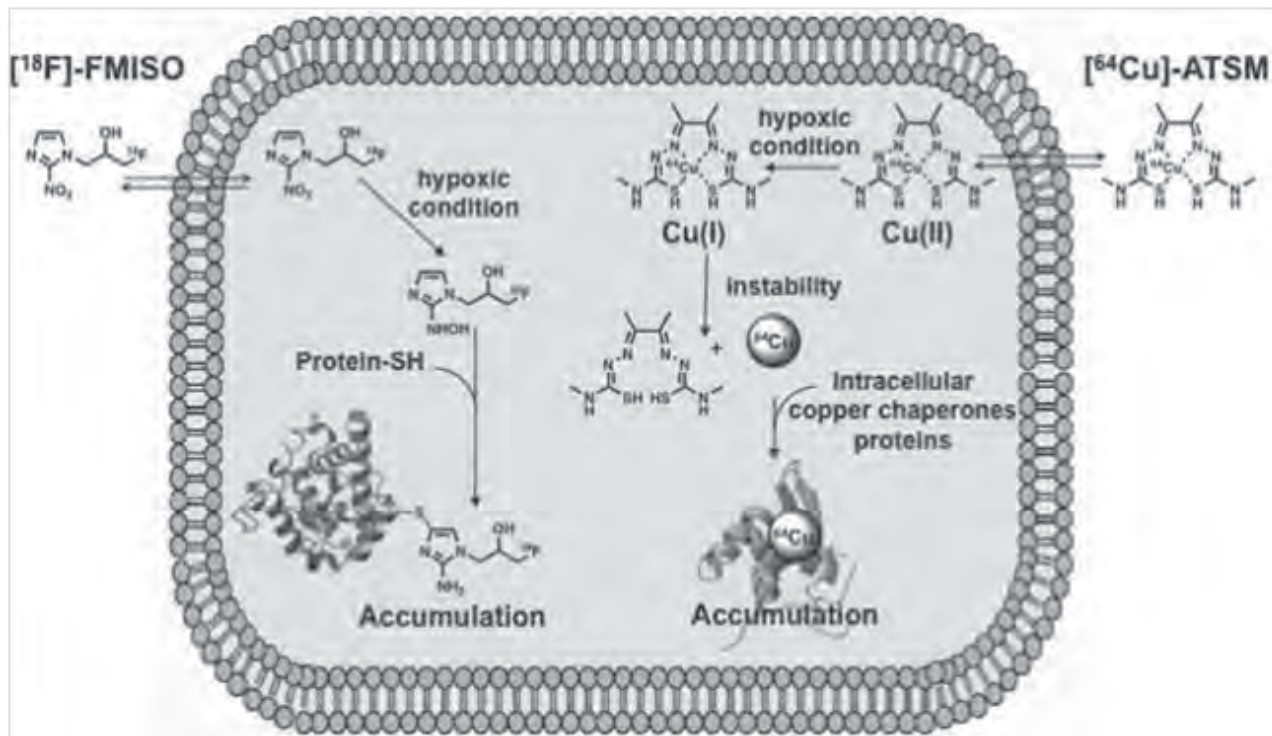
ПРИЛОЖЕНИЕ НА ХИБРИДНИ НУКЛЕАРНОМЕДИЦИНСКИ МЕТОДИ



Фигура 4В. Контролно SPECT-CT MIBI-изследване с 3D-реконструкция след проведена едновременна лъгехимиотерапия показва нормално биоразпределение на радиофармацевтик в лява паротидна жлеза, двете субмандибуларни слюнчени жлези и тиреоидея. Отсъства активност в областта на дясна паротидна жлеза и десностранна шийна лимфна верига – данни за пълен терапевтичен отговор.



Фигура 5. Болен, 62-годишен, с клинична диагноза: карцином на ларинкс, след операция. Контролно ^{18}F -FDG-изследване след проведена едновременна лъгехимиотерапия показва хиперфиксация на радиофармацевтик в областта на уголемени латероцервикални лимфни възли в ляво с повишен въглехидратен метаболизъм – данни за рецидив на болестта. Анатомино-топографско планиране при същия болен с delineация на мишенните обеми GTV и PTV.

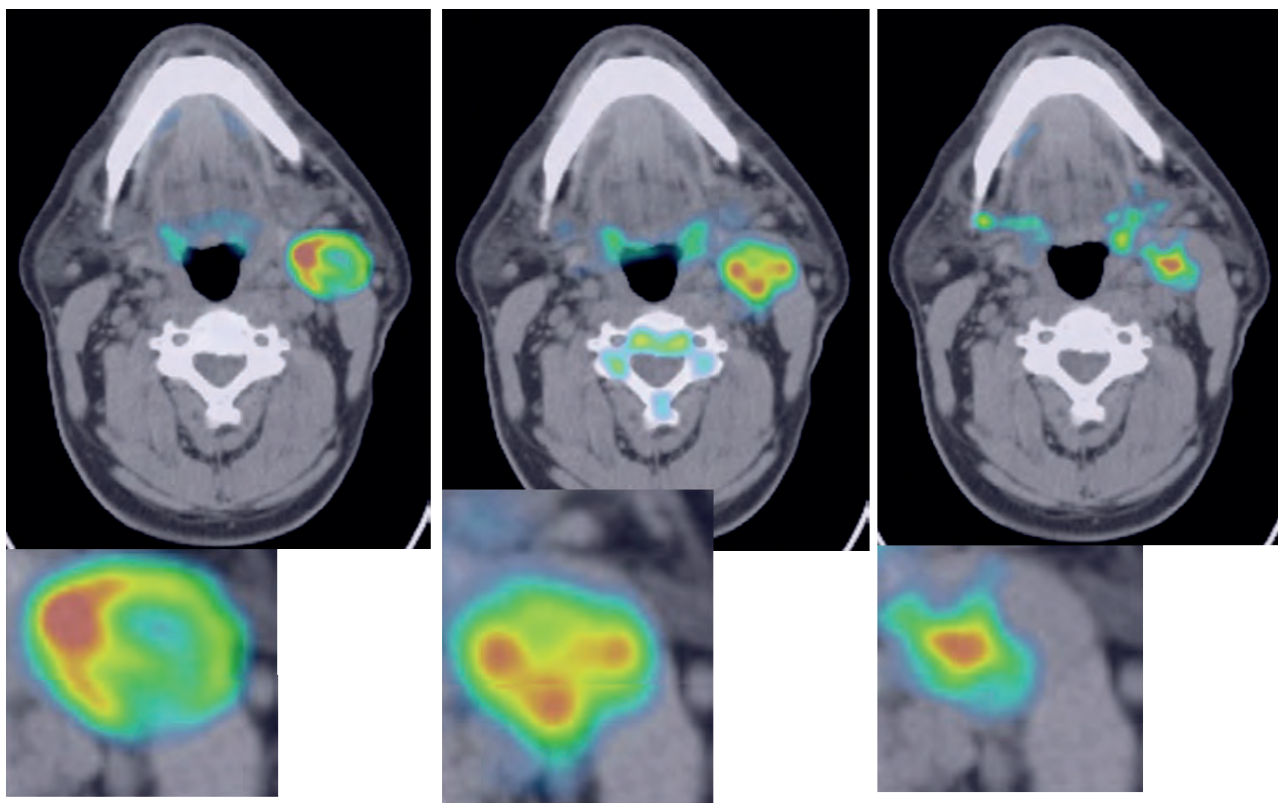


Фигура 6. Пенетрация и интрацелуларен метаболизъм на ^{18}F -FMISO и ^{64}Cu -ATSM в туморна клетка.

Изследванията с ^{18}F -FDG PET-CT са необходими за проследяване на пациенти с ТГШ с оглед ранно откриване на локален рецидив или метастатичен процес и своевременно рестадуране (Фиг. 5).^{11, 17}

Три основни характеристики на злокачествената тъкан влошават терапевтичния резултат от провеждано ЛЛ и са лош прогностичен фактор за изхода на болестта – туморна хипоксия, репопулация в резултат на активна клетъчна пролиферация по време на лечение и лъчерезистентност.^{14, 18} Тези три фактора обуславят до голяма степен ефекта от ЛЛ по отношение на локален и регионален туморен контрол, както и риска от далечни метастази и съответно намалена петгодишна ОП на болни с плоскоклетъчни карциноми в областта на глава и шия.^{10, 14} Образите от PET-CT, получени след аплициране на ^{18}F -FMISO или ^{64}Cu -ATSM, идентифицират хиперфиксиращи хипоксични зони в хетерогенната структу-

ра на тези тумори преди и по време на ЛЛ. ^{18}F -FMISO е нитроимидазолен позитронен радиофармацевтик, който се редуцира и се свързва интрацелуларно с клетъчните органи в хипоксична среда (Фиг. 6). Установено е, че при всички изследвани прогресиращи тумори стойностите на кислородно налягане ($p\text{O}_2$) в тях е под 7-10 mm Hg.¹⁹ Туморна ретенция на ^{18}F -FMISO се наблюдава в тъкани със стойности на $p\text{O}_2$ между 1-10 mm Hg и показва висока корелация с данни за кислородно насищане на клетките, измерено чрез електроди на *Eppendorf*.^{14, 19} Интензивното натрупване на ^{18}F -FMISO се използва за очертаване на биологичен хипоксичен мишенен обем (BTV) в контурирания GTV и планиране на по-високи хиперфракционирани дози от порядъка на 80-85 Gy в този участък.^{10, 20} Клиничното приложение на ^{18}F -FMISO в лъчетерапевтичното планиране се затруднява от факта, че хипоксичните зони в тумора, деленирани на базата на PET-CT-образи



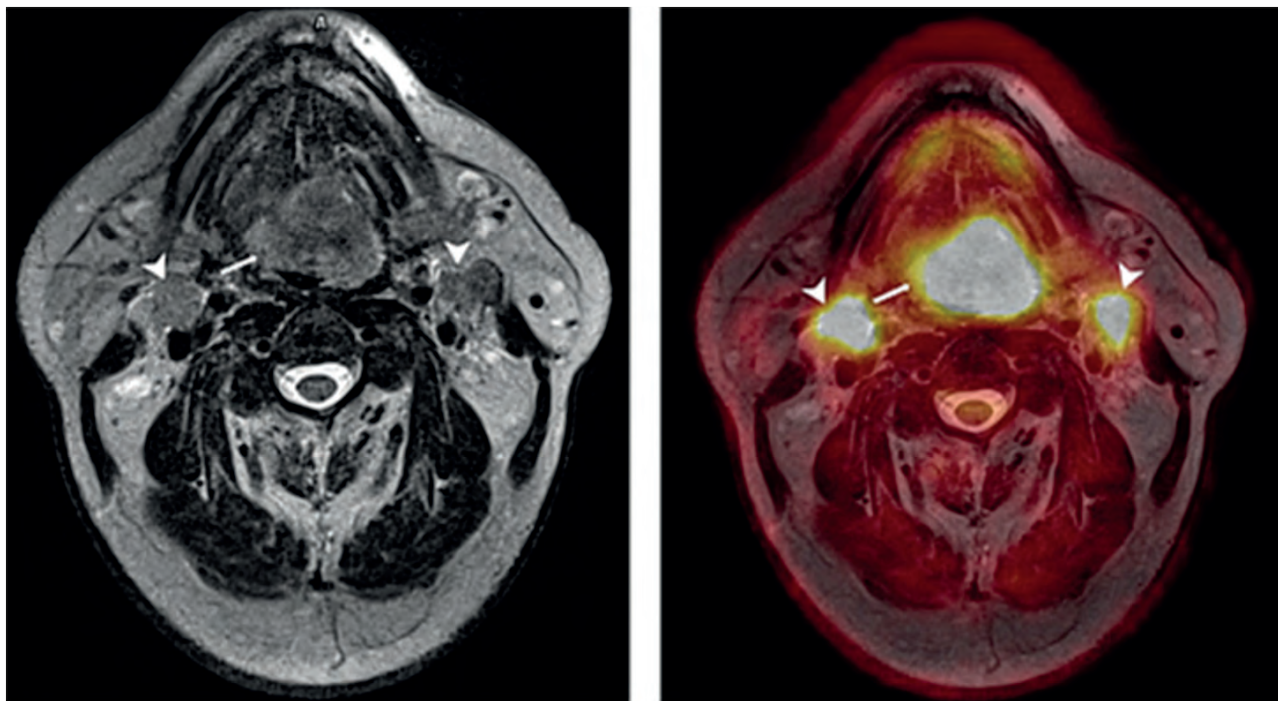
Фигура 7. PET-CT-изследвания с три различни радиофармацевтици – ^{18}F -FDG, ^{18}F -FLT и ^{64}Cu -ATSM, проведени при един и същ болен с орофарингеален карцином, показващи хетерогенност на туморната формация, изискваща delineация на биологичен таргетен обем (BTV) в границите на GTV и назначаване на свърхдозирано лъчелечение в хипоксичната зона. (Nyflot et al. Radiother Oncol 2012).

са много вариабилни и могат да променят своите граници в рамките на 24-48 часа.¹⁴

Алтернативен PET-радиофармацевтик за изобразяване на хипоксия е ^{64}Cu -ATSM, въпреки своя по-неблагоприятен физичен профил. ^{64}Cu -ATSM се редуцира интрацелуларно от тиолите в клетъчната цитоплазма както в нормални, така и в хипоксични клетки до нестабилен [Cu(I)-ATSM] комплекс.^{14, 18} В нормални клетки този комплекс се реокислява до стабилно [Cu(II)-ATSM] съединение и преминава през клетъчната мембрана чрез пасивна дифузия (Фиг. 6). В условия на хипоксия обаче [Cu(I)-ATSM] комплекс бавно се разгражда и медните катиони се натрупват в клетката, свързвайки се с интрацелуларни протеини, като по този начин е възможно визуализиране на хипоксичната част на пла-

нирания мишенен обем, който, за разлика от ^{18}F -FMISO, е постоянен, не е толкова вариабилен в рамките на няколко гена.^{14, 18} Зоните в тумора, показващи хиперфиксация на ^{64}Cu -ATSM, идентифицират биологичен таргетен обем (BTV) в предварително определенения GTV и изискват реализиране на по-висока терапевтична доза (Фиг. 7).

Една от основните причини за фалшиво позитивни резултати, получени при ^{18}F -FDG PET-CT-изследвания, е визуализиране на реактивни лимфни възли и възпалителна реакция около първичен тумор, показващи повишен въглехидратен метаболизъм и интензивно натрупване на този най-широко използван позитронен емитер. Това рефлектира върху очертаването на увеличен GTV при част от болните.^{11, 13-15} Поради тези причини е разра-



Фигура 8. Болна, 65-годишна, с клинична диагноза: карцином на език. ^{18}F -FDG PET/MRI показва хиперфиксация на радиофармацевтик в областта на базата на езика, визуализиран на T2-MRI-образи, и шийни лимфни възли двустранно – ниво 1В (Bashir U et al. Diagnostics 2015: 5).

ботен нов PET-радиофармацевтик – ^{18}F -FLT (3-Deoxy-3- ^{18}F -fluorothymidine), който визуализира по-специфично ДНК-синтезата и не се натрупва във възпалителни процеси.^{10, 14, 20} Интензитетът на фиксация на ^{18}F -FLT SUVmax отразява пряко активността на тимидин киназата I – ключов ензим в ДНК-синтезата и респективно – в клетъчната пролиферация. Резултатите, публикувани в научната литература, показват, че стойностите на SUVmax корелират с по-високи стойности на клетъчния пролиферативен индекс Ki-67 при по-ниско диференцирани тумори на ларинкс и това позволява да бъде определен таргетен субобем с активна клетъчна пролиферация в рамките на GTV, подлежащ на облъчване с по-високи терапевтични дози (Фиг. 7).^{14, 20, 21}

^{18}F -FDG PET-MRI

През последните години в онкологичната практика се въведоха нови методи за диагностика и стадирание на злокачествени

ни болести, базирани на PET-MRI-изследвания, провеждани с различни позитронни емитери – ^{18}F -FDG, ^{18}F -choline, ^{18}F -FLT. Този метод все още намира ограничено приложение и индикациите за неговото провеждане при отделни малигнени болести подлежат на допълнителни проучвания и анализ. По отношение на карциноми, локализирани в областта на глава и шия, данните в научната литература показват, че ^{18}F -FDG PET-MRI-образите имат по-добро качество на изображение на първични туморите, с по-висока чувствителност при визуализиране на по-малки по обем формации в сравнение с ^{18}F -FDG PET-CT, което се базира на по-висока разделителна способност на MRI (Фиг. 8).^{22, 23} Това позволява отдиференциране на отделни видове меки тъкани, които изграждат органите в тези сложни обемни структури и повишава диагностичната точност за откриване на окултни първични тумори с цервикална лимфаденопатия. ^{18}F -FDG

ПРИЛОЖЕНИЕ НА ХИБРИДНИ НУКЛЕАРНОМЕДИЦИНСКИ МЕТОДИ

PET-MRT имат предимство пред ^{18}F -FDG PET-CT за визуализиране на орофарингеални и назофарингеални карциноми, както и тези, локализирани в устна кухина, докато за диагностика на карциноми на ларинкс и евентуални костни метастази се предпочитат ^{18}F -FDG PET-CT.^{10, 23} Изследванията с ^{18}F -FDG PET-MRT биха намерили приложение в лъчелечебното планиране за определяне на GTV поради по-високата пространствена разделителна способност на MRT и отличен визуален образ на меки тъкани, което обуславя точно маркиране на границите на функционално активната част от тумора, хиперфиксираща ^{18}F -FDG, особено при локално авансирани тумори.¹⁰

Заклучение

Можем да обобщим, че приложението на хибридни нуклеарномедицински методи (СПЕКТ-СТ, PET-CT, PET-MRT), провеждани с различни гама/позитронни емитери подобрява в значителна степен възможностите за отцифериране на функционално активната част на карциноми, локализирани в областта на глава и шия, откриване на клинично неизявени регионални лимфни възли, което позволява точното и адекватно очертаване на таргетните обеми – GTV и CTV в лъчелечебното планиране.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gleeson M. Head and neck cancer: the surgeon's role. *Cancer Imaging* 2001; 2: 40-50
2. Argiris A, M. Karamouzis, D. Raben, et al. Head and neck cancer. *Lancet* 2008; 371: 1695-709
3. Gregoire V, J-L Lefebvre, L Licitra, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNES-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): 184-186
4. Curado M, M. Hashibe. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2009; 21 (3): 194-200
5. Haddad R, D. Shin. Recent advances in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359 (11): 1143-1154
6. Ko C, D. Citrin. Radiotherapy for the management of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Dis* 2009; 15 (2): 121-132
7. Ang K. Multidisciplinary management of locally advanced SCCHN: optimizing treatment outcomes. *Oncologist* 2008; 13: 899-910
8. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 2; 368 (9538): 843-854
9. ICRU Report 83. *Journal of the ICRU* 2010; 10 (1). Oxford University Press.
10. Troost EGC, Schinagl DAX, Bussink J, et al. Innovations in radiotherapy. Planning of head and neck cancers: Role of PET. *J Nucl Med* 2010; 51: 66-76
11. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of ^{18}F -FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008; 49: 480-508
12. Daisne JF, Dupres T, Weynand B, et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging and FDG PET and validation of surgical specimen. *Radiology* 2004; 233: 93-100
13. Schinagl DA, Vogel WV, Hoffmann AL, van Dalen JA, Oyen WJ, Kaanders JH. Comparison of five segmentation tools for ^{18}F -fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography-based target volume definition in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1282-1289
14. Newbold K, Powell C. PET/CT in radiotherapy planning for head and neck cancer. *Frontiers in Oncology. Cancer Imaging and Diagnosis* 2012; 2: 1-7
15. Arslan S, Abakay CD, Sen F, Altay A, Akpınar T, Ekinici AS, et al. Role of PET/CT in treatment planning for head and neck cancer patients undergoing definitive radiotherapy. *Asia Pac J Cancer Prev* 2015; 15 (24): 10899-10903
16. Михайлова И., Първанова В, Кацаров Д, Георгиев Д. Съвременни схеми за едновременно лъче- и лекарствено лечение при тумори на глава и шия. *Онкология* 2016; 6: 3-7
17. Chan SC, Yen TC, Shu-Hang Ng, Lin CY, Wang HM, Liao CT, et al. Differential roles of ^{18}F -FDG PET in patients with locoregional advanced nasopharyngeal carcinoma after primary curative therapy: Response evaluation and impact on management. *J Nucl Med* 2006; 47: 1447-1454

18. Mickaël Bourgeois M, Rajerison H, Guerard F, et al. Contribution of [64Cu]-ATSM PET in molecular imaging of tumour hypoxia compared to classical [18F]-MISO – a selected review. *Nuclear Med Rev* 2011; 14 (2): 90-95
19. Krohn KA, Link JM, Mason RP. Molecular imaging of hypoxia. *J Nucl Med* 2008; 49 (Suppl. 2): 129S-148S
20. Lee NY, Mechalakos JG, Nehmeh S, et al. Fluorine-18-labeled fluoromisonidazole positron emission and computed tomography-guided intensity-modulated radio-therapy for head and neck cancer: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 2-13
21. Cobben DC, van der Laan BF, Maas B, et al. 18F-FLT PET for visualization of laryngeal cancer: comparison with 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2004; 45: 226-231
22. Judenhofer MS, Wehrl HF, Newport DF, et al. Simultaneous PET-MRI: a new approach for functional and morphological imaging. *Nat Med* 2008; 14: 459-465
23. Bashir U, Mallia A, Stirling J, et al. PET/MRI in oncological imaging: State of the Art. *Diagnostics* 2015; 5: 333-357

СЪВРЕМЕННИ ЕНДОСКОПСКИ И МИКРОИНВАЗИВНИ ТЕХНИКИ ЗА ДИАГНОЗА

доц. д-р Юлиан Рангачев, дм

Клиника по ушни, носни и гърлени болести,
УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ – София

СЪВРЕМЕННИ ЕНДОСКОПСКИ И МИКРОИНВАЗИВНИ ТЕХНИКИ ЗА ДИАГНОЗА

доц. д-р Юлиян Рангачев, дм

Клиника по ушни, носни и гърлени болести,
УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ – София

ОБЗОР

Съвременната диагностика на малигнени епителни тумори на глава и шия се осъществява с високотехнологични ендоскопски техники. Статията представя модерните концепции за диагностичните стойности на огледалния метод и флексибилните системи. Подробно са разгледани директна хипофарингоскопия и ларингоскопия. Особено място на ларингостробиоскопия и ларингоскопия с автофлуоресценция са специално анализирани. Значението на конфокална ендомикроскопия, оптична кохерентна томография и Раманова спектроскопия са представени според медицината, основана на доказателства. Прави се заключение за обединението им в алгоритми за многостъпкова ендоскопска диагностика.

Увод

Основният диагностичен метод при онкологичните болести на горни дихателни пътища е ендоскопията. В тази област тя е лесно-изпълнима и с висока точност. Малко други органи и системи позволяват подобен високотехнологичен подход да се осъществява до голяма степен в амбулаторни условия, при ниска себестойност на изследването, минимална продължителност на самата процедура и много добър комплайнс от страна на пациента.¹

Огледален метод

Традиционно у нас най-често се използва класическият огледален метод за визуализация на ларинкс, епи- и хипофаринкс,

присъщ на специалността оториноларингология. Изследването се извършва на буден пациент, при нужда с локална анестезия. Въпреки че огледът с ангулирано огледалце може да е адекватен, функционалното изследване е до голяма степен ограничено от нефизиологичното положение на устата и езика 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 вземане на биопсичен материал от по-големи лезии. В много случаи на пациенти с тесен устен зев и релативна

макроглотия провеждането на подобно изследване може да е техническо предизвикателство както за пациента, така и за лекаря. Един от двамата пациенти не толерира изследването.²⁻⁵ Липсата на възможност за фотодокументация при това изследване представлява отчетлив недостатък.⁵ Използването на допълнителна оптична система (амбулаторен микроскоп с фокусно разстояние 300 mm едновременно като източник на светлина и като увеличаваща оптична система) подобрява визуализацията, но прави самото изследване още по-трудно технически и приложимо при още по-малко пациенти.⁶

Ендоскопски техники

Ендоскопските техники дават несравнимо по-добри възможности за оценка на горни дихателни пътища. Днес се приема, че ендоскопията е минималното изследване, необходимо при всеки случай на продължителна или необяснима дисфония или дисфагия.² Визуализацията на ларинкс и отделите на фаринкс преследва различни цели: получаване на висококачествени изображения за диагностика, стадиране, получаване на биопсичен материал, оценка на отговора при лъчелечение и индукционна химиотерапия и др. Използват се различни оптични системи: ригидни ангулирани системи, флексибилни фиброоптични ларингоскопи и флексибилни ларингоскопи с микрокамера на върха.²

Най-често използваните в клиничната практика ригидни системи включват набор от стандартни оптики с външен диаметър от 4 mm, дължина от около 17 cm и посока на погледа на 0°, 30°, 45°, 70° и 90° спрямо физическата ос на ендоскопа. Наскоро на пазара се появиха и ендоскопи с променлив ъгъл на визуализация при същите размери на инструмента. С тяхна помощ може да се огледа добре носна и частично околоносни кухини, епифаринкс, преход към мезофа-

ринкс (трансназално), ларинкс и хипофаринкс (трансорално), субглотис и трахея до карина (транстомално при трахеотомирани пациенти).⁷ Има данни, че в до 25% от случаите визуализацията с ригидна оптична система превъзхожда по информативност тази с флексибилна система.^{2, 8} Причината за това е, че ригидният ендоскоп се състои от стъклени лещи и предава картината едно към едно, докато фиброоптиките се състоят от отделни влакна или имат на върха си микрокамера с фиксирана разделителна способност и предават композитно изображение, състоящо се от ограничен брой точки/пиксели с присъщите за това по-ниска разделителна способност и по-слаба осветеност на обекта. Един друг общ недостатък, присъщ на всички оптични системи, е сферичната аберация или други изкривявания на изображението.⁹ Трансоралното изследване с ригидна оптика обаче отново се характеризира с по-нисък комплайнс от страна на пациентите в сравнение с използването на трансназален достъп и флексибилна оптика.⁸ Развитието на ригидните оптични системи отгавна е достигнало високо ниво. Очакванията са за навлизане в практиката на 3D-системи, базирани на оптични принципи или на компютърни алгоритми.¹⁰

Флексибилни системи

На пазара се предлага голямо разнообразие от флексибилни системи, приложими за диагностика на болести на горни дихателни и храносмилателни пътища. Най-често се използват назо-фаринго-ларингоскопи с диаметър от 3-4 mm и дължина от около 300 mm. Някои от тях имат и работен канал, позволяващ аспирация, инстилация и инсуфлация, както и използване на инструменти (щипки и четки). Наблюдава се тенденция към използване на по-дълги флексибилни системи от класа на бронхоскопите за осъществяване на еднотапно изследване на

основния ларингеален/фарингеален тумор и скрининг за вторична неоплазма на бронхиално дърво и хранопровод под форма на папендоскопия.¹¹⁻¹³ 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.^{5, 14, 15} Провеждането на ендоскопия с биопсия в амбулаторни условия е свързано със значително ускоряване на диагностичния процес, намаляване на разходите и елиминиране на анестезиологичните рискове.¹

Директна хипофарингоскопия и ларингоскопия

Осъществява се под обща анестезия с микроскопско или ендоскопско увеличение и понастоящем е “златен стандарт” за диагностична оценка и същевременно достъп за получаване на биопсични материали. Понякога се явява единствен избор при пациенти, при които не може да се постигне визуализация в будно състояние.¹ С този метод при 36% от случаите се поставя друга диагноза, а при 9% до 31% се установява допълнителна лезия.¹⁶ В половината от тези случаи това променя лечебния план. Директната ларингоскопия под обща анестезия превъзхожда всеки друг ендоскопски метод или комбинация от такива, явява се стандарт, към който се сравняват всички останали методи за диагностика на тумори на ларинкс и фаринкс.¹⁷ 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

гори на субективна преценка на хирург-оториноларинголог (съотв. 46% и 98%).¹⁸ При рецидивен ларингеален карцином пространственият растеж е атипичен и ендоскопското изследване може да подцени размера на тумора в повече от 50% от случаите.¹⁹

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.

Ларингостробоскопия

Представява метод на изследване на вибрациите на гласните връзки с повече от 120-годишна история, който днес претърпява развитие^{20, 21} в унисон с напредването на дигиталните технологии^{2, 22, 23}. 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 и в резултат за наблюдаващия се създава композитна картина от различни фази на отделни цикли, създаващи илюзия за забавено движение. По този начин могат да се анализират вибрационните свойства на фонаторния епител на гласните връзки в различните фази.²¹

Високоскоростното заснемане на фонацията е друга близка диагностична модалност. При нея се заснемат хиляди изображения в секунда. Методът превъзхожда видеостробоскопията при диагностика на аperiодични вибрационни отклонения и такива в началната фаза на фонацията (когато стробоскопията още не е постигнала синхронизация).²⁴ Видеостробокимографията представлява компютризиран метод за анализ на видеостробоскопски записи.²⁵

При всички тези методи светлината до ларинкса се подава и наблюдението се осъществява с ригидни (най-често ангули-

рана оптика 90° или 70°) или флексибилни ендоскопи като ригидните оптики осигуряват значително по-детайлна визуализация в сравнение с флексибилните. Добавянето на възможност за видео-регистрация 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.^{14, 15}

Откривайки вариации във вибрациите на гласните връзки, ларингостробоскопията е подходящ метод за характеризирание на епителни лезии като разкрива ред отклонения от нормата, включващи структурни промени, липса на вибрации и асиметрия във вибрации.²⁴ Така подтискането или липсата на мукозна вълна може да е показателно за различни отклонения от нормата като фонотравма, хиперкератозата, микроинвазивен карцином, инфилтрация към подлежащ мускулен слой.²⁶ Способността на стробоскопията да открива аномалии на протичането на вибрационната вълна може да насочи вниманието на лекаря към потенциални ракови лезии и да мотивира допълнителното им диагностично уточняване, без обаче да представлява непременно показател за малигненост.²⁴ Показателят намалена или липсваща мукозна вълна е подходящ за диференциране между клинична левкоплакия (хитологично кератоза и умерена до тежка дисплазия) и инвазивен карцином съответно с чувствителност 92.8 % срещу 96.8 %, специфичност – 96.8% срещу 92.8 % и точност – 93.9% срещу 96.2%.¹⁴ Един актуален мета-анализ посочва вариращи чувствителност и специфичност на ларингостробоскопията за отгиференциране на ранен глотисен карцином от неинвазивни лезии, съотв. 86-100% и 7-93%. Ларингостробоскопските критерии обаче не са достатъч-

ни за диференциация между различни степени на дисплазия.²⁷

Стробоскопията може да промени следващите диагностични и терапевтични стъпки в 15% до 33% от стандартните пациенти в УНГ-кабинетите.²⁸ В сравнение със стандартна ларингоскопия стробоскопията повишава чувствителността на изследването. В 18% от случаите предварително поставената с помощта на конвенционална ларингоскопия диагноза е неточна.²⁹ В онкологичен контекст комбинацията на индиректна ларингоскопия с HDTV-заснемане и добавено стробоскопско изследване се характеризира с чувствителност от 85%, специфичност – 40%, положителна прогностична стойност – 77.9% и отрицателна прогностична стойност – 51.6%.¹⁷ Съществуват доказателства, че комбинацията от ларингостробоскопия плюс ексфолиативна ларингеална цитология представляват 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 тъканата травмата, свързана с конвенционална биопсия.³⁰

Ларингоскопия с автофлуоресценция

Методът е насочен към откриване на ранни малигнени изменения.²² Базира се на факта, че нормалните клетки излъчват зелена флуоресценция при излагане на синя светлина, а карциномни и преканцерозни лезии не излъчват зелена флуоресценция и изглеждат червеникави.²² Естествените интрацелуларни флуорофори включват ни-

СЪВРЕМЕННИ ЕНДОСКОПСКИ И МИКРОИНВАЗИВНИ ТЕХНИКИ

котин-амид-агенин динуклеотид и флавиноиден динуклеотид, а екстрацелуларните са колаген и еластин.²⁴ Тяхното наличие и пространствено разпределение в малигностите е силно повлияно. Няколко проучвания потвърждават приложимостта и значението на автофлуоресценцията при лезии на ларинкса. Екипът на *Zargi* сравнява автофлуоресценцията 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 ракови 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 автофлуоресценция и това обуславя фалшиво отрицателни находки.³¹ Екипът на *Arens* тества подобен подход при 116 пациенти, но при ларингоскопия в амбулаторни условия с ангулирана ригидна оптика; в последствие находките са сравнени с резултати от биопсично изследване. Според техните резултати автофлуоресценцията добавя 6% към чувствителността и 17% – към специфичността на конвенционалната ендоскопия с бяла светлина.³²

Автофлуоресценция може да се прилага и директно интраоперативно при лазерна резекция в ранни туморни стадии, като се използват различни ендоскопи (флексибилни и ригидни).³³ В 10% от случаите тази модалност на визуализация определя разширяване на резекционните граници в сравнение с определените чрез конвенционална ларингомикроскопия. Чувствителността и специфичността на допълнителна ав-

тофлуоресценция 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.

Топикалното прилагане на 5-аминолевулинова киселина (5-ALA) 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.²⁴ Чувствителността на метода за откриване на неоплазми (общо за хипофаринкс плюс ларинкс) достига 96%.³⁴ Чувствителността и специфичността конкретно за ларинкс се определят съотв. на 89% и 100%, но общо добавянето на 5-ALA към автофлуоресценция не повишава диагностичната точност.³⁵ Подобно на автофлуоресценция, 5-ALA-индуцираната флуоресценция не може да се използва като точен корелат на хистологичната находка – не са в състояние да диференцират между степени на дисплазия или да посочат инвазивен карцином.²⁴

При контактната ендоскопия се използва специфичен ригиден ендоскоп с оптично увеличение (x 60 или x 150) и *in vivo* оцветяване с метиленово синьо, което позволява идентифициране на клетки с повишена митотична активност и неоангиогенеза.²⁴ Изследването става под обща анестезия. Чувствителността, специфичността и диагностичната му точност са сравними с тези на експресните хистологични изследвания (зефрир), но контактната ендоскопия е неинвазивна и се използва директно интраоперативно.³⁶ Тази диагностична методика не може да отгиференцира карцином *in situ* и инвазивен карцином на ларинкс поради невъзможността на използваната светлина да проникне в тъканта и да се отрази без изкривявания от дълбоките слоеве.³⁷

Конфокална ендомикроскопия (СЕМ)

Методът решава някои от по-горните проблеми. Използвайки лазер и филтрирайки нефокусираната светлина, СЕМ позволява изследването на лезии и в дълбочина (триизмерно), давайки точна информация и за области отвъд базалната мембрана. Конфокалният микроскоп сканира тъканта на определена дълбочина, заснемат се изображения от множество съседни фокусни точки и така се генерира плоскостно 2D-изображение. Използва се контрастно усилване с топикално приложен акрифлавин хидрохлорид (оцветява ядрата) и интравенозен флуоресцеин (оцветява съдовете, прониква през тях и оцветява цитоплазма и екстрацелуларен матрикс). Полученото изображение е черно-бяло. С промяна на фокусната равнина могат да се сканират тъкани на друга дълбочина.³⁷ Методът се нарича още *виртуална биопсия*. Първите резултати от прилагането му в областта на ларинкса показват висока чувствителност (100%), но много ниска специфичност (40%).³⁸ Делът на фалшиво положителните находки е неприемливо висок. В областта на горни дихателни пътища и глава и шия методът може да се прилага и с ригидни оптики.³⁹ Предстои да бъде изследвано до колко тази методика може да замести конвенционалните хистологични изследвания в случаи с гранични промени и 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 интерферометрия. Получават се оптични разрези в дълбочина на тъканите до дълбочина от 2 mm.^{37, 40, 41} Допълнително усъвършенстване на метода

представява чувствителната към поляризация оптична кохерентна томография (PS-OCT) – отчита интензитет и поляризация на отразената светлина от различни слоеве в тъканите. Колагенът представлява естествено контрастно вещество; получава се много добро отграничаване на слоевете с различно колагеново съдържание.²⁴ С чувствителност от 100%, специфичност от 95% и точност от 94% за откриване на малигномии на ларинкс ОСТ превъзхожда микроларингоскопията.⁴¹ Способността на ОСТ да представя ултраструктурата на гласната връзка показва нейния потенциал за насочване на биопсии и резекции, както и за мониториране на прогресията на болестта или отговора му на терапия.³⁷ С помощта на модифициран ригиден ендоскоп изследването може да се провежда и при буден пациент в амбулаторни условия.⁴²

Раманова спектроскопия (RS)

Това 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.^{24, 37} 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 RS може да спомогне за диференциране между здрави и малигнени тъкани. Тъканите притежават отличителни спектрални отпечатъци, отразяващи съставляващите ги биологични молекули. Екипът на Stone тества метода върху спесимени от ларингеална лигавица. В тази малка група от проби методът разграничава нормални тъкани от мали-

знено променени със специфичност – 90% и чувствителност – 92%.

Строго селектирана гължина на вълната (NBI)

Представява 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 индукция на тумора 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 повърхностната интраепителна съдова мрежа. Зелената светлина (540 nm) прониква в по-дълбоките тъкани и показва субепителните съдове. Така NBI показва рисунка на капилярите и може да идентифицира границите между различните типове тъкани, т.е. да спомогне за ранно откриване на тумори.²⁴ В областта на глава и шия NBI е тестван при патологии на oro-, хипофаринкс и устна кухина. Екипът на *Piazza* анализират приложението 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 суспектни за карцином ларингеални лезии⁴³; чувствителността на метода (97%) превъзхожда тази на ендоскопията (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 лъчехимическо лечение – една доста предизвикателна ситуация.⁴⁴ Проведеното при амбулаторни условия изследване с този метод се характеризира с точност – 88%, чувствителност – 92% и спе-

цифичност – 76%. Комбинацията с NBI води до откриване на 20% повече суспектни ларингеални лезии в сравнение с конвенционална ендоскопия. Освен това, добавянето 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.⁴⁵

Появяват се и разработки за компютърно-автоматизиран анализ на ендоскопски ларингеални изображения, които постигат точност от 94% при класифициране на находките като нормални и патологични (нодуларни и дифузни)²² и 80% – при класифициране в седем класа (един нормален и шест патологични).²²

Заклучение

Повечето от разгледаните по-горе методи на специфично осветяване, *in vivo* оцветяване и физикодигитален анализ са с доказана клинична приложимост. Безспорна е ползата от тях за отсиференциране на суспектни лезии при ранна диагностика на карциноми или рецидиви и за интраоперативно определяне на граници на тумора. Някои от тях имат потенциал да прераснат в алтернатива на хистологичното изследване на биопсичен материал. В зависимост от тяхната наличност в отделни клинични центрове те следва да бъдат обединени в алгоритми за многостъпкова ендоскопска диагностика.¹⁷

ЛИТЕРАТУРА

1. 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
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. Paul BC, Chen S, Sridharan S, et al. Diagnostic accuracy of history, laryngoscopy, and stroboscopy. *The Laryngoscope* 2013; 123: 215-219
6. Iglesias JB. [Indirect microlaryngoscopy]. *Rev Laryngol - Otol - Rhinol* 1991; 112: 89-90
7. Sapundzhiev N, Korucheva K, Zonev A, Platikanov V. Early detection of subglottic bridge-stenosis following long-term transoral intubation and tracheotomy. *Scr Sci Medica* 2014; 42: 139-141
8. Eller R, Ginsburg M, Lurie D, et al. 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
9. Stoyanov G, Shishkov S, Sapundzhiev N, Platikanov V. Endoscopic imaging of the human laryngeal complex in an experimental setting – methodology and clinical significance. *Scr Sci Medica* 2015; 47: 51-55
10. 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
11. Dulguerov N, Dulguerov P. [The indication of panendoscopy in the search for synchronous and metachronous head and neck cancer]. *Rev Médicale Suisse* 2013; 9: 1772-1774
12. Lau WF, Siu KF, Wei W, Lam KH. Prospective screening for multiple tumors of the upper aerodigestive tract: a simple routine procedure. *The Laryngoscope* 1986; 96: 1149-1153
13. Wexler SJ, Wernick B, Soliman AMS. Use of flexible esophagoscopy by otolaryngologists. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2014; 123: 5-10
14. 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.
15. Nawka T, Konerding U. The interrater reliability of stroboscopy evaluations. *J Voice Off J Voice Found* 2012; 26: 812.e1-10
16. 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
17. Crosetti E, Pilolli F, Succo G. A new strategy for endoscopic staging of laryngeal carcinoma: multistep endoscopy. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2012; 32: 175-181
18. 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 Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol – Head Neck Surg* 2013; 270: 2787-2791
19. Zbären 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
20. Mehta DD, Hillman RE. Current role of stroboscopy in laryngeal imaging. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 20: 429-436
21. Rosen CA. Stroboscopy as a research instrument: development of a perceptual evaluation tool. *The Laryngoscope* 2005; 115: 423-428
22. Verikas A, Uloza V, Bacauskiene M, et al. Advances in laryngeal imaging. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 1509-1520
23. Mau T. Diagnostic evaluation and management of hoarseness. *Med Clin North Am* 2010; 94: 945-960
24. 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
25. 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
26. 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

27. 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
28. Paul BC, Chen S, Sridharan S, et al. Diagnostic accuracy of history, laryngoscopy, and stroboscopy. *The Laryngoscope* 2013; 123: 215-219
29. Sataloff RT, Spiegel JR, Hawkshaw MJ. Stroboscovideolaryngoscopy: results and clinical value. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100: 725-727
30. 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
31. 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.
32. 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
33. 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
34. Csanády M, Kiss JG, Iván L, Jóri J, Czigner J. ALA (5-aminolevulinic acid)-induced protoporphyrin IX fluorescence in the endoscopic diagnostic and control of pharyngo-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* 2004; 261: 262-266
35. Rydell R, Eker C, Andersson-Engels S, et al. Fluorescence investigations to classify malignant laryngeal lesions in vivo. *Head Neck* 2008; 30: 419-426
36. 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
37. 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
38. 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
39. Just T, Stave J, Kreutzer H-J, et al. Confocal microscopic evaluation of epithelia of the larynx. *Laryngorhinootologie* 2007; 86: 644-648
40. Kraft M, Glanz H, von Gerlach S, et al. Clinical value of optical coherence tomography in laryngology. *Head Neck* 2008; 30: 1628-1635
41. 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
42. Guo S, Hutchison R, Jackson RP, et al. Office-based optical coherence tomographic imaging of human vocal cords. *J Biomed Opt* 2006; 11: 30501
43. 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
44. 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
45. 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* 2015; doi: 10.1002/hed.24277

ХИРУРГИЧНИ РЕШЕНИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА ЛАРИНКС

доц. д-р Юлиан Рангачев, дм

Клиника по ушни, носни и гърлени болести, УМБАЛ *Царица Йоанна–ИСУЛ* – София

ХИРУРГИЧНИ РЕШЕНИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА ЛАРИНКС

доц. д-р Юлиян Рангачев, дм

Клиника по ушни, носни и гърлени болести, УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ – София

ОБЗОР

Статията е обзор на клинични проучвания и опит на хирурзи, лъчетерапевти и онколози, формиращи стратегията при карцином на ларинкс (КЛ). Разглежда се лечението на ранен глотичен карцином-T1 с трансорална лазерна микрохирургия или лъчелечение. Подробно се дискутира вертикалната частична парциална резекция (VPL) за първична и спасителна терапия при T1-T2-глотични карциноми и при избрани пациенти с T3-тумори. Обсъжда се изборът на идеална хирургическа модалност за тумори, междинни в класификация между T2/T3. Представят се трансоралните лазерни хирургични подходи и приносът им за развитието на ендоскопска VPL. За случаи на авансирал КЛ, при рецидив след органосъхраняваща хирургия или лъчелечение и при наличие на шийни метастази е детайлно описана и детерминирана класическата ларингектомия в съчетание с шийна дисекция (селективна, модифицирана, радикална). Проследени са бъдещите насоки в научните изследвания и техническите иновации, фокусирани върху възможностите за запазване на ларинкса и гласа.

Увод

Според данни от Националния раков регистър на Република България заболеваемостта от малигнени тумори на глава и шия (ТГШ) запазва сравнително постоянни нива през последните години, но с лека тенденция за покачване. През 2013 г. има 1016 нови случаи на мъже и жени, новозаболели от малигнени ТГШ (ларинкс, фаринкс и околоносни кухини). От тях повече от половината се дължат на малигнени болести

на ларинкс. По данни за 2013 г. заболеваемостта от новопоявили се злокачествени новообразувания на ларинкс в Република България, разпределени по пол, са както следва: мъже – 593 (16.8/100 000, 3.4%), жени – 52 (1.4/100 000, 0.3%) и общо за мъже и жени – 645 (8.9/100000, 2.0% фактическа заболеваемост).¹ Карциномът на ларинкс (КЛ) съставлява около 25-30% от ТГШ и около 2% от всички онкологични болести. Около 95% от всички злокачествени тумори на ларинкс са плоскоклетъчни карциноми. Повечето от

пациентите са в пета, шеста или седма декада по време на поставянето на диагноза-та (средно 60 години) като само 1% са под 30-годишна възраст. От КЛ приоритет има глотичният карцином с приблизително между 50% и 70% от случаите (около 69% от ларингеалния карцином при мъже и 50% от този при жени).^{2,3}

Анатомични аспекти на хирургията при ларингеален карцином

Анатомично ларинксът се разделя на три зони – супраглотис, глотис и субглотис, поради което и ларингеалният карцином включва тумори на трите нива. Разпределението на КЛ по локализации е както следва: 30-35% за супраглотисен регион, 60-65% за глотичен регион и под 5% за суплаглотичен регион. Последният 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 моделът на метастазирание 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 богатата лимфна мрежа, която може да гренира лимфата двустранно и да мишнава средната линия; поради това двустранната лимфоаденопатия не е непозната при ранен супраглотичен карцином. По тази причина супраглотичният карцином често е локално авансирал при установяване на диагноза. Обратно, лимфният гренаж на глотиса е по-оскъден (по ограничен) и ранни глотични карциноми рядко се разпространяват към регионалния лимфен басейн. Поради това

че промяната в гласа е ранен симптом, по-вечето чисти глотични карциноми се установяват в ранен стадий. По тази причина ранният глотичен карцином е с отлични резултати при лечение – 80-90%⁶, за разлика от супраглотичния (дисфагия) и субглотичния (диспнея), чиито клинични изяви са обикновено при напреднала болест. Ангажирането на лимфните възли повлиява неблагоприятно преживяемостта.⁶

История на ларингеалната хирургия

Лечението на КЛ се е променило значително през последните няколко десетилетия. До около 1990 г. терапията основно е с хирургическа насоченост. Ларингектомията и парциалните ларингеални резекции са били и все още са най-масовите хирургични процедури за лечение на злокачествени тумори на ларинкс, които при правилна преценка и планиране водят до най-висок процент на успеваемост. Промяна в лечебната стратегия при лечение на КЛ се появява в началото на 1990 г. с тенденцията за орган-съхраняваща терапия с използване на едновременно лъчехимиолечение. Този подход показва значително повишаване на степента на преживяемост, подобни на пълна ларингектомия в съчетание с лъчелечение, при запазване на ларинкса в около 63% от пациентите. Допълнително новите разработки за ендоскопски и лазерни техники отварят нова ера в лечението на КЛ.⁷ Въпреки че ларингеалните стратегии за съхраняване на орган с помощта на химиотерапия и лъчелечение са взели важна роля в лечението на авансирал карцином на ларинкс, късните прояви на токсичност са довели до преосмисляне на парадигмата за лечението на КЛ.⁷ Прецизирането на ларингеалните хирурзи и усъвършенстването на ендоларингеалните лазерни техники предлага широк набор от опции за запазване на ларингеалните структури,

която трябва да бъдат много внимателно разгледани и обсъдени от мултидисциплинарен екип. Като общо понятие, тоталната ларингектомия трябва да се разглежда в случай на обемни тумори или напреднала болест с явна хрущялна инвазия и неуспешна органосъхраняваща стратегия.

Хирургични ларингеални подходи

Трансорална лазерна микрохирургия (МАХ, ТЛМ). На основата на множество клинични и практичесни проучвания и базирайки се на опита предимно на оториноларинголози от немската школа, през 1961 г. *Oskar Kleinsasser* (Германия) публикува данни от проучвания за приложение на сравнително нов инструмент за увеличено наблюдение на ендоларинкс 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 видеозапис в движение.⁸ Популяризирана и легитимирана в последствие чрез *Steiner and Ambrosch*, трансоралната лазерна микрохирургия е идеална за лечение на ранен глотичен и супраглотичен КЛ. Тя се осъществява под обща интубационна анестезия и представлява отстраняване на сравнително неголеми ларингеални структури при спазване стриктно на показанията и обема, предвиден в процедурата, чрез микроларингоскопия с CO₂-лазер (или друг вид лазер). От първостепенно значение за нейното извършване е наличие на подходяща апаратура и опитен хирург. При тази процедура туморът се срязва напречно и се отстранява на части, парче по парче (дава възможност за прецизно отстраняване на целият тумор чрез визуализация на границите). Туморът трябва да бъде добре представен през ларингоскопа

(тубус). 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 операцията да има функционална стойност. Преживяемостта и съхранението на ларинкса е сравнимо с резултатите от групи конвенционални лечебни методи с отлични функционални резултати при подходящо подбрани пациенти. При необходимост и в зависимост от обема отстранен чрез МАХ, както и от локализацията на тумора и като се вземе под внимание хистологията на границите на формацията, е възможно пациентът да бъде насочен за допълнително лечение (лъчелечение и др.).⁷

Отворени частични ларингеални резекции. Съществуват стриктни правила при планиране на частични ларингеални резекции. Общите противопоказания са фиксирани гласни гънки (с изключение за супракрикоидна ларингектомия), наличие на хрущялна инвазия, субглотично разпространение на тумора, значително разпространение на тумора в орофаринкс при вестибуларно ангажиране, интераритеноидно ангажиране, наличие на шийни метастази или локално разпространение на тумора към шията.³ Описани са различни видове частични процедури за резекция на ларинкс, известни в медицинската литература и като парциални ларингектомии (частични, вертикални или хоризонтални ларингеални резекции). Много от тях, напр. вертикална 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 и като хоризонтална ларингеална

резекция, и супракрикоидна частична ларингеална резекция (супракрикоидна парциална ларингектомия) имат роля в съвременната хирургична практика при оперативно лечение на КЛ.

Хордектомия чрез ларингофисура.

Хордектомията е най-малката по обем отворена оперативната интервенция за лечение на начален ларингеален глотичен карцином, която при наличие на възможност (техническа обезпеченост на лечебното звено и опитен хирург) може да бъде извършена и по метода на трансорална МЛХ с помощта на CO₂-лазер. Показания са Т1-глотичен карцином, ограничен в средна трета на гласни гънки, липса на разпространение към процесус вокалис или предна комисура, липса на инвазия към субглотис, към ларингеален венстрикул или венстрикуларна гънка. Техниката изисква външен отворен достъп след предварителна трахеотомия, при който щитовидният хрущял се отваря със сепаратор по средна линия, по преден ръб, 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 микроларингохирургичен (МЛХ) метод се избягва наличие на външен белег и трахеотомия. Недостатъци са, че външният подход изисква първоначално да бъде направена трахеотомия и наличието на по-висока морбидност, свързана с външен достъп за разлика от трансорална МЛХ.³

Вертикална частична ларингеална резекция (вертикална парциална ларингектомия, VPL). Методът обхваща спектър от процедури, вариращи от ларингофисура с хордектомия да разширена хемиларингек-

томия. Общото за всички тези процедури 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 глотиса при запазване на задното параглотично пространство. Следователно това е най-подходяща процедура за ранен глотичен карцином (Т1 и някои Т2-лезии), без фиксиране на истински гласни гънки и препоръчително без участие на предна комисура.⁷ Индикации за процедурата са подобрени Т1-Т2-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 субглотично разпространение в задната си част, липса на ангажиране на задна комисура, крикоаритеноидна става, ариепиглотични гънки, задна повърхност на аритеноида или участие на параглотично пространство. Изисква добри тестове на белодробна функция (форсиран експираторен обем, ФЕО₁ > 50-60%). При извършване пациентът трябва да даде предварително съгласието си за потенциално възможна тотална ларингектомия. Техниката включва премахване на едната от гласните гънки от предна комисура до процесус вокалис (може да се отстрани и до една втора от противоположна гласна гънка), унсилатерална лъжлива гласна гънка, венстрикул, параглотично 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 включват възможност за най-висока степен и успеваемост, деканюлация, функционален, разбираем глотичен глас (дори и леко грезгав). Недостатъци са риск от аспирация и задължителната първоначална трахеотомия. Процедурата е възможна и след предварително органосъхраняващо лечение

ХИРУРГИЧНИ РЕШЕНИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА ЛАРИНКС

само за ограничени и селектирани малки първични лезии, при които рецидивираният карцином корелира с първичната основна локализация. Тук се включва и т.нар. разширена хемиларингектомия – при селектирани или избрани Т3-лезии или лезии с участие на единия аритеноид; премахва се една от гласните гънки, аритеноида и прилежащата или надлежащата част от щитовидния хрущял (поне 3 mm от задна част на плочката на хрущяла трябва да бъде запазена).³

Отворена супраглотична парциална ларингеална резекция (частична хоризонтална резекция, супаглотична ларингектомия, SGL). Методът включва резекция на повечето или на всички тъкани от супраглотис със запазване на двете истинските гласни гънки и аритеноидите. Следоперативното качество на гласа е добро, доколкото са запазени гласните гънки, и 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. Условието е много опитен хирург и добра апаратура (наличие и на лазер).⁷ Процедурата е известна и като супраглотична ларингектомия или хоризонтална хемиларингектомия. Основание за извършване тази процедура е факта, че ембриологично има граница между тъканите на лъжливи и истински гласни гънки, изразяващи се в независим лимфен дренаж, поради което супраглотичният карцином е с тенденция да избухва границата, отколкото да инфилтрира границите между двата ларингеални етажа. Показания са Т1- или Т2- (ограничени или подбрани Т3) супраглотични карциноми, ангажиране на гласни гънки, венстрикули, щитовиден хрущял, аритеноид, интераритеноидна област, крушовидни рещесуси или основа на езика, наличие на добри

показатели от функционално изследване на дишането (ФЕО₁ > 50-60%). Задължително е, както при всички парциални ларингеални резекции, пациентът предварително да даде съгласие за потенциално възможна тотална ларингектомия. Техниката изисква премахваване на епиглотис, ариепиглотични гънки, лъжливи гласни гънки, преепиглотично пространство, препоръчително и на част от подезична кост и горна част от щитовиден хрущял (остават само истински гласни гънки и аритеноиди). Предимства са добро качество на гласа, възможност за деканюлация при добро хранене и липса на аспирация, адекватно гълтане. Недостатъци са предварителна трахеотомия, продължителна следоперативна рехабилитация за възстановяване и подобряване на гълтането, продължителна назогастрална сонда (особено след постоперативно лъчелечение).

Вариант на тази процедура е и разширена супраглотична ларингектомия, включваща ексцизия на базата на езика, част от хипофаринкс или единия аритеноид (наличие на функционираща една крикоаритеноидна единица, което е условие за възможност за нормално преглъщане). Крикоаритеноидната единица включва един функциониращ аритеноиден хрущял, интактен крикоиден хрущял, унсилатерален горен и възвратен ларингеални нерви, унсилатерална крикоаритеноидна мускулатура. Процедурата е възможна и при предварително проведено органосъхраняващо лъчелечение само за ограничени и подбрани малки първични лезии, при които рецидивираният карцином корелира с първичната основна локализация. В зависимост от възможностите и подготовката на екипа е възможна и ендоскопска лазерна супраглотична ларингеална резекция; може да се прилага при Т1- или Т2- (ограничени и подбрани Т3) супраглотични тумори, които са достъпни ендоскопски (супрахиоиден епиглотис, ариепиглотични гънки, вестни-

буларни гънки, фарингоепиглотични гънки), като трахеотомията не е рутинно изисквана. Обикновено осигурява подобрение на следоперативната гълтателна функция в сравнение с отворена трансцервикална техника (запазва се функцията на горен ларингеален нерв, база на езика, подезична кост и супрахиоидни мускули).³

Супракрикоидна частична ларингеална резекция (супракрикоидна парциална ларингектомия, SCPL). За първи път е описана през 1959 г. от двамата австрийски лекари *Meyer and Rieder* като оперативна органосъхраняваща интервенция, включваща крикохиоидопексия, за да се избегне трайна трахеостомия. Тя е била посрещната първоначално с ентузиазъм, но поради това, че функционалните и онкологични резултатите не били обнадеждаващи, първоначално изпаднала в немилост.⁹ Хирургът и тук 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 същност на ларинкса с възможност за говор и адекватно гълтане. Методът е приложен в случаи на карцином, ангажиращ предна комисура, със или без разпространение към петиолус на епиглотиса^{9, 10}, и е стабилна възможност за запазване на говор при подобрени (селектирани) напреднали тумори (T3 или начални T4). След резекция реконструкцията се извършва с т.нар. крикохиоидоепиглотопексия (СНЕР) или крикохиоидопексия (СНР) със съхранение на епиглотис, и то в зависимост от участието и ангажирането на глотис и супраглотис. Основание за извършване на процедурата и соновната ѝ цел е да се постигне деканюлация и добра гълтателна и гласова функция, която да е сравнима с локален контрол и процент на преживяемост спрямо тоталната ларингектомия. Показания са подобрени и селек-

тирани T2-4-глотични и супраглотични КЛ, които могат да включват преепиглотично пространство, параглотично пространство, ларингеален венстрикул, ограничена част от щитовиден хрущял или епиглотис, наличие на добри функционални показатели при изследване на дишането ($FEO_1 > 50-60\%$). И тук пациентът трябва да даде съгласие за извършване на потенциално възможна тотална ларингектомия, ако в хода на парциалната резекция това се наложи. Противопоказания за извършване на процедурата са фиксация на аритеноид, инфраглотично разпространение на тумора, достигайки горна граница на крикоидния хрущял, значително ангажиране на преепиглотично пространство, инвазия в крикоиден хрущял, перихондриум на щитовиден хрущял, подезична кост, ретроаритеноидна лигавица, участие на интераритеноидното пространство, значително участие на базата на език, трансглотични лезии, екстраларингеално разпространение, лоша белодробна функция или лошо общо състояние (пърформанс статус). Техниката изисква премахване изцяло на щитовидния хрущял, двустранно – на истинските и лъжливите глъсни гънки, на единия аритеноид (може да се запазят и двата аритеноида, ако не са ангажирани) и параглотичното пространство; съхранява се крикоидният хрущял, подезичната кост и най-малко – единият аритеноиден хрущял (за възстановяване и запазване на говор и гълтане); 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. Недостатъци са висок риск от аспирация, изискващ предварително извършване на трахеотомия, и изразена дисфония. И тази интервенция би могла да се приложи след предварително проведено лъчелечение само за определени ограничени и селектира-

ХИРУРГИЧНИ РЕШЕНИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА ЛАРИНКС

ни малки първични лезии, при които рецидивираният карцином корелира с първичната локализация.³ Лечебните резултати за запазване на органа са сравними с лъчелечение, съчетано с химиотерапия. Този тип операция може да доведе до влошено качество на говор, но адекватното преглъщане може да бъде постигнато с добра рехабилитация.³

Пълна (тотална) ларингектомия.

Както е дискутирано многократно, тоталната ларингектомия е исторически утвърден стандарт за лечение на КЛ и все още е широко използван при лечение на напреднал или рецидивиращ тумор. Това включва пълна резекция на ларинкс от валекули до горна трахея. Може да се извърши и допълнителна резекция на фаринкс (хипофаринкс), като например пириформен синус или част от странична стена на хипофаринкс, ако това е необходимо поради по-голямо разпространение на тумора. Целта е цялостна (*en bloc*) резекция на тумора. С тази процедура обикновено се извършва и селективна шийна дисекция, която едновременно и едноетапно да отстрани метастатични лимфни възли или да открие окултни метастази. След резекцията проксималният край на трахеята е защитен за кожата, за да се създаде постоянна трахеостома, а лигавицата на фаринкса е затворена, като по този начин напълно се извършва отделяне на дихателните пътища от горен храносмилателен тракт. Затварянето на лигавицата на фаринкса се постига или чрез първично затваряне със собствени тъкани от фаринкс, като за отделните етажи се ползва фарингеална лигавица, перихондриум от ларинкс, фарингеална мускулатура (фарингеални констриктори), или с регионална пластика чрез миопекторално ламбо, или чрез свободна пластика според размера на дефекта на фаринкса и наличието на предходна анамнеза за проведено предварително лъчелечение. Процедурата е стандартна терапия за всеки КЛ, при кой-

то не е допустимо консервативно поведение или операция (напреднала болест, рецидив, неуспех след предварително проведено лъчелечение, влошена белогробна функция). Техниката включва премахване на целия ларинкс (истински и лъжливи гласни гънки, крикоиден хрущял и щитовиден хрущял, както и аретиненоиди, епиглотис, преепиглотично и параглотично пространство и подезична кост), създава пълно отделяне между фаринкс и трахея. Предимства са липса на риск от аспирация, възможност за добро качество на гласа (при използване на речева трахеоезофагеална протеза за получаване на трахеоезофагеална реч). Недостатъците включват нужда от постоянна стома.

Към тази процедура се причислява и т.нар. субтотална ларингектомия (три четвърти ларингектомия). При нея се създава комуникация между трахея и фаринкс за получаване на фонация, при условие, че трябва да се запази един аретиненоид за предотвратяване на аспирация през шънта. Интервенцията е с ограничено приложение.³

Избор на ларингеална хирургия според медицината, основана на доказателства

Избор на хирургични техники. В течение на години на базата на клинични проучвания и опита на много хирурзи, лъчетерапевти и онколози се е оформила основната стратегия при лечение на ранен глотичен карцином в стадий T1 – трансорална лазерна МАХ или лъчелечение. Вертикалната частична парциална резекция (VPL) служи като първична и спасителна терапия за T1- и T2-глотични карциноми и при непроверени и непотвърдени проценти от пациенти с T3-тумори. Изборът на идеална хирургическа модалност за тумори, които са междинни в системата за класификация (T2/T3), остава въпрос на интензивен спор и проти-

воречия, без да е намерил еднозначно решение в научната литература. Напредъкът в трансоралните лазерни хирургични подходи са допринесли за развитие и напредък на ендоскопската VPL. При липса на хирургични показания и технически възможности решението остават отворените парциални оперативни интервенции. В случаи на авансирал КЛ, при рецидив след органосъхраняваща хирургия или лъчелечение и при наличие на шийни метастази, при липса на противопоказание е препоръчително, дори задължително, прилагане на ларингектомия в съчетание с шийна дисекция (селективна, модифицирана, радикална). Бъдещи насоки в научните изследвания и техническите иновации вероятно ще се фокусират все пак върху възможностите за запазване на ларинкс и глас, повишаване на ролята на химиотерапията, лъчелечението, до известна степен за сметка на хирургията, която обаче няма да загуби своето водещо значение и поради факта, че остава последен спасителен остров и възможност за всички пациенти при наличие на резидуална болест или рецидив.

Ангажирането на предна комисура, показанията за супракрикоидна парциална ларингеална резекция и други видове парциални резекции с възможности за реконструкция и възстановяване на нормална ларингеална функция ще продължат също да генерират противоречия и дебати сред хирурзите. В крайна сметка желанието на пациента и подготовката, възможностите и пристрастията на хирурга ще продължат да играят доминиращи роли в избора на лечебна модалност при ранен КЛ.²²

Функционално запазване на ларинкс остава основно предизвикателство и цел при лечението на злокачествени ларингеални тумори. Органосъхраняващите протоколи за едновременно лъчехимиолечение са се превърнали в стандарт при напреднал КЛ. Въпреки че тези стратегии са показали

сравнително добра ефективност при запазване на ларинкс, не винаги е задължително и възможно да бъде запазена ларингеалната функция.⁹ Подобряване на хирургичните техники, например въвеждане на нови и прецизни ендоларингеални лазери, в съчетание с модулирано по интензитета лъчелечение (IMRT), както и разработване на нови продукти от таргетна терапия (*cetuximab*) със сигурност ще променят възможностите и актуалните тенденции при лечението на КЛ. Новите открития и разработки в областта на туморната ангиогенеза и имунотерапия също се нуждаят от анализ и ще доведат до подобрене на резултатите от лечението. Тенденция, но и предизвикателство е персонализиране на лечението чрез оптимален подбор на терапевтичен метод или лечебна схема при всеки пациент след прецезен анализ на болестта от мултидисциплинарен екип.²²

Хирургия при ранен карцином на ларинкс (клиничен 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 тоталната ларингектомия дава по добри резултати и по-висока преживяемост в сравнение с ларинкс-съхраняващите подходи. Добър локален контрол може да се постигне чрез самостоятелно лъчелечение или хирургична резекция (ендоскопска лазерна ексцизия или частична ларингеална резекция).^{12, 14-16} Хипофракционирано перкутанно лъчелечение с дневна доза малко по-голема от 2 Gy води до еквивалентен или по-добър локален туморен контрол и преживяемост без болест, отколкото по-дълго продължаващо лъчелечение, без разлика в острата и късната токсичност.^{12, 16} Няма налични доказателства в подкрепа на приложението на едновременно лъчехимиолечение при пациенти с ранен карцином. Честотата на

ХИРУРГИЧНИ РЕШЕНИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА ЛАРИНКС

окултни метастази в шийния региони тук е ниска.^{12, 17, 18}

Хирургия при ранен (T1-T2a) глотичен карцином. Ранният КЛ (T1-T2a N0 M0) се характеризира с нисък обем на тумор и ниска честота на метастатична шийна болест. Следователно шансовете за излекуване са изключително добри независимо от това коя от основните възможности за лечение (лъчетерапия, трансорална лазерна МЛХ или отворена парциална ларингеална резекция) ще бъде подбрана. Едно клинично проучване показва, че са налице недостатъчно доказателства, за да се провери кой от тези три възможности е най-ефективна за ранен глотичен карцином. Лъчелечение с операция в резерв или трансорална лазерна МЛХ са двете най-често използвани терапевтични модалности при ранен ларингеален карцином във Великобритания.¹¹ Лъчелечение и трансорална лазерна микрохирургия са разумни опции за лечение на T1a-T2a-глотичен карцином карцином (*препоръчителност В*). Отворена частична ларингеална резекция може да намери роля при третиране на селектирани тумори (*препоръчителност В*).^{11, 12} Предпочита се мономодална терапия: първично самостоятелно перкутанно лъчелечение на ограничено поле или хирургична интервенция (хордехтомия, ендоскопска лазер-процедура) или частична вертикална ларингеална резекция при неуспешно лъчелечение или при пациент, изискващ бързо и окончателно лечение (или е далеч от центрове за лъчелечение). Шията при ранен глотичен карцином не изисква елективна дисекция, обаче за редки клинично проявени лимфни възли може да се приложи лъчелечение или модифицирана шийна дисекция.³

Обобщавайки препоръките за хирургия, може да се каже, че пациенти с ранен глотичен карцином могат да бъдат лекувани или чрез първично перкутанно лъчелечение, или с консервативна хирургия (лазер МЛХ или

отворена парциална ларингеална резекция). Когато се прилага перкутанно лъчелечение като основна и самостоятелна модалност, хипофракционирани режими с размер фракцията > 2 Gy (например 53-55 Gy в 20 фракции за 28 дни или 50-52 Gy в 16 фракции за 22 дни) трябва да се провеждат без да е необходимо да се използва едновременно и химиотерапия. Хирургия при пациенти с ранен глотичен T1-карцином може да бъде или ендоскопска лазерна ексцизия или частично ларингеална резекция. Не се изисква и не се налага профилактично оперативно лечение на шийни лимфни възли.

Хирургия при ранен супраглотичен карцином. Не са известни рандомизирани клинични проучвания, които да сравняват хирургично поведение със самостоятелно перкутанно лъчелечение за лечение на ранен супраглотичен карцином. Не е известно и рандомизирано контролирано сравнително проучване за приложението на различни хирургични техники. Сравнение на консервативна хирургична резекция с дефинитивно лъчелечение е трудно, тъй като доказателствата от проучване на серия от случаи могат да бъдат подвеждащи и в полза на операция, защото лъчелечението често е запазено за пациенти с по-лоша прогноза. Лъчелечение и хирургия изглежда дават близки и сходни резултати по отношение на преживяемост. Локалният контрол чрез консервативна резекция може да бъде по-резултатен, отколкото с лъчелечение, ако се извършва при добре селектирани групи пациенти от опитен хирургичен екип.^{12, 19, 20-22}

Няма събрани и категорични доказателства в подкрепа на употреба на едновременно лъчехимиолечение като поведение при ранен супраглотичен карцином. Нивата на преживяемост в проценти са подобни след парциална хоризонтална ларингеална резекция (VPL) и ендоскопска лазерна резекция (при наличие на подготвен екип за ендоскопски

резекции).^{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 профилактично поведение към лимфните възли (профилактична шийна дисекция) води до подобрене на резултатите за преживяемост, сравнено с изчаквателно поведение и наблюдение и преминаване към хирургична терапевтична интервенция, когато е необходимо. Отчетените честоти на окултни метастази в лимфните възли при супраглотичен карцином 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 клинично N0-пациенти е докладвана в 26-44%^{12, 29-31}, а контралатерални шийни рецидиви (метастази) са 11-21% без предварително проведено профилактично лечение¹². Рецидиви в контралатерални метастатични шийни лимфни възли след рутинна двустранна дисекция на шията се намалява до 6-9%.^{12, 32-34} При КЛ са ангажирани най-често възли на нива II, III и IV.¹² Съществуват някои доказателства, че при супраглотичен карцином на ларинкс честотата на метастази на ниво IV при пациенти с клинично N0 може да бъде по-малко от 10%.^{12, 35-37} Честотата на окултни положителни метастатични лимфни възли в ниво I и V е ниска, особено ако и другите нива не са ангажирани.^{12, 38-41} Една малко рандомизирано клинично проучване съобщава за липса на разлика в локорегионален контрол или специфични нива на преживяемост след селективна (латерална) или модифицирана радикална шийна дисекция при пациенти с клинично N0 супраглотични и трансглотични карциноми.⁴² Лъчелечение също е ефективно профилактично поведение за клинично N0 шия. Туморният контрол е еквивалентен на този, съобщен при провеждане на хирургия.^{12, 43, 44} Когато и двете страни

на шията са включени в полето на облъчване, редукцията на контралатерални метастази е до 1.5% от докладвани 11-21%.^{12, 45} Локорегионалният контрол нараства с увеличаване на размера на полето на облъчване и съответства на увеличението на обема включени в него шийни лимфни възли.^{12, 46-48} Лечението на първичния тумор и прилежащия лимфен басейн чрез използване на 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 ранно хирургическа интервенция при рецидив показва повишение на ниво на преживяемост и локорегионален контрол, което е сравнимо с профилактично оперативно лечение на цяла шия.⁴⁹

Систематизирайки поведението при ранен супраглотичен карцином (T1N0-T2N0), може да се каже, че се препоръчва мономодална терапия – първична самостоятелна лъчетерапия (перкутанно лъчелечение) на първичното огнище (и/или спасителна хирургическа интервенция при неуспех) срещу супраглотична ларингектомия. При N0-шия се препоръчва елективна двустранна селективна шийна дисекция срещу (или) елективно шийно лъчелечение, независимо от наличие на клинично проявени и доказани шийни лимфни възли. Ако хирургичният резултат е позитивен за тумор, може да обмисли наблюдение, преминаване към радикална шийна дисекция или лъчелечение на шия. При N1-3-шия се препоръчва радикална шийна дисекция за клинично проявени лимфни възли. При необходимост от адювантна терапия постоперативно лъчелечение може да бъде приложено при наличие на положителни или близки граници, множествени позитивни шийни лимфни възли или екстракапсулно разпространение, перинеурална или интравакуларна инвазия, инвазия в кост, хрущял или в меки тъкани, или в случаи, при които се е наложило предварителна спешна трахеотомия (опасност от стома рецидив, поради повишен риск от туморно разпространение).³

ХИРУРГИЧНИ РЕШЕНИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА ЛАРИНКС

Обобщавайки препоръките за хирургия, може да се каже, че пациенти с ранни супраглотични карциноми могат да бъдат лекувани или чрез външно прекутанно лъчелечение, или с консервативна парциална хоризонтална резекция (парциална ларингектомия). Лъчелечението трябва да включва профилактично двустранно третиране на лимфни възли на шийни нива II-III. Ендоскопска лазерна ексцизия или супраглотична парциална ларингеална резекция, съчетана със селективна шийна дисекция, включваща нива II-III, трябва да се разглеждат като показани при пациенти с ранен супраглотичен карцином. Шийната дисекция задължително трябва да е двустранна, ако туморът не е добре латерализиран.

Хирургия при локално авансирал карцином на ларинкс (клиничен стадий III и IV). Тоталната ларингектомия често се използва за лечение на авансирал КЛ. Има обаче все повече доказателства в подкрепа на алтернативни органосъхраняващи подходи. Индукционна химиотерапия, последвана от перкутанно лъчелечение, позволява съхраняване на ларинкса при пациенти с резектабилен III-IV-тумор. Преживяемостта е сравнима с тези при пациенти, подложени незабавно на тотална ларингектомия и постоперативно лъчелечение.^{12, 50} Хирургията може да бъде запазена за пациенти, които не отговарят на химиотерапия.⁵⁰ Лечение на резектабилен тумор при едновременно лъчехимиолечение (монотерапия с *cisplatin*) дава по-добри нива на локорегионален контрол и органосъхранение на ларинкс, съпоставими и сравними с нива на преживяемост след индукционна химиотерапия, последвана от самостоятелно лъчелечение.¹² Добавянето на химиотерапия към перкутанно лъчелечение, като едновременно лечение, показва резултати със значителна полза за повишаване на преживяемост в сравнение с външно лъчелечение, проведено самостоятелно (22%

намаление на риск от смърт).^{51, 52} Приложението на биолъчелечение с *cetuximab* при локално напреднал карцином на ларинкс води до значително подобрене на локорегионален контрол, преживяемост без прогресия и обща преживяемост в сравнение със самостоятелно лъчелечение.^{12, 53} Не са открити резултати от рандомизирани контролирани проучвания за сравняване на неоаглювантна химиотерапия, последвана от едновременно лъчехимиолечение, срещу самостоятелно едновременно лъчехимиолечение. Ускорено лъчелечение или хиперфракционирано лъчелечение с увеличаване на общата доза води до подобрене на локорегионален контрол в сравнение със самостоятелно конвенционално фракционирано лъчелечение. Дефинитивно самостоятелно лъчелечение при локално авансирал супраглотичен ларингеален карцином води до намаляване на преживяемостта в сравнение с оперативно лечение и самостоятелно следоперативно лъчелечение.^{12, 54} Органосъхраняваща операция при напреднал карцином на ларинкса може да бъде възможна само при пациенти, които нямат хрущялна инвазия. Липсват доказателства в подкрепа на органосъхраняващ подход при пациенти с T4-тумори с хрущялна инвазия и с разпространение в меки тъкани.^{12, 55}

Систематизирайки поведението при локално напреднал резектабилен КЛ, може да се каже, че пациентите трябва да бъдат лекувани чрез тотална ларингектомия със или без постоперативно лъчелечение; началната органосъхраняваща стратегия оставя оперативното поведение като спасителна операция. Изборът на подход ще зависи от желанието на пациента за запазване на органа и от общото състояние (пърформанс статус). Органосъхраняващо лечение или лечение при нерезектабилна болест трябва да бъде проведено с едновременно лъчехимиолечение с единичен агент (*cisplatin*). При пациенти, които не са подходящи по меди-

цински причини за химиотерапия, трябва да се има предвид едновременно биолъчелечение с *cetuximab*. Лъчелечението трябва да се използва като самостоятелна модалност, когато коморбидността не допуска използването ѝ в съчетание с химиотерапия, едновременно с *cetuximab* или хирургия. Къде лъчелечението може да се използва като единствена модалност, без съпътстваща химиотерапия или *cetuximab*, трябва да се обмисли чрез приложение на фракциониран модифициран график. Трябва винаги, когато е възможно, да има на разположение вариант за спасителна операция, ако се преследва органосъхраняващ подход. Пациенти с Т4-тумори, при които е налице разпространение през хрущял в меки тъкани, може да бъдат лекувани най-добре чрез тотална ларингектомия с постоперативно лъчелечение.

Окултни нодални метастази могат да присъстват в 19-40% от пациенти с локално авансирал КЛ (глотивен или супраглотивен) и при клинично N0-шия.^{12, 56, 57} Метастазите могат да бъдат двустранни в 27% от пациентите.¹² Окултна болест е най-честа в шийни лимфни нива II, III и IV. Честотата на нодални метастази при нива I и V е ниска (7-14%).^{57, 58} Едно малко рандомизирано клинично проучване отчита, че няма значима разлика в обща преживяемост или в процент на рецидиви на шията след модифицирана радикална шийна дисекция на шия или селективна шийна дисекция при пациенти с клинично N0-болест.^{12, 58} Профилактично лъчелечение е ефективен подход за пациенти с клинично N0-шия; туморният контрол е съпоставим (еквивалентен) на този, съобщаван в хирургична серия.^{12, 59} Включване и на двете шийни половини при лъчелечение в таргетния обем води до намаляване на честотата на последващи контралатерални метастази до 1.5%.¹² При пациенти с клинично положителна шия честотата на метастази при нива I и V остава ниска (2-6%); нива II, III и

IV са най-често ангажирани. Честотата на контралатерални метастази е 37-40%.^{12, 21, 29, 41} Няма клинични проучвания, сравняващи селективна шийна дисекция с модифицирана радикална дисекция при позитивни шиш. Не са идентифицирани рандомизирани клинични проучвания, сравняващи хирургия с лъчелечение (или лъчехимиолечение) за пациенти с КЛ и клинично позитивна шия. Размерът на лимфния възел прогнозира отговора към лъчелечение. При пациенти с КЛ е възможно да бъде лекуван единичен лимфен възел < 3 cm чрез лъчелечение, шийната дисекция да се запази за тези пациенти, които са без пълен клиничен отговор, четири до шест седмици след окончателната радиотерапия.⁶⁰ Пациенти с N2- и N3-болест е по-добре да бъдат лекувани чрез комбинация от хирургия и лъчехимиолечение (или лъчелечение в случаи, при които които не могат да толерират химиотерапия), отколкото с една модалност.

Обобщавайки препоръките за хирургия, може да се каже, че при пациенти с 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. Пациенти с клинично позитивни шийни лимфни възли трябва да бъдат лекувани чрез: (1) модифицирана радикална дисекция на шия с постоперативно едновременно лъчехимиолечение или лъчелечение, (2) лъчелечение, последвано от шийна дисекция, когато има клинични доказателства за остатъчна болест (N1-болест), (3) лъчехимиолечение, последвано от планирана шийна дисекция (N2- и N3-болест). Таргетният обем трябва да включва шийни лимфни от нива II-IV. Постоперативното лъчелечение на първичен тумор и/или на шия при пациенти с висок риск за локорегионален рецидив може да подобри значително локорегионал-

ния контрол и преживяемостта.^{12, 61, 62} Прилагането на химиотерапия с *cisplatin* едновременно със следоперативно лъчелечение води в значителна степен до по-добър локален контрол^{63, 64} и преживяемост⁶⁴, отколкото самостоятелно с лъчелечение, особено при пациенти с екстракапсуларно разпространение и/или положителни хирургични граници. Следоперативно лъчелечение следва да се прилага за пациенти с клинични и патологични характеристики, които показват по-висок риск от рецидив. Прилагането на химиотерапия с *cisplatin* едновременно с постоперативно лъчелечение трябва да се обсъжда, особено при пациенти с екстракапсуларно разпространение и/или положителни хирургични граници.

Обобщавайки препоръките за хирургия при авансирал глотичен карцином (Т3-Т4), може да се каже, че трябва да се обсъжда мултимодална терапия: тотална ларингектомия (може да се обсъди органосъхраняваща парциална ларингектомия) с постоперативно лъчелечение в сравнение с органосъхраняващо проучване (лъчелечение и химиотерапия) и спасителна тотална ларингектомия при лош отговор⁶⁵ или първично лъчелечение със спасителна хирургия при резидуална болест или рецидив. За шия се препоръчва елективна инсилатерална радикална шийна дисекция (може да се обмисли и селективна шийна дисекция), независимо от присъствие на клинично изяви лимфни възли.

Обобщавайки препоръките за хирургия при авансирал супраглотичен карцином (Т3-Т4), може да се каже, че трябва да се обсъжда мултимодална терапия: тотална ларингектомия (разширена супраглотична ларингектомия за селектирани Т3 и Т4) и постоперативно лъчелечение спрямо химиотерапия и лъчелечение при органосъхраняваща тактика или при неоперабилни кандидати. За N0-шия се препоръчва елективна

инсилатерална селективна шийна дисекция (латерална), независимо от наличие на клинично изяви и доказани шийни лимфни възли. При N1-3-шия се препоръчва радикална шийна дисекция за клинично проявени лимфни възли.³

Обобщавайки препоръките за хирургия при авансирал субглотичен карцином, може да се каже, че няма проведени големи клинични проучвания поради рядкото му разпространение като първична локализация. Препоръчва се моно- или мултимодална терапия: разширена тотална ларингектомия, последвана от постоперативно лъчелечение и/или химиотерапия (за напреднала болест) срещу самостоятелно лъчелечение или едновременно лъчехимиолечение спрямо първичен тумор и шия за неоперабилни кандидати (за запазване на органа). За шия при субглотичен карцином се препоръчва инсилатерална радикална шийна дисекция за клинично проявени шийни лимфни възли.³

Заклучение

В течение на години на базата на клинични проучвания и опита на много хирурзи, лъчелечебители и онколози се оформи основната стратегия при лечение на ранен глотичен карцином-Т1 – трансорална лазерна МЛХ или лъчелечение. Вертикална частична парциална резекция (VPL) служи като първична и спасителна терапия за Т1- и Т2-глотични карциноми и при непроверени и непотвърдени проценти от пациенти с Т3-тумори. Изборът на идеална хирургическа модалност за тумори, които се междинни в системата за класификация между Т2/Т3, остава въпрос на интензивен спор и противоречия, без еднозначно решение в научната литература. Напредъкът в трансоралните лазерни хирургични подходи са допринесли за развитието и напредъка на ендоскопска VPL. При липса на хирургични показания и технически възможности решение оста-

ват отворенните парциални оперативни интубации. В случаи на авансирани ларингеални карциноми, при рецидив след органосъхраняваща хирургия или лъчелечение и при наличие на шийни метастази, при липса на противопоказание, е препоръчително, дори задължително прилагане на ларингектомия в съчетание с шийна дисекция (селективна, модифицирана, радикална). Бъдещи насоки в научните изследвания и техническите иновации вероятно ще се фокусират все пак върху възможностите за запазване на ларинкса и гласа, повишаване на ролята на химиотерапията и лъчелечението до известна степен за сметка на хирургията. Последната обаче няма да загуби своята водеща роля и значение поради факта, че остава последен спасителен остров и възможност за всички пациенти при наличие на резидуална болест или рецидив.

Ангажирането на предна комисура, показанията за супракриоидна парциална ларингеална резекция и другите видове парциални резекции с възможностите им за реконструкция и възстановяване на нормална ларингеална функция ще продължат също да генерират противоречия и дебати. В крайна сметка желанието на пациента и подготовката, възможностите и пристрастията на хирурга ще продължат да играят доминиращи роли в избора на лечебна модалност при ранни карциноми на ларинкс.

Функционално запазване на ларинкса остава основно предизвикателство и цел при лечение на злокачествени ларингеални тумори. Органосъхраняващите протоколи за едновременно лъчехимиолечение са се превърнали в стандарт при авансирал КЛ. Въпреки че тези стратегии са показали сравнително добра ефективност при запазване на ларинкс, не винаги е задължително и възможно да бъде запазена ларингеална функция.⁷ Подобряването на хирургичните техники, например въвеждане на нови и по-

прецизни ендоларингеални лазери, в съчетание с модулирано по интензитета лъчелечение, както и разработване на нови продукти в листата на таргетната терапия, например *cetuximab*, със сигурност ще променят възможностите и актуалните тенденции при лечение на КЛ. Новите открития и разработки в областта на туморната ангиогенеза и имунотерапия също се нуждаят от анализ и ще доведат до подобрение на терапевтичните резултатите. Тенденция, но и предизвикателство е персонализиране на лечението чрез оптимален подбор на лечебен метод или лечебна схема при всеки пациент след прецезен анализ на болестта от мултидисциплинарен екип.⁶⁶

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболяемост от рак в България, 2013. Национална болница по онкология, Национален раков регистър; том XXIV, 2015
2. 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
3. Otolaryngology head & neck surgery: clinical reference guide / R. Pasha; 2001; 248-259
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.2.2013 - Head and Neck Cancers. National Comprehensive Cancer Network. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/head-and-neck.pdf. Accessed: 1/13/14.
7. Jonas T Johnson, MD, FACS; Chief Editor: Arlen D Meyers, MD, MBA; Malignant Tumors of the Larynx; <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

ХИРУРГИЧНИ РЕШЕНИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА ЛАРИНКС

9. Laccourreya 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: 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 Feb 24
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. [cited 11 August 2006]. 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: 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, Arellano B, Herrero J, Trinidad A, et al. Management of N0 neck in laryngeal carcinoma. Impact on patient's survival. *J Laryngol Otol* 2003; 117 (1): 63-66
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, Ghizzardi D, Trimarchi M, Cappiello J, 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, Orner J, Bakamjian VY, Winston J, 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, Fernandez-Vega S, Ramirez C. 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. Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg* 1988; 10 (3): 160-167
 36. Redaelli de Zinis LO, Nicolai P, Tomenzoli D, Ghizzardi D, Trimarchi M, Cappiello J, et al. The distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: therapeutic implications. *Head Neck* 2002; 24 (10): 913-920
 37. 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
 38. 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
 39. Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg* 1988; 10 (3): 160-167
 40. Redaelli de Zinis LO, Nicolai P, Tomenzoli D, Ghizzardi D, Trimarchi M, Cappiello J, et al. The distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: therapeutic implications. *Head Neck* 2002; 24 (10): 913-920
 41. 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
 42. 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
 43. 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
 44. Alpert TE, Morbidini-Gaffney S, Chung CT, Bogart JA, Hahn SS, Hsu J, et al. Radiotherapy for the clinically negative neck in supraglottic laryngeal cancer. *Cancer J* 2004; 10 (6): 335-338
 45. Fletcher GH. Elective irradiation of subclinical disease in cancers of the head and neck. *Cancer* 1972; 29 (6): 1450-1454
 46. Harwood AR, Beale FA, Cummings BJ, Keane TJ, Payne DG, Rider WD. Management of early supraglottic laryngeal carcinoma by irradiation with surgery in reserve. *Arch Otolaryngol* 1983; 109 (9): 583-585
 47. Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, Stringer SP, Cassisi NJ. Radiotherapy for squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx: an alternative to surgery. *Head Neck* 1996; 18 (1): 24-35
 48. 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
 49. 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
 50. 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
 51. 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
 52. 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 (15 Supplement).
 53. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354 (6): 567-578
 54. Bhalavat RL, Fakhri 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

ХИРУРГИЧНИ РЕШЕНИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА ЛАРИНКС

55. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091-2098
56. 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
57. 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
58. 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
59. Alpert TE, Morbidini-Gaffney S, Chung CT, Bogart JA, Hahn SS, Hsu J, et al. Radiotherapy for the clinically negative neck in supraglottic laryngeal cancer. *Cancer J* 2004; 10 (6): 335-338
60. 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
61. 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
62. Lundahl RE, Foote RL, Bonner JA, Suman VJ, Lewis JE, Kasperbauer JL, 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
63. Bernier J, Dometge 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
64. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, 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
65. 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
66. Klem Ch, Peck JJ. Vertical partial laryngectomy treatment & management. Available at: www.emedicine.medscape.com/article/853246-treatment#d17

ШИЙНА ДИСЕКЦИЯ

доц. д-р Павел Станимиров, дм

Клиника по лицевочелюстна хирургия,
УМБАЛ *Александровска* – София

ШИЙНА ДИСЕКЦИЯ

доц. д-р Павел Станимиров, дм

Клиника по лицевочелюстна хирургия,
УМБАЛ Александровска – София

ОБЗОР

Статията разглежда съвременните парадигми за шийна дисекция като метод хирургичното лечение на малигнени тумори на глава и шия. Подробно е анализирана държавната терминология, свързана с проблема. Хронологично са представени класификациите на шийната дисекция. Детайлно се представя трикомпонентния подход за класифициране от 2010 г. Накрая са представени подробно различните категории шийна дисекция: радикална, модифицирана радикална, селективна и разширена.

Увод

Шийната дисекция (ШД) заема централно място в хирургичното лечение на малигнените тумори на глава и шия (ТГШ). От времето на първото ѝ описание в английската литература от Crile¹ (1906 г.) до сега тази операция не спира да вълнува хирурзите. Обект на хиляди публикации са модификациите на оперативния метод, както и значението им за контрола на метастатичното заболяване. Историята на ШД е завладяваща и няколко исторически личности бележат развитието на оперативната техника. Концепцията за шийните метастази и неизлечимостта на карцинома е публикувана през 1847 г. от Joseph von Chelius.² Theodor Kocher³ през 1880 г. въвежда Y-образния разрез, който се използва и до днес.³ През следващите години Packard въвежда ексцизията на субмандибуларни лимфни възли и Sir Henry Butlin защитава из-

вършването на селективна ШД при карцином на езика.⁴ В публикация от 1888 г. полският хирург Jawdynski описва за първи път на полски език шийната лимфна дисекция, която по-късно става известна като радикална дисекция на шията.⁵ Трябва да се отбележи, че Jawdynski още тогава лигира каротидната артерия при инвазия в стена на съд.⁵ През 1906 г. Crile публикува забележителна статия, описваща техниката на ШД, която по-късно става известна като класическа радикална ШД.¹ Тази статия е продължение на предходна публикация от 1905 г., която е първата добре документирана и онагледена *en bloc*-дисекция на лимфни възли на шия.⁶ През 1951 г. Hayes Martin⁷ популяризира оперативната техника с подробно описание на операцията. През 1952 г. аржентинският хирург Osvaldo Suarez⁸ модифицира радикалната ШД като съхранява нелимфни структури на шията и през 1963 г. публикува първия системен подход за провеждане на функцио-

нална ШД. Той нарича тази процедура *функционална* или *консервативна ШД*.⁸ Авторът демонстрира, че лимфните възли на шията са в добре дефинирани фасциални пространства, което прави възможно запазване на определени структури.⁸ По-късно през 1964 г. италианският хирург *Ettore Bocca*⁹ публикува техниката на функционалната ШД и заедно с испанският хирург *Cesar Gavilan*¹¹ въвеждат нов подход в лечението на шията.¹⁰ През 1960 г. *Ballantyne* въвежда концепцията за отстраняване само на рискови за метастази лимфни възли. Така е въведена модифицираната радикална ШД и селективната ШД, като постепенно се развиват по-малко радикалните техники.¹²⁻¹⁴ При селективни ШД се отстраняват определени групи лимфни възли, които са определени за високо рискови при съответни локализации. Тези техники се свързват с имената на *Richard Jesse*, *Alando Ballantyne* и *Robert Byers* от Хюстън.¹³

Терминология на шийна дисекция

С развитието на различните оперативни методи са налице големи терминологични различия, което често довежда до объркване. За пълна ШД с отстраняване на нива I-V се използват много термини – *радикална*, *модифицирана*, *ан блос*, *конвенционална*, *класическа*, *консервативна*, *цялостна*.²⁵

Подобна е ситуацията при консервативните ШД, които са наричани селективни, разширени селективни, суперселективни, супрахиоидни, супраомохиоидни, разширени супраомохиоидни, латерални, постеролатерални, предни, преднолатерални и др.²⁵ Допълнително ШД биват наричани *терапевтични*, *елективни*, *профилактични*, *спасяващи* и др.²⁵ При селективни лимфни дисекции също се наблюдава тенденция към модифициране и развитие. През 1910 г. *Hatton*¹⁵ въвежда термина *разширена селективна ШД* в случаите, когато се отстра-

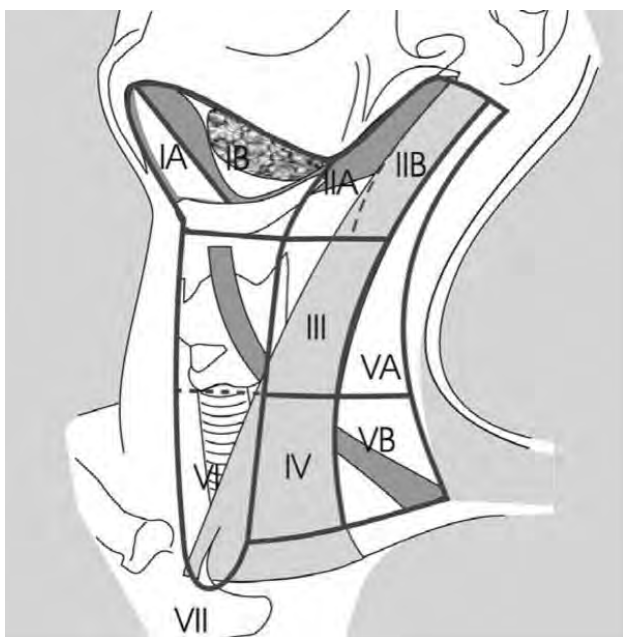
няват нелимфни структури като вътрешната югуларна вена, *n. accessories* или *m. strenocleidomastoideus*.¹⁵

Терминът *цялостна шийна дисекция* (comprehensive neck dissection) използван в английската литература, включва радикалната, модифицираната и разширената ШД, при които се отстраняват нива I-V.²⁵ Термините *класическа*, *елективна*, *профилактична* са предложени от *Conley* и *von Fraenkel*.¹⁶ Терминът *терапевтична* се използва, когато ШД се прилага за отстраняване на клинични шийни метастази, установени предоперативно. В случаи с планиране на ШД при клиничен N0-статус тя се нарича *елективна* (в миналото често наричана *профилактична*). Елективната ШД се извършва в случаи с риск за окултни метастази $\geq 20\%$.¹⁷⁻¹⁹ Термините *функционална*, *консервативна*, *ограничена* са неопределени и не се препоръчват.²⁰ Под *функционална ШД* трябва да се разбира модифицирана шийна дисекция III тип.¹⁰

Класификация на шийна дисекция

През 1991 г. Американската академия по оториноларингология, заедно с Американската асоциация по хирургия на глава и шия, въвеждат класификация на шийните дисекции:²¹ радикална, модифицирана радикална, елективна (супраомохиоидна, латерална, постеролатерална, предна) и разширена.²¹ През 2002 г. е направена актуализация^{21, 22} като в настоящия момент класификацията на шийните дисекции включва четири категории: радикална, модифицирана радикална, селективна и разширена. През 2005 г. Японска работна група по дисекция на шията въвежда нова класификация.²³ При тази класификация лимфните възли са групирани в три важни групи, означавани с абривиатури: *S* (субментални и субмандибуларни), *J* (югуларни) и *P* (лимфни възли на заден триъгълник). Нелимфните структури се означават

ШИЙНА ДИСЕКЦИЯ



Фигура 1. Лимфни нива на шията (Robbins et al²⁴).

с *N* (*n. accessorius*), *V* (външна яремна вена) и *M* (*m. sternocleidomastoideus*). Дизайнът на дисекцията се означава с абривиатури на премахнатите тъкани, напр. радикалната ШД се означава като *SJP/VNM*. Подгнивата се означава като *S1, S2, J1, J2, J3, P1* и *P2*, подобно на класификацията на лимфните нива IA, IB, IIA, IIB, III, IV, VA, VB.²⁴ Медиастиналните лимфни възли се означават като *st* (горни медиастинални), паратрахеалните – *pt* (паратрахеални) и паротидните – *ptg* (паротидна жлеза).²³

За улесняване на международната комуникация е възприета класификация на шийните лимфни възли, предложена от Robbins et al през 2008 г. (Фиг. 1).²⁴ Лимфните възли са разделени на седем нива с точна анатомична локализация.

За да се избегне объркване и погрешно тълкуване между различните институции, голям международен екип²⁵ през 2010 г. публикува предложение за рационализация на класификацията на ШД.²⁵ Препоръчва се трикомпонентен подход при класифициране.²⁵

1. Абривиатурата *ND* да се използва за означаване на ШД. За означаване на страна-

та на дисекцията се използва префикса *L* за ляво и *R* – за дясно.²⁵

2. Вторият компонент на описанието включва отстранени нива и поднива, които се означават с римски цифри от I до VII. За лимфните нива, които имат поднива (нива I, II, V), когато са отстранени и двете поднива, се използва само римска цифра. В случаите, в които е отстранено само едно подниво, същото се означава съответно с *A* или *B*.²⁵ Например *LND I, II, III* означава, че е извършена селективна ШД на лява страна, като са отстранени поднива IA, IB, IIA, IIB и ниво III, а при описание *ND I, IIA, III* означава, че са премахнати поднива IA, IB, IIA и ниво III, но не е дисецирано ниво IIB.

3. Третият компонент на описание включва премахнати нелимфни структури, които стандартно се означават (*CN XI* – *n. accessories*, *IJV* – вътрешна яремна вена, *SCM* – *m. sternocleidomastoideus*).²⁵

Тази класификация е логична, проста и лесна. Тя предпазва от терминологични грешки, също така дава възможност за съставяне на бази от данни.²⁵

Радикална шийна дисекция (РШД). Премахват се *an bloc* ипсилатералните лимфни възли от нива I-V, подчелюстната слюнчечна жлеза, *m. sternocleidomastoideus*, вътрешна яремна вена и *n. accessories*. Границите на дисекцията включват пространства от ръба на долна челюст (горна граница), заден ръб на *m. sternohyoideus*, хиоидна кост, контралатерално предно коремче на *m. digastricus* (предна граница), преден ръб на *m. trapezius* (задна граница) до ключицата (долна граница). По правило РШД не включва субокципитални шийни лимфни възли, перипаротидни (с изключение на интрапаротидни възли, локализирани в заден участък на субмандибуларния триъгълник), букални, парафарингеални (ретрофарингеални) и лимфни възли на ниво VI (претрахеални, паратрахеални, прекрикоидни и перитироидни възли).²²

Класическата РШД е “златен стандарт” в лечение на шийни метастази. Към настоящия момент се препоръчва провеждане на РШД в следните случаи²⁶: (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 лъчелечение/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*, тъй като рядко се засяга от метастази и запазването му не е във връзка с локални рецидиви и обща преживяемост.²⁷ Запазването на акцесорния нерв не трябва да бъде за сметка на онкологичната радикалност. Не се препоръчва запазване на *m. sternocleidomastoideus* и вътрешна яремна вена при пациенти с палпиращи се лимфни възли.²⁶

Модифицирана радикална шийна дисекция (МРШД). Премахват се лимфните възли от ниво I-V, подчелюстна жлеза и се запазват избирателно една или повече нелимфни структури (*m. sternocleidomastoideus*, *v. jugularis interna*, *n. accessories*). Съхранената структура задължително трябва да се отбелязва.²² Технически МРШД се подразделя на първи тип (МРШД I), когато се съхранява *n. accessories*, втори тип (МРШД II) – при запазване на *n. accessorius* и вътрешна яремна вена и трети тип (МРШД III) – при съхраняване на *n. accessorius*, вътрешна яремна вена и *m. sternocleidomastoideus*.

Селективна шийна дисекция (СШД). Това е процедура, при която една или повече лимфни групи се запазват заедно с нелимфните структури. Дисецирани-

те лимфни нива се отбелязват с римска цифра, а поднивата – съответно с главна буква (А или В).

Селективна шийна дисекция при карцином на устна кухина. При този карцином с най-голям риск за метастази са лимфните възли от I, II, III²⁸ нива и при провеждане на СШД се премахват субментални, субмандибуларни (ниво I), горни югуларни (ниво II), средни югуларни лимфни възли (ниво III) и подчелюстната жлеза. Границите на дисекцията напред са заден ръб на *m. sternohyoideus*, назад достига до заден ръб на *m. sternocleidomastoideus* и кожните клончета на цервикален плексус. Долната граница се определя от мястото на пресичане на *m. omohyoideus* с вътрешна яремна вена.²² При карцином на езика съществува риск за прескачащи метастази в ниво IV и се препоръчва дисекцията му.²⁹ При ангажиране на срединна линия при карцином на пода на устна кухина, вентрална повърхност на език или гингива се извършва двустранна селективна шийна дисекция.^{29, 30}

Селективна шийна дисекция при карцином на орофаринкс, хипофаринкс и ларинкс. При тези локализации се извършва селективна шийна дисекция (II-IV) с отстраняване на горни (ниво II), средни (III) и долни (IV) югуларни лимфни възли. Лимфните възли от ниво I-V са с по-голям риск при орофарингеален карцином и при провеждане на селективна дисекция трябва да се отбелязва дали са премахнати. Границите на дисекцията са от база на черепа до клавикула.²² Предна граница е задният ръб на *m. sternohyoideus* а дистална е задният му ръб и кожните клончета на цервикалния плексус. Карциномът на орофаринкс и хипофаринкс може да метастазира в ретрофарингеални и латерофарингеални лимфни възли, което понякога налага тяхното отстраняване. При билатерални метастази се извършва двустранна ЕШД (II-IV).²²

ШИЙНА ДИСЕКЦИЯ

Селективна шийна дисекция на предна долна част на шия при карцином на структури на средна линия. Процедура на избор е СШД на ниво VI, със или без дисекция на други шийни нива. Показания за извършване на предна шийна дисекция има при карцином на щитовидна жлеза, авансирал карцином на глотис, субглотичен карцином, авансирал карцином на пириформен синус, езофагеален/трахеален шиен карцином.²² При СШД на ниво VI се премахват лимфните възли на централната част на шията. Тук се включват паратрахеални, прекрикоидни (Делфийски лимфни възли), перитиреоидни лимфни възли, локализиранни по *n. laryngeus recurrens*. Дисекцията се ограничава нагоре от тялото на хиоидна кост, долна граница е супрастерналната изрезка, а встрани се ограничава до медиална повърхност на каротидна обвивка (обща сънна артерия).²² Тази дисекция е известна като предна шийна дисекция. В случай с ангажиране на горни медиастинални лимфни възли те се включват към селективната дисекция и дизайнът се означава като СШД (VI, горни медистинални лимфни възли). Трябва да се подчертае, че при СШД VI винаги се отстраняват лимфните възли от двете страни на трахея и не може да се класифицира като лява или дясна.²² При карцином на щитовидна жлеза с ангажиране на ниво V се извършва селективна дисекция на нива II-V и VI.²²

Селективна шийна дисекция при злокачествени тумори на кожа. Зависи от локализацията на първичния тумор. При злокачествени лезии на задна част на скална или на горна част на врата процедура на избор е ЕШД на нива II-V с премахване на ретроаурикуларни и субокипитални лимфни възли.²² Горна граница на дисекцията напред е базата на черепа, а назад – *linea nuchae superior*. Надолу дисекцията се ограничава до клавикула.²² Предната граница се определя от заден ръб на *m. sternohyoideus* и стилохио-

иден мускул. Латерална граница е предният ръб на *m. trapezius*, а нагоре – средна линия на врата. При злокачествени тумори на предна част на скалп, преаурикуларна и темпорална област елективна дисекция на избор е СШД на паротидни и лицеви лимфни възли, както и на нива IIА, IIВ, III, VA, като трябва да бъдат включени и външни югуларни лимфни възли.²² При злокачествени тумори на предна и странична част на лице елективната селективна дисекция включва паротидни и лицеви лимфни възли, лимфни нива IA, IB, IIА и III.²²

Разширена шийна дисекция. При тази процедура се отстраняват допълнително една или повече лимфни групи или нелимфни структури или и двете, които не се включват в класическата радикална ШД.²² От лимфните структури това са парафарингеални (ретрофарингеални), окципитални, преаурикуларни, перифациални (букални), паротидни, паратрахеални и горни медиастинални лимфни възли. От нелимфните структури това са *n. hypoglossus*, *n. vagus*, *a. carotis*, параспинални мускули и кожа. Всички допълнителни структури, които се отстраняват, трябва да бъдат описани.²²

ЛИТЕРАТУРА

1. Crile GW. Excision of cancer in the head and neck. With special reference to the plan of dissection based on one hundred and thirty-two operations. *Journal of the American Medical Association* 1906; 47: 1780-1786
2. Chelius JM. A system of surgery, vol. III. Philadelphia: Lea and Blanchard, 1847: 515
3. Kocher T. Ueber Radicalheilung des Krebses. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie* 1880; 13: 134-166
4. Butlin HT. Diseases of the tongue. London: Cassell, 1885.
5. Jawdyski F. Przypadek raka pierwotnego szyi. t.z. raka skrzelowego Volkmann'a. Wyciecie nowotworu wraz z rezekcja, tetnicy szyjowej wspolnej i zyly szyjowej wewnetrznej. *Wyzdrowienie Gaz Lek* 1888; 8: 530-537

6. Crile GW. On the surgical treatment of cancer of the head and neck. With a summary of one hundred and twentyone operations performed upon one hundred and five patients. *Transactions of the Southern Surgical and Gynecological Association* 1905; 18: 108-127
7. Martin H, Del Valle B, Ehrlich H, Cahan WG. Neck dissection. *Cancer* 1951; 4: 441-499
8. Sua'rez O. El problema de las metastasis linfa'ticas y alejadas del ca'ncer de laringe e hipofaringe. *Revue de Otorrinolaringologia* 1963; 23: 83-99
9. Bocca E. Evidement 'fonctionel' du cou dans la the'rapiede principedes metastases ganglionnaires du cancer du larynx (introduction a la presentation d'un film). *Journal Francais d'Oto-rhino-laryngologie* 1964; 13: 721-723
10. Ferlito A, Rinaldo A. Osvaldo Sua'rez: often forgotten father of functional neck dissection (in the non-Spanishspeaking literature). *Laryngoscope* 2004; 114: 1177-1178
11. Gavila'n Alonso C, Blanco Galdi'n A, Sua'rez Nieto C. Cervical lymph node function-radical dissection. Surgical anatomy. Technic and results. *Acta Otorinolaringol Ibero Am* 1972; 23: 703-817. [Article in Spanish]
12. Byers RM. Third International Conference on Cancer in the Neck – Introduction. In: Johnson JT, Didolkar M, editors. *Head and Neck Cancer. Vol III.* Amsterdam, The Netherlands: Excerpta Medica; 1993. p. 481
13. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tracts. *Cancer* 1972; 29: 1446-1449
14. Shah JP, Anderson PE. The impact of patterns of neck metastasis on modifications of neck dissection. *Annals of Surgery and Oncology* 1994; 1: 521-132
15. Hamoir M, Leemans CR, Dolivet G, Schmitz S, Gregoire V, Andry G. Selective neck dissection in the management of the neck after (chemo)radiotherapy for advanced head and neck cancer. Proposal for a classification update. *Head Neck* 2010; 32: 816-819
16. Conley JJ, von Fraenkel PH. Historical aspect of head and neck surgery. *Ann Otol* 1956; 65: 643-655
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. 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
19. 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
20. Medina JE. A rational classification of neck dissections. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 100: 169-176
21. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing neck dissection terminology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 601-605
22. 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: 751-578
23. Hasegawa Y, Saikawa M, Hayasaki K, et al. A new classification and nomenclature system for neck dissections: a proposal by the Japan Neck Dissection Study Group (JND SG). *Jpn J Head Neck Cancer* 2005; 31: 71-78
24. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134: 536-538
25. Ferlito A, Robbin T, Shah JP, Medina JE. Proposal for a rational classification of neck dissections head & neck. doi 10.1002/hed Month 2010
26. Shaha AR. Radical neck dissection. *Operative Techniques in General Surgery* 2004; 6 (2): 72-82
27. Karuman PM, Soo KC. Motor innervation of the trapezius muscle: a histochemical study. *Head Neck* 1996; 18 (3): 254-258
28. Robbins KT. Indications for selective neck dissection: when, how, and why. *Oncology (Williston Park)* 2000; 14 (10): 1455-1464
29. Byers R, Weber R, Andrews T, et al. Frequency and therapeutic implications of “skip metastases” in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Jan Head Neck* 1997; 19 (1): 14-19
30. 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

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

доц. д-р Васил Свещаров, дм¹
доц. д-р Росен Коларов, дм²

¹Катедра по орална и лицевочелюстна хирургия, Медицински университет – София

²Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Варна

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

доц. д-р Васил Свещаров, дм¹
доц. д-р Росен Коларов, дм²

¹Катедра по орална и лицевочелюстна хирургия, Медицински университет – София

²Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Варна

ОБЗОР

Статията представя спецификата на хирургията при малигнени тумори на глава и шия, когато разпространението или инвазията при големи черепномозъчни нерви може да достигне интракраниално екстензиране. Разгледани са клинични аспекти на най-честото засягане на краниални нерви – троичен, лицев, *n. vagus* и *n. hypoglossus*. Анализирани са съвременни хирургични и нерв-субституиращи техники и транспозиции между лицев и подезичен нерв. Накрая са формулирани основни изводи за хирургично поведение.

Увод

Този текст основно има отношение към периневралното разпространение и инвазия при злокачествените епителни тумори на глава и шия (ТГШ), включително и на мукозните епителиоми и злокачествените тумори на слюнчени жлези. Разпространението или инвазията при големите черепномозъчни нерви може да достигне интракраниално екстензиране на процеса, като в тези случаи се изисква специализиран хирургически екип (напр. при резекция на темпорална кост).

Клиничен аспект на засягане на краниални нерви

Оперативното поведение при лицевия нерв и другите големи краниални нерви при туморните резекции и регионални лимфни

дисекции се определя от предоперативната клинична функция на нерва. Когато нервът е функциониращ, трябва да се прилагат оперативни техники, които гарантират радикалност, но при които в най-голяма степен се съхраняват структурата и функцията на нерва – на основния ствол и разклоненията му. Когато са суспектни или доказани микро- или макроскопски резидуални туморни участъци, е индицирана адювативно лъчелечение или химиотерапия. Директната туморна инвазия на нерва или предоперативната му парализа изисква сегментна резекция на нерва и по възможност – графтиране, ако са налице данни за чисти оперативни граници.¹

Най-често ангажираните нерви са троичния и лицевия нерв поради тяхната обширна мрежа в областта на глава и шия и анастомозите между клоновете им, които

служат за база за клетъчна миграция. Честотата на перинеурална инвазия варира в широки граници според техниката на оцветяване и в различните изследвания може да се регистрира в диапазона от 27% до 82 % при случаите с плоскоклетъчен карцином и 31-96 % при аденоиднокристичен карцином.²

Туморите в постстилоидния отгел на парафарингеалното пространство може да предизвикат дисфункции на краниалните нерви IX-XII, или синдром на *Horner*. То се определя медиално от фарингобазиларната фасция отгоре и от *m. constrictor pharyngis superior* и съдържа вътрешната каротидна артерия и югуларна вена, както и краниалните нерви IX – XII и симпатиковия ствол.³

Уврежданията на *n. vagus* могат да възникнат при лигиране на вътрешната югуларна вена в долна част на шията или в областта на базата на черепа. Високият тип увреждане води до значителна дисфония от парализа на инсилатерална гласна връзка и дисфагия от парализа на фаринкс, както и загуба на сетивност на ларинкса. Дисталното увреждане на нерва не води до значими клинични ефекти.⁴

Уврежданията на *n. hypoglossus* са редки следствия от шийните дисекции – на нива I и II и в близост до големия рог на хиоидната кост, в близост до каротидната артерия. Това води до инсилатерална слабост на езика, девиация към увредената страна и затруднения при говора и преглъщането.⁵

Хирургия при засягане на краниални нерви

Хирургичните методи при перинеурално разпространение включват резекция на конкретния нерв до ясни и чисти оперативни граници. Но съвременните лъчелечебни технологии като модулирано по интензитет (IMRT) и образ-навигирано лъчелечение се считат за по-прецизни методи при анатомично сложни структури, както и използване на моноклонални антители (*cetuximab*).

Хирургични достъпи. Резекцията или увреждането на спиналния аксесорен нерв (XI) при шийни дисекции води до компликации, най-чести от които са болка и слабост в областта на рамото. Радикалната шийна дисекция цели премахването на тъканите в граници от долна челюст до ключица, от предна граница на трапецовидния мускул до средна линия, в плана на дълбоката цервикална фасция, включително *n. accessorius*, вътрешна югуларна вена и стерноклеидомастоидния мускул. Чрез прилагането на модифицирани варианти на радикална шийна дисекция се постига съхраняване на *n. accessorius* и стерноклеидомастоидния мускул.^{6,7}

Оперативните достъпи до парафарингеалното пространство са трансора-лен плус мандибулотомия, трансцервикален субмандибуларен, транспаротиден и трансцервикален плус мандибулотомия. Трансцервикалният достъп е подходящ при тумори, екстензиращи до нивото на стилоиден израстък, X, XI и XII нерви се идентифицират и задното коремче на дигастрикус се ретрахира нагоре или се отделя за достъп в дълбочина до паротидна жлеза. Транспаротидния достъп е индициран за формации в близост до базата на черепа.¹⁻⁵

Нерв-субституиращи техники и транспозиции между лицев и подезичен нерв. Прилагат се при увреждания и резекции на лицевия нерв. Без да са специфични за малигнени епителни тумори, съществуват няколко оперативни техники за възстановяване на функцията при увреждания (резекции) на *n. facialis* при интактен *n. hypoglossus*. Тези техники са познати като хипоглосо-фациални анастомози. Оперативният достъп е чрез инцизия както при паротидектомия. Идентифицира се лицевият нерв и се изолира *n. hypoglossus*, следвайки задното коремче на *m. digastricus* по посока на хиоидна кост. *N. hypoglossus* преминава латерално на каротидна артерия и медиално до вътрешна югу-

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

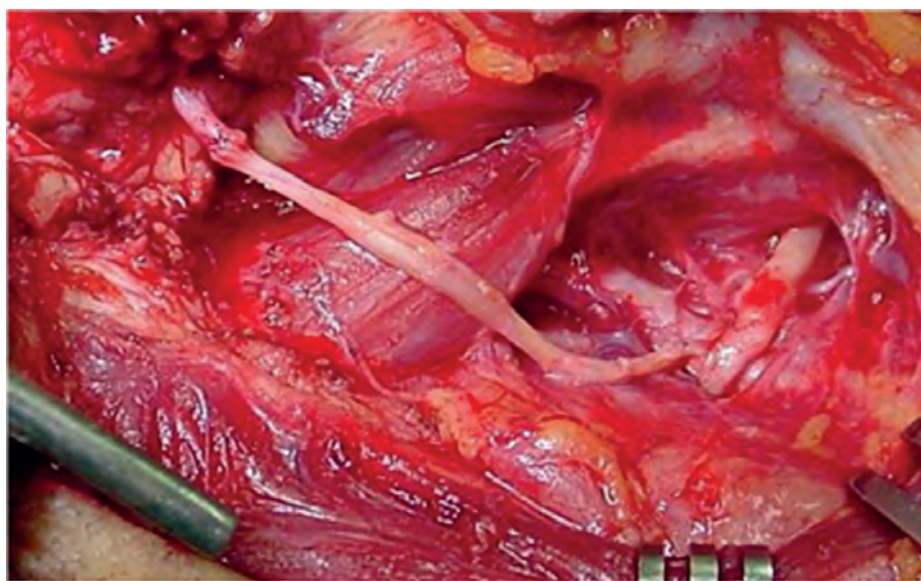
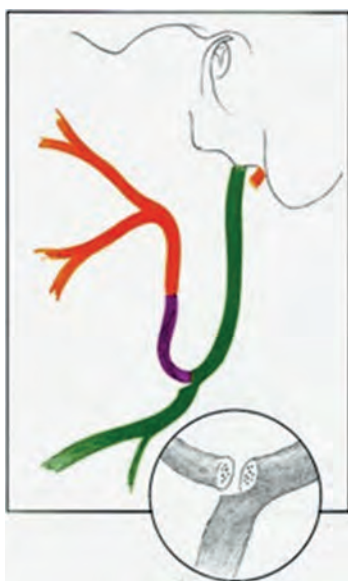


Фигура 1. Анастомоза “край в край”

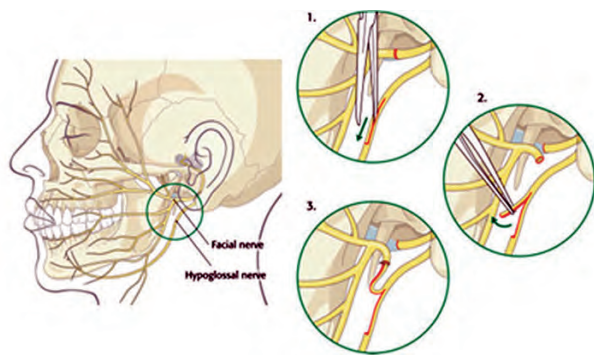
ларна вена. Нервът се проследява дистално, за да се осигури максимална дължина за анастомозата. В случай на анастомоза “край в край” той се срязва дистално, мобилизира и зашива за лицевия нерв (Фиг. 1). Ако се използва т.нар. jump graft, се дисецира в достатъчна дължина и *n. auricularis magnus*, който се свързва дистално с инцизирания в частична дебелина *n. hypoglossus*, а медиално – с лицевия нерв (Фиг. 2).

Друг метод, който цели да се ограничи дисфункцията на езика от използване на подезичния нерв като донор, е т.нар. split hypoglossal nerve graft, при който нервът се разцепва по дължина до осигуряване на необходимата дължина на графта и се анастомозира с лицевия нерв (Фиг. 3). Дисфункцията на езика при тази техника е в пряка зависимост от дължината на разцепения графт.^{8,9}

Когато транспозицията от контралатерален лицев нерв е контраиндицирана, то може да се използва ipsilateral transfer на *n. hypoglossus*, *n. massetericus*, спинален аксесорен нерв, *ansa cervicalis*, *n. laryngeus recurrens* и моторни влакна от *n. phrenicus*, като най-често описван е трансферът на *n. hypoglossus* (Фиг. 4). Трансферът



Фигура 2. Jump graft техника – hypoglossal jump graft (no Sainsbury et al.)



Фигура 3. Split техника на трансфер от *n. hypoglossus* към *n. facialis* (по Gordin et al.).



Фигура 4. Split технику (по Hadlock et al.).

само на 50% от влакната на нерва осигурява добри клинични резултати за мимическата мускулатура (степен II до VI по скалата на House-Brackmann), но с по-малки дисфункционални прояви в моториката на езика и при гълтане.

Заклучение

Основните изводи за хирургично поведение могат да се сумират в няколко направления. Чрез прилагане на модифицирани варианти на радикална шийна дисекция се постига съхраняване на *n. accessorius*. Нерв-субституиращи техники и транспозиции между лицеви и подезични нерви се прилагат

при увреждания или резекции на лицевия нерв. Хипоглосно-фациалните анастомози включват: “край в край” тип анастомози, графтиране (jump graft), разцепен графт от *n. hypoglossus* или унислатерален трансфер на *n. hypoglossus*. При данни за периневрално разпространение се изисква резекция на конкретния нерв до чисти оперативни граници. При запазване на нерва с цел съхранение на функцията му, но със съмнение за периневрална инвазия се прилага адюватно лъчелечение и химиотерапия. При запазена функция на нерва целта е запазване на целостта му, а при данни за периневрално разпространение или инвазия се извършва резекция с последващо графтиране или други субституиращи техники, или лъчелечение и химиотерапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Olsen KD. Tumors and surgery of the parapharyngeal space. *Laryngoscope* 1994; 104 (Suppl 63): 1-28
2. Varoquaux A, Fakhry N, Gabriel S, et al. Retrostyloid parapharyngeal space tumors: a clinician and imaging perspective. *European Journal of Radiology* 2013; 82 (5): 773-782
3. Metgudmath RB, Metgudmath AR, Malur PR, Metgudmath VV, Das AT. Surgical management of parapharyngeal space tumors: Our experience. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery* 2013; 65 (Suppl 1): 64-68
4. Cohen SM, Burkey BB, Netterville JL. Surgical management of parapharyngeal space masses. *Head Neck* 2005; 27 (8): 669-675
5. Betka J, Chovanec M, Klozar J, et al. Transoral and combined transoral- transcervical approach in the surgery of parapharyngeal tumors. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267: 765-772
6. Ferlito, A et al. Neck Dissection: past, present and future? *J Laryngol Otol* 2005; 1: 1-6
7. Prim MP, De Diego JI, Verdaguer JM. Neurological complications following functional neck dissection. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263 (5): 473-476
8. Chan JY, Byrne PJ. Management of facial paralysis in the 21st century. *Facial Plast Surg* 2011; 27 (4): 346-357

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

9. Hammerschlag PE. Facial reanimation with jump interpositional graft hypoglossal facial anastomosis and hypoglossal facial anastomosis: evolution in management of facial paralysis. *Laryngoscope* 1999; 109: 1-23
10. Sainsbury D, Borschel G, Zuker R. Surgical reanimation techniques for facial palsy/paralysis. The Open Access Atlas of Otolaryngology, Head & Neck Operative Surgery by Johan Fagan (Editor), www.entdev.uct.ac.za
11. Gordin E, Lee, TS, Ducic I, et al. Facial Nerve trauma: Evaluation and considerations in management. *Craniomaxillofacial Trauma and Reconstruction* 2015; 8 (1): 1-13

////////////////////////////////////

**ДЕФИНИТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ/ЕДНОВРЕМЕННО
ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ – ИЗБОР НА ПАЦИЕНТИ И
РЕЖИМИ**

////////////////////////////////////

**проф. д-р Татяна Хаджиева, гмн¹
доц. д-р Румен Габровски, гм²
д-р Захари Захариев³**

¹Клиника по лъчелечение, УМБАЛ *Сити Клиник* – София

²Отделение по лъчелечение, КОЦ – Шумен

³Клиника по лъчелечение, УМБАЛ *Царица Йоанна–ИСУЛ* – София

ДЕФИНИТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ/ЕДНОВРЕМЕННО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ – ИЗБОР НА ПАЦИЕНТИ И РЕЖИМИ

*проф. д-р Татяна Хаджиева, дмн¹
доц. д-р Румен Габровски, дм²
д-р Захари Захариев³*

¹Клиника по лъчелечение, УМБАЛ Сити Клиник – София

²Отделение по лъчелечение, КОЦ – Шумен

³Клиника по лъчелечение, УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ – София

ОБЗОР

През последните няколко десетилетия, настъпиха значителни подобрения при лъчелечението (ЛЛ) на злокачествените епителни тумори на глава и шия (ТГШ). Принос за повишената ефикасност на ЛЛ има въвеждането на модулираното по интензитет ЛЛ (МИЛЛ), прилагане на мултимодални образни методи при дефиниране на мишенните обеми и органите в риск, използване на едновременно свърхдозирание в тумора и симултанно прилагане на химиотерапия или таргетна терапия със сенсibiliзиращ ефект. Всички тези иновации доведоха до съхраняване на органи, повишаване на локорегионалния туморен контрол и общата преживяемост с намаляване на дълготрайните странични ефекти на ЛЛ и подобряване на качеството на живот на пациентите.

Увод

През последните няколко десетилетия лъчелечението (ЛЛ) с претърпя бурно развитие с въвеждане на нови високи технологии както при всички тумори, така и при епителни тумори на глава и шия (ТГШ), което доведе до подобряване на лечебните резултати. Едновременно с технологичния прогрес се натрупаха голям обем от знания за молекулярните механизми на взаимодействие между йонизиращите лъчения и

туморните и нормални тъкани, което спомогна за въвеждане на променени режими на фракциониране, едновременна употреба на ЛЛ с химио- или таргетна терапия и избирателно аплициране на лечебната доза максимално в тумора и минимално в околните здрави тъкани, означено с термина dose painting.

Туморите на глава и шия са хетерогенна група неоплазми, простиращи се от устни до долна част на хранопровод. Плос-

ко клетъчният карцином е най-чест хистологичен вариант – 90-95% от случаите. Честотата на ТГШ продължава да расте в световен мащаб с приблизително половин милион случаи годишно.¹ Мултидисциплинарният подход се препоръчва при всички видове ТГШ. Лечебната стратегия се определя от локализацията на първичния тумор, разпространението на болестта и органосъхраняващата цел.² Приблизително при 30-40% от ранните стадии I-II (според AJCC) обикновено се прилага един лечебен метод – ЛЛ или хирургия с подобни резултати. Въпреки, че едномодалният подход се препоръчва за лечение на пациенти в ранен стадий, мултимодалният подход на лечение се препоръчва при приблизително 60% от стадий III и IV³. В тези случаи ЛЛ се комбинира със системното лечение и/или хирургия с цел подобряване на лечебните резултати при неоперабилни или авансирани ТГШ. Оптималната последователност на системно лечение, ЛЛ и хирургия са предмет на дебати в продължение на няколко десетилетия.^{2,3} Много химиотерапевтични средства и таргетни агенти показват активност като самостоятелни агенти или в комбинация с ЛЛ, но понастоящем оценката им в клинични проучвания продължава.⁴⁻⁶

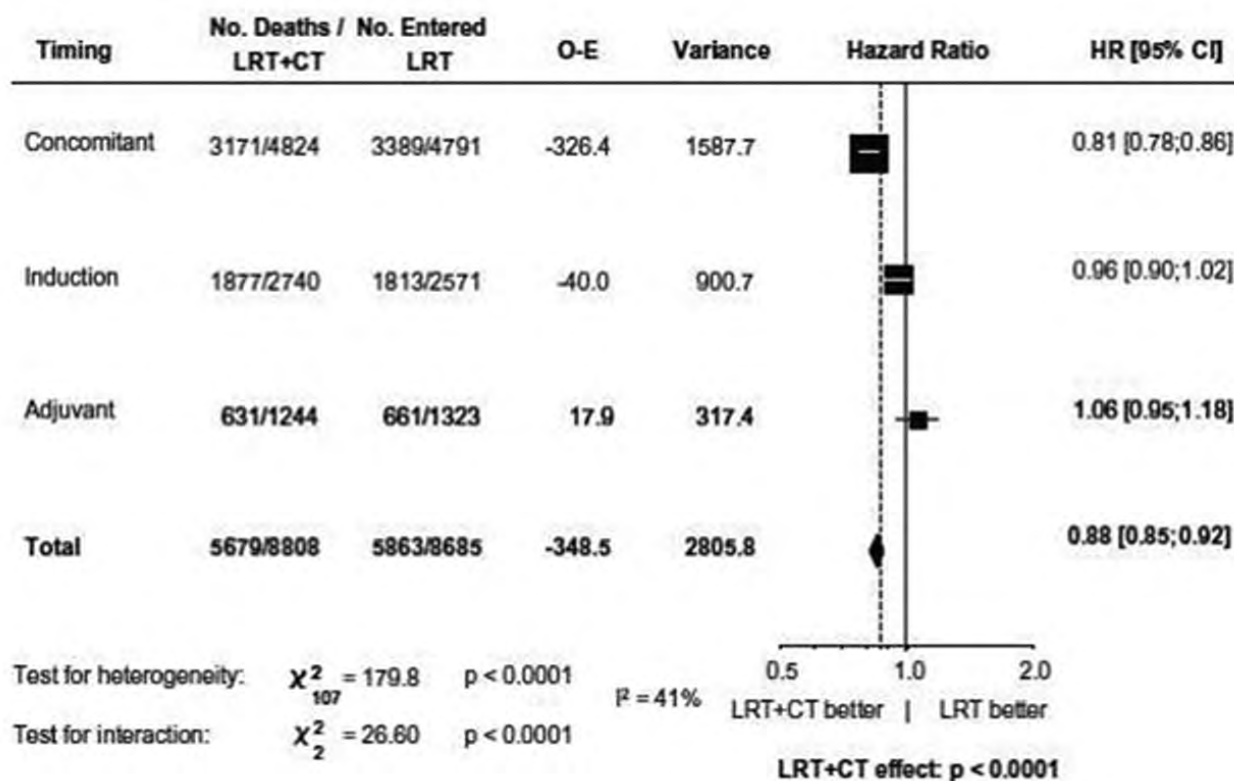
Днес приблизително 75% от пациентите с плоскоклетъчен карцином на глава и шия имат полза от ЛЛ като водещо дефинитивно лечение за първичния тумор или като адювантно лечение след хирургия.⁷ В Дания, например, локорегионалният контрол се е подобрил от 27% преди около 30 години до стойности, приближаващи 80% през 2014 г., и тези стойности се отразяват в подобрене на общата преживяемост.⁸ Като следствие на тези подобрения прогресивна промяна се наблюдава в стратегията на лечение на ТГШ от начална хирургия към органосъхраняващо ЛЛ, особено при малигномии на ларинкс и фаринкс. С удължената

преживяемост е постигнато подобряване на качеството на живот чрез намаляване на дълготрайни странични ефекти на ЛЛ, като ксеростомия или дисфагия.^{9,14}

Биологични механизми на едновременно лъчехимиолечението (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-лъчечувствителни или възпрепятстване на възстановяването на т.нар. сублетални радиационни промени тип *Elkind*; (iii) съвместно биологично действие като реоксигениране на хипоксични клетки в хода на лечението; (iv) влияние върху субклинично туморно дисеминиране. Прилагат се сравнително ниски дози медикаменти, различни от самостоятелно прилаганата химиотерапия (ХТ).¹⁰ Принципът на комбиниране задължава да се избягват сходни токсични ефекти на медикамента и ЛЛ или при поява да са овладяеми.^{10,11} Рангомизирано 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; при доза 70-74 Gy за радикално лечение на ТГШ тази допълнителна доза на самостоятелно ЛЛ до 82-86 Gy е непоносима за здрави тъкани.¹² 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

ДЕФИНИТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ/ЕДНОВРЕМЕННО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ



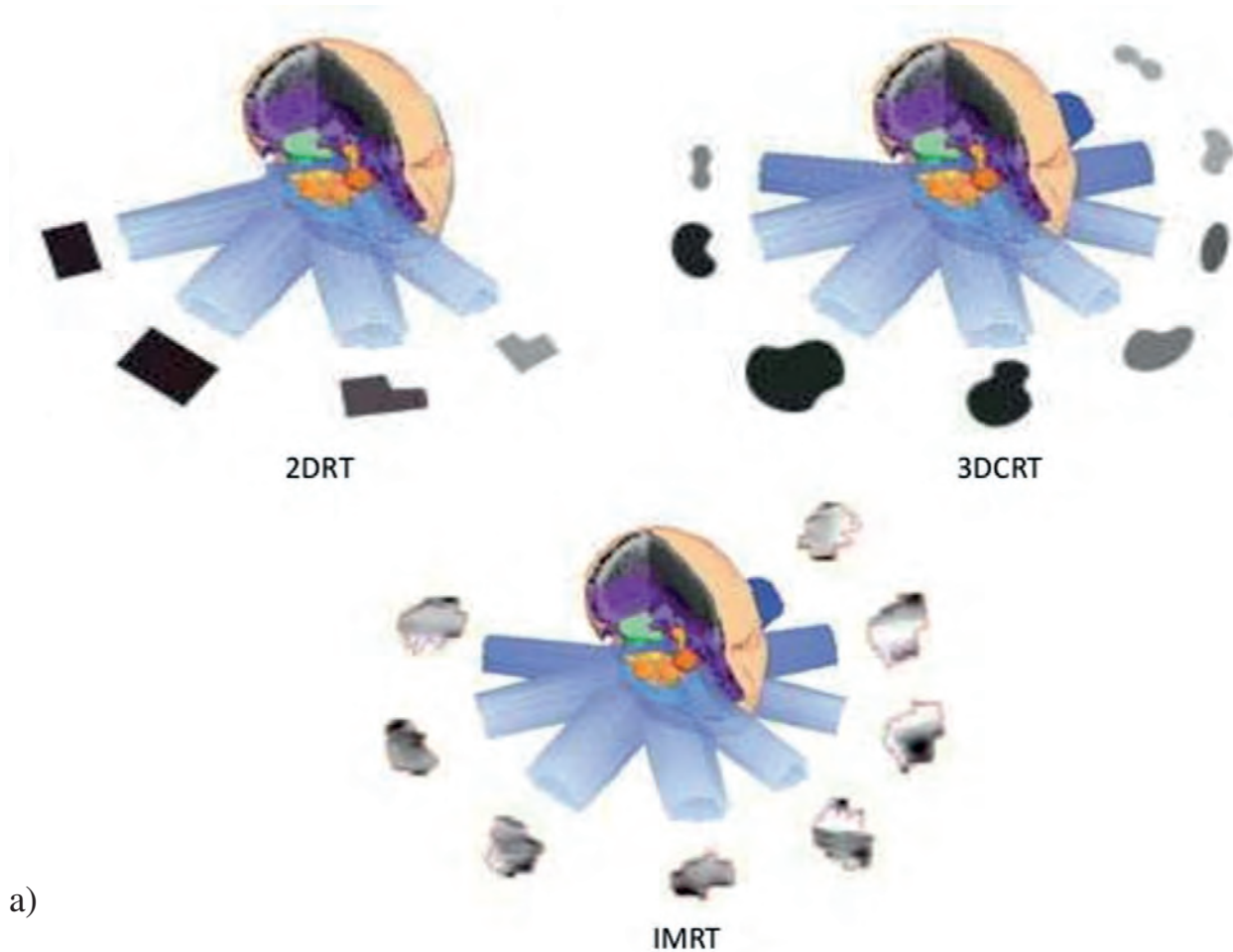
Фигура 1. Forest plot на резултати от мета-анализ от 93 проучвания с над 17000 болни. Показва статистически достоверен най-висок ефект на едновременно ЛХЛ в сравнение с прибавяне на ХТ преди (неоадювантна ХТ) или след (адювантна ХТ) ЛЛ. *Radiother Oncol* 2009; 92 (1): 4-14.

(ОП) ($p < 0.0001$) в сравнение с неоадювантна или адювантна ХТ; от различните използвани медикаменти *cisplatin* показва най-висока ефективност¹³ (Фиг. 1).

Лъчестерапевтични техники

Съвременните методи за ЛЛ включват т.нар. триизмерно конформално ЛЛ (3-ИКЛЛ) и модулирано по интензитет ЛЛ (МИЛЛ) с различни режими на фракционирание. При първата техника облъчваната област се конформира с помощта на многолистнен колиматор, като се включва туморната тъкан и максимално се защитават околните здрави тъкани и органи, като дозото разпределение в тях е хомогенно (еднакво в тумор и здрави тъкани близки до туморната мишена) (Фиг. 2а, б). Техниката МИЛЛ добавя към конформността на облъчване и мо-

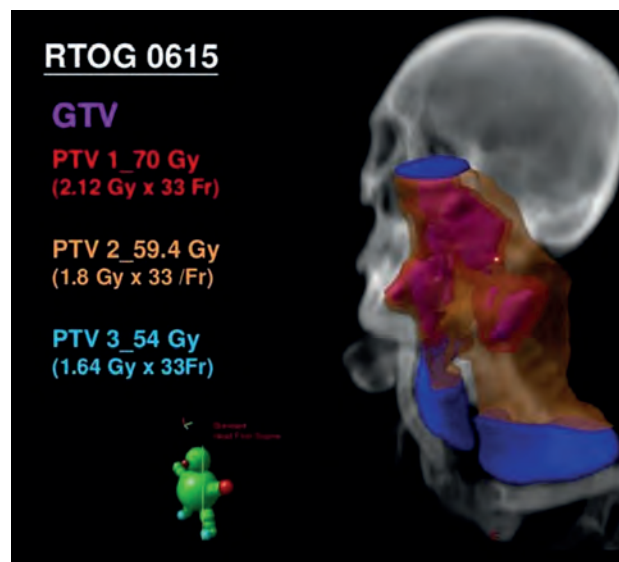
дулиране по интензитет на въздействие във фигурираната зона; основание за това е, че в близост до високите дози за тумор попадат органи и тъкани с нисък лъчев толеранс, за които се допуска висока доза само в ограничен обем; така лечението става още по-ефективно за тумора и по-щадящо за нормалните тъкани и органи.¹⁴⁻¹⁷ При прилагане на ЕЛХЛ се препоръчва МИЛЛ и то включва следните техники на разпределение и фракционирание на дозата: (1) конвенционално фракционирание – доза в тумора 70 Gy с дневни фракции от 1.8-2.0 Gy за 7-8 седмици; недостатък на това фракционирание е дълго облъчване на плоскоклетъчните карциноми, като се наблюдава репопулация на туморни клетки вследствие на туморна редукция, обикновено на четвърта седмица; това явление (част от принципа в лъчелечението на 4 R) компроме-



b)

Фигура 2а, в. Схематично представяне на технологичните постижения в ЛЛ. (а) 2DRT двуизмерно ЛЛ – планиране в една равнина, с възможности за поставяне на правоъгълни блокове или друг вид унифицирани форми. 3DRT триизмерно конформално ЛЛ – представяне на разпределението на дозите в трите измерения заедно с многолистен коаиматор за индивидуално конформирание на лъчевия сноп от всеки изглед към зоната IMRT – допълнителна възможност за промяна в интензивността на облъчване, ако в близост до тумора има нормални тъкани с нисък толеранс; (в) схематично представяне на техника с двуизмерно планиране, триизмерно и модулирано по интензитет планиране.

тира постигнатата клетъчна смърт; за да се избегне репопулация, се прилагат различни схеми на ускоряване на облъчването; (2) едновременно свръхдозирание – различни дози в тумор и негови метастази: 66-74 Gy с 2.12-2.2 Gy дневно за тумора, по-ниски дози в т.нар. области на субклинична болест (с междинен риск 60 Gy и с нисък риск 50 Gy) с 2 Gy и 1.8 дневна фракция; общото лечебно време може да е 6 седмици или да бъде съкратено чрез добавяне на втора лъчева фракция в края на седмицата или в събота^{15, 16}; (3) последователно свръхдозирание – по-високи дози в тумора се реализират след приключване на лечението за зоните на умерен (6 седмици) и нисък риск (5 седмици), като дозата в основния туморен обем допълва с различен план и намален обем, приложен като стандартно фракционирание или като втора фракция в седмицата¹⁷. Съксяването на лечебния период може да се извършва чрез конвенционално фракционирание (2 Gy шест пъти в седмицата или като хиперфракционирание – 2-3 фракции дневно от 1.2-1.5 Gy.¹⁶ Техниката МИЛЛ 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. Този метод не води до по-висока преживяемост, но осигурява значително по-високо качество на живот от конвенционално триизмерно ЛЛ. Препоръчителните дози на фракция в тумор са регламентирани да достигнат 2.12-2.2 Gy (70-74 Gy), в субклиничната болест – 1.8 Gy (60-50 Gy) и в паротидни жлези – 1.0 Gy (до 23- 26 Gy)¹⁴⁻¹⁷ (Фиг. 3). Прилагането на МИЛЛ е доказало своите предимства при тумори на назо-, орофаринкс и параназални синуси като техника, осигуряваща тези високи дози в тумор и запазване на функцията на слюнчени жлези, мандибула, темпорални мозъчни лобове, кохлея и зрителни структури.¹⁴⁻¹⁷ В процес на доказване е приносът на МИЛЛ при останали ТГШ.¹⁷⁻¹⁹



Фигура 3. Dose painting – избирателно аплициране на дозата с различна интензивност в тумор и регионални лимфни басейни с различен риск за субклинично заболяване и в околни здрави тъкани, разположени близо до лъчевата мишена (RTOG 0615 проучване).

Тумори на назофаринкс

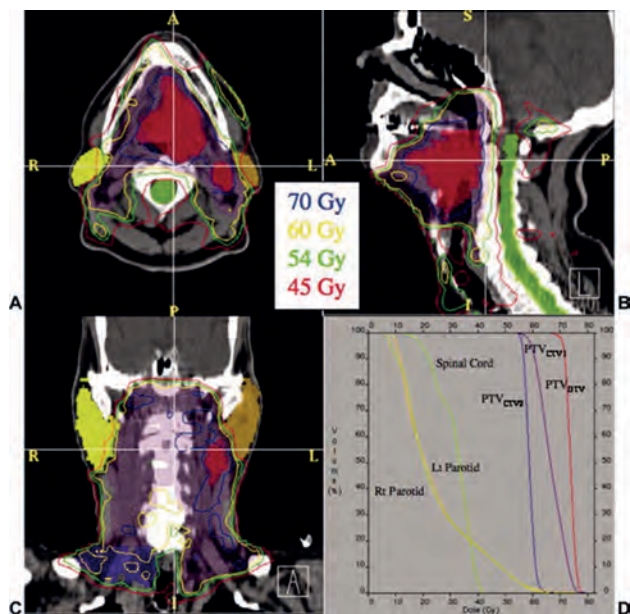
Дефинитивно ЛЛ при карцином на назофаринкс се прилага при T1N0M0 за първичен тумор и елективно ЛЛ – за лимфни вериги; прилага се и в случаи с противопоказания за ЕЛХЛ. Исторически ЛЛ е използвано както самостоятелен метод на лечение с постигнатата петгодишна обща преживяемост (ОП) от 35-50%, като в ранни стадии (I-II) петгодишната преживяемост без болест (ПББ) достига 75-95% с ОП – 70-80%. При авансираните стадии (III-IV) съответно ПББ е ~50%, а ОП – само 10-40%.^{20, 21} Самостоятелното ЛЛ продължава да е стандарт при ранен стадий на назофарингеален карцином T1, докато при авансирани ЛХЛ е с водещо място. В проучване на MDACC се докладват дългосрочни резултати върху голяма популация от пациенти, лекувани само с ЛЛ.²¹ Съществуват няколко големи рандомизирани фаза III проучвания, сравнявайки самостоятелно дефинитивно ЛЛ с ЕЛХЛ.²²⁻²⁵ Всички те показват подобряване на ОП и ПББ в групата с ЕЛХЛ.

Ролята на ЕЛХЛ и при стадий II е прибавена в стандарта за ЛЛ след проучването на *Chen et al.* Върху 230 пациенти с петгодишна ОП – 94.5% срещу 85.8% ($p = 0.007$) и ПББ – 87.9% срещу 77.8% ($p = 0.017$) в полза на ЕЛХЛ.²⁵ Множество институции докладват подобрени клинични резултати след прилагане на МИАЛ за лечение на назофарингеален карцином. Първи резултати с МИАЛ са докладвани още през 2002 г. при 67 пациенти, включително 45 пациенти със стадий III-IV.²⁶ Докладвани са четиригодишни локален и локорегионален контрол и ОП съотв. 97%, 98% и 88%.²⁷ Особено впечатляващи са резултатите за минимална ксеростомия – 66% от пациентите са без ксеростомия. Проучване на RTOG 0225 прилага интегрирано свръхдозирание (буст) с двегодишен локален и локорегионален контрол и ОП съотв. 92.6%, 89.3% и 80.2%.²⁷ При едновременно подобен или подобрен локорегионален туморен контрол в сравнение с конвенционални методи за облъчване МИАЛ води до значително по-ниска честота на късните лъчеви реакции. Само девет пациента (13.5%) са със степен 2 ксеростомия на първа година от началото на МИАЛ, двама пациенти са със степен 3 ксеростомия и никой не е със степен 4.²⁸

Проучвания с *cisplatin* показват тригодишна ОП – 71-89% и ПББ – 54-88%.^{29, 30} Използване на *carboplatin* е възможна опция при пациенти с придружаващи болести, свързани с ототоксичност и нефротоксичност; резултатите са сходни – 89.7% за тригодишна ОП и 72.7% – за тригодишна ПББ.³⁰ Последен мета-анализ на осем проучвания върху 2144 болни доказва, че добавянето на адювантна ХТ след ЕЛХЛ няма полза в сравнение със самостоятелно ЕЛХЛ.³¹ Независимо от това само ESMO² не я препоръчва, докато NCCN¹⁹ я предлага с ниво на препоръчителност 2А при локорегионално авансирал стадий, а самостоятелно ЕЛХЛ – с ниво на препоръчителност 2В.

Тумори на орофаринкс

Дефинитивно ЛЛ на тумори на орофаринкс е метод на избор за T1-2N0-1M0 (стадии I-II и начален III). Като цяло, ЛЛ е водещо при орофарингеални тумори предвид ефективността на ЛЛ и потенциалната функционална загуба при големи хирургични резекции. Методът МИАЛ осигурява локален контрол, подобен на конвенционално ЛЛ, при редуциране на потенциални ранни и късни лъчеви реакции поради съхраняване функцията на паротидни жлези (Фиг. 4). Към днешна дата само едно рандомизирано проучване сравнява хирургично лечение с ЛЛ при първичен орофарингеален плоскоклетъчен карцином (RTOG 73-03)³²; то включва 70 пациента, рандомизирани за дефинитивно ЛЛ, неоадювантно ЛЛ, последвано от операция, или операция, последвана от ЛЛ. Не е установена статистически значима разлика в локален контрол и ОП. Ранните стадии на орофарингеален карцином (T1-T2, N0-N1) могат да бъдат лекувани с ЛЛ или хирургия със следоперативно ЛЛ. Хирургията и ЛЛ постигат еквивалентен локален и регионален контрол.³³ Изборът на лечебен метод е в зависимост от очакваните функционални и козметични резултати, най-подходящото лечение за лимфни възли в риск, както и целите и предпочитанията на пациента. Добре латерализираните тумори, специално на тонзила, могат да бъдат лекувани с ЕЛХЛ с по-благоприятен профил на токсичност. Лъчелечение 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 при хирургия, особено при по-големи серии. При тумори в междинен стадий (голям T2-тумор, неекстензивни T3-тумори, със или без авансирани лимфни метастази) се прилага основно ЛЛ със/без ХТ. След хирургична резекция често се налага прилагане на следоператив-

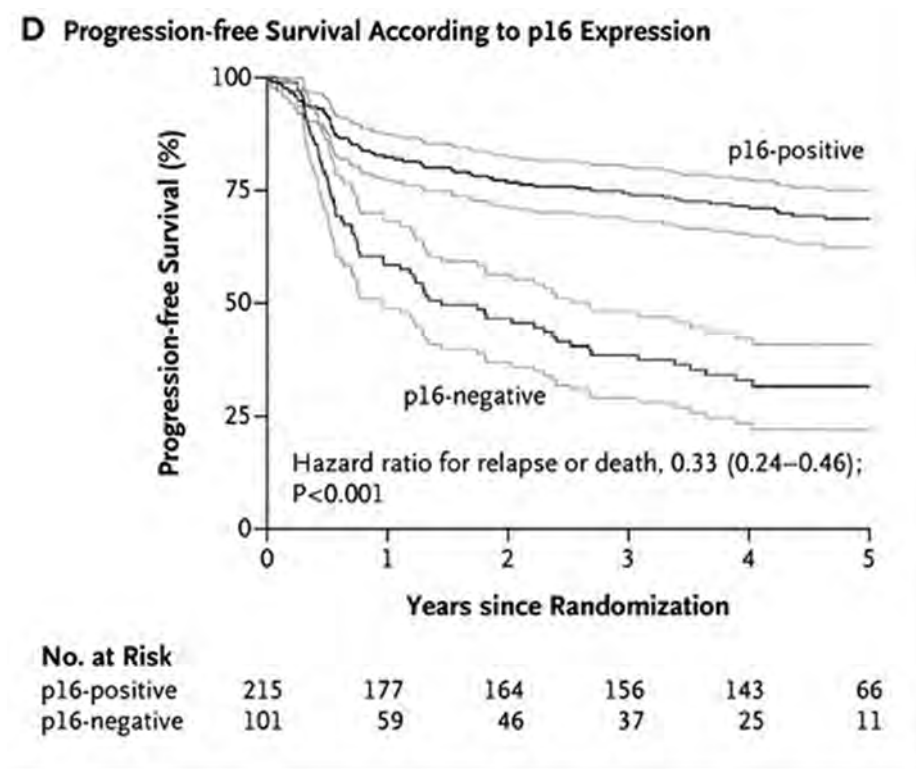
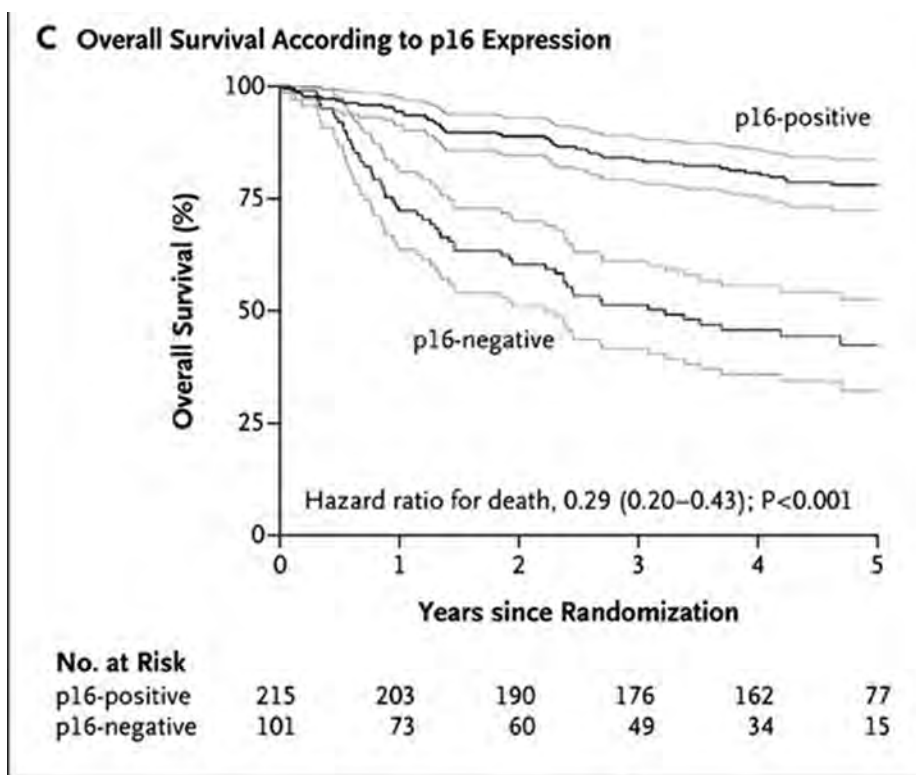


Фигура 4. Модулирано по интензитет ЛЛ за плоскоклетъчен карцином на орофаринкса: с червено, заобиколено от синя изодоза 70 Gy, са показани области с най-високи дози – тумор и метастатичен лимфен възел в ляво; лимфните басейни с умерен риск (близки до метастатичните в ляво) получават дози 60 Gy и нискорисковите лимфни басейни (синьо) получават дози 56 Gy. Графиката в дясно е т.нар. хистограма доза-обем, при която се визуализират с червено области, получаващи 70 Gy, с жълто – двете паротидни жлези, които се пазят и получават средни толерантни дози 23 Gy и между тях – останалите области с умерен и нисък риск за рецидивирание (лични данни).

но ЛЛ при наличие на множество лимфни метастази, 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 авансирани първични тумори (голям, инфилтративен Т3- или Т4-тумор) следва да бъдат лекувани с ЕЛХЛ.^{2, 18, 19, 34}

При T_{всяко} N2-3 с най-висока степен на достоверност и препоръчителност се прилага дефинитивно ЕЛХЛ. Персистенция на първичен тумор и/или неговите шийни метас-

тази се оценява не по-рано от 6-8 седмици, като следва спасителна операция (на тумор и/или шийна дисекция).^{2, 18, 19, 33, 34} Рандомизирано проучване RTOG 0129 доказва ефективността на ЕЛХЛ с *cisplatin* всеки 3 седмици (доза 100 mg/m² в две-три апликации) с обичайни дози – 2.0 Gy за ежедневна фракция до 70 Gy за 7 седмици.³⁵ То сравнява ефективността на конвенционална схема на фракциониране 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.³⁶ След петгодишно проследяване не се установява подобряване на ОП и локорегионален туморен контрол (ЛРТК) в по-интензивно облъчваната група – 70.3% срещу 64.3% ($p = 0.18$) в групата с конвенционално фракциониране. В подгруповия анализ обаче се установява, че HPV-позитивни пациенти имат достоверно по-висока петгодишна ОП в сравнение с HPV-негативни (пушачи и употребяващи алкохол): 82.4% срещу 57.1%; благоприятни резултати за HPV-позитивни пациенти се регистрира и за тригодишна ПББ – 73.7% срещу 43.4% (Фиг. 5a, b).³⁶ Рискът за смърт и рецидив значително се повишава допълнително с 1% за всяка година оттонопушене. Проучването за първи път категорично доказва, че пациенти с орофарингеален карцином имат различна етиопатогенеза, профил на риск и прогноза³⁶; анализът достига до извода, че тези пациенти са по-лъчечувствителни и по-податливи на сенсibiliзация с *cisplatin*, докато тумори при HPV-негативни пациенти се характеризират с по-честа експресия на EGFR и с p53-мутации.³⁶ В ход са проучвания за деинтензификация, опитващи да докажат по-ниско токсична схема, комбинираща неоадювантна ХТ с биолъчелечение.³⁷ За тази цел се търсят клинични, патологични и молекулярни дефиниции, които да уточнят не само схемите за на-



Фигура 5a, b. Сравнителни резултати при карцином на орофаринкс при HPV16-позитивни и HPV16-негативни пациенти. Тригодишна ОП и ПББ при пациенти с HPV16-позитивни – 82.4% и HPV16-негативни (рискови фактори – тютюнопушене и алкохол) – 57.1%; абсолютна полза за HPV16-позитивни – 25% (95% CI, 11-40), а за ПББ – 30% (95% CI, 15 - 45). *N Engl J Med* 2010; 363: 24-35.

малена 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.³⁸

Тумори на хипофаринкс

Този туморен подвид е с най-лоша прогноза сред фарингеалните карциноми поради късна симптоматика при битови навици като тютюнопушене и етилизъм. Самостоятелно дефинитивно ЛЛ на тумори на хипофаринкс е метод на избор за T1N0M0 и избрани T2-тумори, подходящи за органосъхраняващо лечение (стадии I-II). Локалният контрол при T1 варира от 74% до 90%, а при T2 – от 76% до 85%.³⁹ Поради висока склонност за лимфни метастази тези стадии са редки. В сравнение с данни на исторически контроли, приложението на хиперфракционирани режими води до подобрен локален контрол. Така например, анализ на MDACC отчита локален контрол от 86% при хиперфракционирание, сравнено с 63% за конвенционално фракционирание, но в малки серии (35-23 пациенти).⁴⁰ Препоръчва се хиперфракционирание на дозата с две дневни фракции от 1.2 Gy до обща огнищна доза (ООД) 76.8 Gy⁴⁰ или схеми на ускорено ЛЛ чрез едновременно свърхдозирание по схема на DANANCA²⁰. При едновременното свърхдозирание лимфните басейни и първичния тумор получават при ДОД 1.8 Gy ООД от 54 Gy и за свърхдозирание се реализира втора дневна фракция от 1.5 Gy през последните 2.5 седмици, като общата доза е 72 Gy, приложена в 6 седмици.⁴⁰

При пациенти с T1N+ или T2-3N_{всяко} се изисква мултимодално лечение. При случай,

подлежащи на парциална хипофаринготомия с тотална ларингектомия, се обсъжда 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 рискова група; (3) ЕЛХЛ с *cisplatin*. Методът на ЕЛХЛ е алтернатива на ларингектомия с парциална фарингектомия. От четири рандомизирани проучвания⁴¹⁻⁴⁴ три не успяват да докажат предимство на индукционна (неоагловантна) ХТ пред ЛХЛ. Само едно италианско фаза III проучване⁴⁴ показва, че индукционна химиотерапия по схема TRF, 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.³⁸ 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.³⁸

Тумори на ларинкс

T1- и T2-глотисни тумори. Радикално ЛЛ при карцином на глотис се прилага като алтернатива на ендоскопска резекция при карцином *in situ* и инвазивен карцином само в T1-2N0M0.^{10, 18, 19, 34} Лечението на ранния глотисен карцином T1-T2 често се определя от предпочитанията на диагностичиращия оториноларинголог и историческите парадигми на специалността. Ретроспективни публикации върху големи серии от пациенти докладват еквивалентен контрол с ЛЛ и хирургия (хордсектомия или хемиларингектомия). За съжаление, двата лечебни подхода не са проучвани проспективно и сравнително. По тази причина е трудно да

се установи дали малките разлики в нивата на туморен контрол между сериите са реални. Пациентът трябва да бъде запознат с двата метода на лечение и да участва при определяне на лечебната стратегия. Според *Olsen* при нефиксирани аритеноиди не се изисква тотална ларингектомия.⁴⁵ Въпреки че това може би е вярно от техническа гледна точка, много пациенти с карцином на ларинкс са по-възрастни и дългогодишни пушачи и медицински може да не са подходящи за частична операция на ларинкс. Локалният контрол, постигнат с дефинитивно ЛЛ, варира от 85% до 95%, а крайният контрол и този след спасителна хирургия при рецидив е над 95%.⁴⁷ Спасителната хирургия при локален рецидив често изисква тотална ларингектомия, но в някои случаи е възможна хирургия със съхраняване на гласа.⁴⁶ Важен фактор при избор на лечение за всеки отделен пациент е очакваното качество на гласа след терапия. За съжаление, проучвания, сравняващи качеството на гласа след лазерна ексцизия и ЛЛ, дават противоречиви заключения. Мета-анализ върху повече от 7600 пациенти отбелязва тенденция към подобряване на качеството на гласа с ЛЛ в сравнение с трансорална лазерна ексцизия.⁴⁷ Резултатите, постигнати с ЛЛ при Т2 тумори, са по-неблагоприятни (63-78%), сравнено с Т1, като локалният контрол варира от 65% до 80%, а крайният контрол със спасителна хирургия достига около 90%.⁴⁸

Посоките за подобряване на резултатите при ранен карцином на глотис исторически са две. Първоначално са проучени възможностите на хиперфракционираният ЛЛ. Рандомизирано проучване на RTOG сравнява хиперфракционирания режим на облъчване с конвенционално фракционирание при Т2 тумори; хиперфракционираният режим води до 9% подобрене на петгодишния ЛТК.⁴⁹ При невъзможност за прилагане на хиперфракционирания режим по-голяма от

2Gu дневна фракция води до по-добър резултат, сравнено с по-малка дневна фракция. Препоръчва се прилагане и на едновременно буст като при DAHANCA.¹⁶ Второто и по-ново направление е прилагане на по-високи дневни фракции и съкращаване на общото лечебно време, като фактори за постигане на по-висок туморен контрол. Японско рандомизирано проучване докладва за повишен ЛТК с хипофракционирания ЛЛ 56.25-63 Gy с 2.25 Gy на фракция, сравнен с 60-66 Gy при конвенционална 2 Gy дневна фракция.⁵⁰ Някои школи имат съмнения, че по-високи дневни фракции могат по-късно да доведат до по-висока късна токсичност.⁵¹ Отговор дават проучвания, които отхвърлят тези съмнения. Данните им показват, че при Т1N0 петгодишният ЛТК е по-висок – 91% в хипофракциониранията срещу 75% в нормофракциониранията група ($p = 0.02$).⁵² Подобен ефект е регистриран и при Т2N0 – 81% при хипофракциониранията и 80% – при нормофракциониранията. Съхраняването на функциониращ ларинкс е постигнато на пета година в 93% срещу 78%.⁵³ Като извод при хипофракциониранията ускорено ЛЛ при ранен ларингеален карцином се препоръчват следните режими: 51 Gy в 16 фракции, 3.19 Gy дневно (дневна огнищна доза, ДОД); 52.4-55 Gy в 20 фракции с 2.62-2.75 Gy ДОД; 60 Gy в 25 фракции с ДОД 2.4 Gy и 63 Gy в 28 фракции с ДОД 2.25 Gy.^{10, 18, 19, 34}

Т3-глотисен тумор. Повечето серици за дефинитивно ЛЛ при Т3-глотисен тумор са относително малки – от 39 до 141 пациенти. Локалният туморен контрол варира от 44% до 70% с хиперфракционирания ЛЛ.⁵⁴ Стандартен метод на избор е ЕЛХЛ.

Т1- и Т2- селектирани супраглотисни тумори. Самостоятелно перкутанно ЛЛ на карцином на супраглотис се прилага при Т1s и Т1-2N0M0 като алтернатива на ендоскопска резекция, със или без шийна дисекция, или отворени парциални резекции

ДЕФИНИТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ/ЕДНОВРЕМЕННО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ

на супраглотис. Самостоятелно ЛЛ може да се обсъжда и при T3N0-тумори като алтернатива на тотална ларингектомия при пациенти с медицински противопоказания за ЕЛХЛ. Необходимо е лечение да бъде приложено за първичния тумор и за лимфните възли. Почти при една трета от пациентите с ранен и междинен стадий на супраглотисен тумор се отчита шийна лимфаденопатия и при една трета е налице субклинично ангажиране на лимфни възли, установено с лимфна дисекция.⁵⁵ Методите на лечение, съхраняващи говорната функция при ранен и междинен стадий на супраглотисен тумор, са супраглотисна ларингектомия или дефинитивно ЛЛ.^{19, 34, 55} Локалният контрол в повечето хирургични серии варира от 80% до 90%. Водещо усложнение при супраглотисна ларингектомия е аспирацията. Прилагане на неконвенционално фракциониране сочи тенденция към по-нататъшно подобряване на локалния контрол.⁵⁶ В рандомизирани проучвания на DAHANCA с различни режими на фракциониране ползата от прилагане на ускорено лечение при тумори на глава и шия (шеста фракция в седмицата) като цяло е най-забележима в подгрупата с тумори на супраглотис.¹⁶ Установява се, че наличието на лимфаденопатия води до значително влошен локален контрол с докладван петгодишен локален контрол след акселерирано фракциониране от 86% при нодално негативен статус, за разлика от 46% при пациенти с стадий N2-3.^{55, 56}

Локално авансирани тумори на ларинкс (над T2b и/или N+). Рандомизирани проучвания разискват възможност за съхраняване на ларинкса при първични карциноми. Като алтернатива на ларингектомията в стадий над T2b и/или N+ ЕЛХЛ е възможност, доказана в редица отдавнашни рандомизирани проучвания⁵⁷⁻⁶⁰ и фигурира в много ръководства^{18, 19, 43} като стандартно лечение. В документ на ASCO от 2006 г. се пре-

поръчва при всички ларингеални карциноми в стадий T3 да се опитва съхраняваща ларинкса стратегия; стандартна схема е *cisplatin* – 100 mg/m² през 21 дни, комбинирана с ЛЛ – 70 Gy; това води до 65% тригодишна преживяемост.⁶⁰ Тези отдавнашни препоръки се базират на девет рандомизирани проучвания, шест мета-анализа и един вторичен системен анализ на рандомизирани проучвания, в които са включени не само пациенти с ларингеален карцином, но само при тази локализация се отчита най-висок процент на съхраняване на органа (16-29% петгодишна преживяемост със съхранен ларинкс). Проучванията сравняват самостоятелна хирургия, самостоятелно ЛЛ, неоадювантна ХТ и ЕЛХЛ, при което най-високи резултати се постигат от ЕЛХЛ. Петгодишен анализ на проучване Inter Group 9111⁶⁰ показва, че индукционна ХТ няма предимство пред ЕЛХЛ; на десета година резултатите за ЛРК показват еднакъв ефект между индукционна ХТ с последващо ЛЛ и ЕЛХЛ; съхраняването на ларинкс е достоверно по-високо при ЕЛХЛ – 58% срещу 37% ($p = 0.0050$); 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 хранителна сонда. Възможна интерпретация на повишена смъртност при пациенти със съхранен ларинкс е недобра функционалност, водеща до коморбидитет и смърт.⁶¹ Автори, критикуващи интерпретацията на късните резултати⁶¹ 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 ТРФ.⁶² 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.⁶¹ Противопоказание за ЕЛХЛ са тумори в стадий Т4 с инвазия на тироиден хрущял или с обхващане на базата на езика над 1 см. Предварителна трахеостома обикновено е рисков фактор за рецидив или нарушаване на ларингеалната функция.³⁴

Дефинитивна неутронна и протонна терапия при тумори на слюнчени жлези, синуси и устна кухина

При тумори на слюнчени жлези, синуси и устна кухина метод на избор е оперативно лечение, със и без следоперативно ЛЛ или ЛХЛ. Тази тема е извън съдържанието на настоящата статия. Изключения правят само тумор на устни и T1N0M0 на меко небце.

Поради незадоволителни резултати при тези тумори не се препоръчва дефинитивно или ЛХЛ с фотонни. Единственото рандомизирано проучване, сравняващо неутронно ЛЛ с конвенционално фотонно ЛЛ, е проведено от RTOG при локално авансирани неоперабилни първични и рецидивиращи тумори на слюнчени жлези.⁶³ Изследването е прекратено преждевременно по етични съображения, защото междинният анализ на втора година върху 25 пациенти показва значително по-добър локален контрол с неутрони в сравнение с фотонни (67 спрямо 17%, $p < 0.005$) и тенденция към подобрена преживяемост (62 спрямо 25%, $p = 0.1$). Локален контрол от 67% е в синхрон с резултати на единични институции за лечение на инооперабилни малигноми на слюнчени жлези и синуси с неутрони и протони.^{63, 64} Първоначално е отчетена средна преживяемост от 2.97 години с неутрони в сравнение с 1.23 години с фотонни. При по-продължително проследяване кривите на ОП 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, ограничава широкото приложение на бързите неутрони.

Много авансирани тумори на глава и шия

В тази категория ръководството на NCCN 2014 прави голяма промяна в стратегията, включвайки четири категории.¹⁹

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*.^{19, 34} Възможни опции е добавяне на *carboplatin* или *5-FU* или *cetuximab*.^{6, 60} Бордът на NCCN не поддържа прилагане на неoadjuвантно лечение (режим TPF) с последващо ЛЛ или ЕЛХЛ при болни PS 0-1 и го класифицира в ниска категория на препоръчителност.¹⁹ При пациенти с PS 2-3 се препоръчва *carboplatin* в ЕЛХЛ.⁶⁰

Новодиагностицирани нерезектабилни шийни лимфни метастази. При невъзможност за операция и ако няма предшестващо ЛЛ, препоръчва се ЕЛХЛ при пациенти с добър PS. При болни, неподлежащи на лечение по радикална програма, се препоръчват палиативни методи като при метастази; желателно е участие в клинични проучвания.^{18, 19, 34}

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.^{10, 18, 19, 34}

Лъчелечение при шийни метастази от неизвестна първична локализация

Световните школи извършват само режеща биопсия на шийни лимфни възли, последвана от алгоритъм с изследвания за установяване на първичния тумор, за разлика от българската практика, при която в най-раз-

ДЕФИНИТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ/ЕДНОВРЕМЕННО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ

лични институции, вкл. и коремна хирургия, се извършва екстирпация на шийни лимфни възли, без да се прави опит за предварително изясняване на първичния тумор (клиничен опит на авторите). Според престижни ръководства тази болест е с висок процент на лечимост и с постигане на минимално възможна токсичност.^{10, 18, 19, 34} Въпреки това, липсва консенсус за поведение. Проблемът е в насочеността за диагностициране на първичен тумор (ПТ) (Табл. 1). Вероятността за поява на ПТ е около 3% на година, което е еднозначно с честота на втори тумор в областта на глава и шия, бели гробове и хранопровод; това налага стратегия за локарегионален контрол. Хистологичният тип (след режеща биопсия и имунохистохимия, ИХХ) и мястото на лимфни метастази открива плоскоклетъчен карцином. Съществуват големи противоречия в поведението за диагноза на първичния тумор; водещ метод за доказване е панендоскопия с биопсия; за съжаление, тя не се прилага в България, въпреки че се цитира във всички световни стандарти.

Английско ръководство³⁴ препоръчва при N1 с образни данни за екстракапсулно разпространение и/или N2 и N3 дефинитивно ЛХЛ с последваща шийна дисекция при пациенти, неполучили контрол, дефиниран чрез нови образни изследвания. Обемът на прилаганото ЛЛ е изключително диску-

табилен – цяла шия или едностранно и/или цяла мукоза, което е свързано с висока токсичност и еднакви резултати с дисекция.³⁴ Проучванията (САЩ, Канада, Китай)⁶⁶⁻⁶⁸ са ретроспективни, върху малък брой болни и включват дефинитивно или следоперативно ЛЛ. Те показват, че няма съгласие за обеми-те подлежащи на облъчване; една от опциите е обхващане на половината част на шия – тактика с ниска токсичност и постигане на ЛРК.

Облъчване на цяла шия с цяла мукоза цели да елиминира първичния субклиничен тумор и евентуални субклинични други шийни метастази. Липсват рандомизирани проучвания, подкрепящи тотално облъчване на мукоза (фарингеална ос). В ерата на МИЛЛ съществуват центрове, които го препоръчват, но изследванията⁶⁶⁻⁶⁸ 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 85-88% двегодишен ЛРК и 74-85% ОП. 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.⁶⁶ В изследване на Dana-Farber Cancer са приложени дози до 70 Gy на шия и средна доза на мукоза – 60 Gy, като показват

Таблица 1. Вероятна локализация на първичен тумор при шийни метастази на нива от 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

двугодишен ЛРК – 92% и ОП – 100%.⁶⁸ 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.⁶⁹ 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.⁷⁰ Практически всички ретроспективни серии в тази област завършват с извод за рандомизирани проспективни проучвания, които са трудно осъществими при ниската честота на болестта. Мултимодалният подход постига повишаване на РТК, без да повлиява ОП, а три- и петгодишната ПББ са в рамките на 40-60% с ОП – 10-25%.⁶⁶⁻⁷⁰

Заклучение

Клиничните проучвания върху неконвекционални режими на фракциониране, както и различни комбинации от ЛЛ с ХТ генерират категорични данни, довели до промени в стандарта на лечение при междуни и локално авансирани стади на карцином на назофаринкс, орофаринкс, хипофаринкс и ларинкс. Прилагане на ЕЛХЛ като органосъхраняваща стратегия е с висока степен на доказателственост и препоръчителност при карцином на назо-орофаринкс, ларинкс и с по-ниски резултати при този на хипофаринкс. Концепцията за комбиниране на ЛЛ с таргетна терапия е валидирана и първото поколение на такава терапия (ЛЛ плюс *cetuximab*) се превърна във възможност за рутинната практика. Увеличава се експертизата в прилагането на МИЛЛ за лечение на някои подгрупи от пациенти и в качествения контрол и се оценяват индикациите

за прилагане на МИЛЛ и стойността от прилагането му при мултимодално лечение.

Бързите темпове на новите открития и разнообразните направления за проучване правят дефиницията *стандартна терапия* за различни подгрупи пациентите все по-сложна. Когато няколко възможни метода на лечение водят до подобен локорегионален туморен контрол, други фактори трябва да бъдат взети под внимание при избора на най-добро лечение за всеки отделен пациент. Тези фактори включват козметични и функционални резултати, ранна и дългосрочна токсичност (т.е. качество на живот), използване на ресурси (т.е. разходи), лекарска експертиза и удобство на пациента.

Изводи за доказателственост и препоръчителност. Категория А. При карцином на назофаринкс в стадий II-IVb се препоръчва едновременно лъчехимиолечение с *cisplatin* като “златен стандарт”. При карцином на орофаринкс в стадий T_{всяко} N2-3M0 се препоръчва едновременно лъчехимиолечение с *cisplatin* 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_{всяко} се препоръчва едновременно лъчехимиолечение с *cisplatin* до 100 mg/m² трикратно през 21 дни в хода на облъчване (до 3 апликации). Дефинитивно перкутанно лъчелечение се препоръчва при T1-2 на глотис и T1-карциноми на супраглотис. При карцином на ларинкс в стадий на T3N+M0 (с изключение на T4-тумор с инвазия на тироиден хрущял или предварителна трахеостома като относителни контраиндикации) се препоръчва едновременно лъчехимиолечение с *cisplatin* 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 перформанс статус се обсъжда възможност за

ДЕФИНИТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ/ЕДНОВРЕМЕННО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ

едновременно лъчехимиолечение с *cisplatin* с радикална цел. При лош пърформанс статус (PS ECOG 2) може да се обсъжда комбинация с *carboplatin* или *5-fluorouracil*, или *cetuximab*.

Категория В. Дефинитивно перкутанно лъчелечение се препоръчва при карциноми на назофаринкс (T1N0M0) и се обсъжда при стадий T1-2N0M0 на карцином на орофаринкс и хипофаринкс. Модулирано по интензитет лъчелечение следва да се прилага като по-добър метод при карцином на назофаринкс. Все още не е доказано предимството на модулирано по интензитет лъчелечение пред 3D-конформално лъчелечение при дефинитивно лъчелечение на карциноми на орофаринкс, хипофаринкс, супраглотис, глотис. За дефинитивно едновременно лъчехимиолечение при тумори на глава и шия със сигнификантна коморбидност се обсъжда приложение на *carboplatin*, като алтернатива на *cisplatin*, за избягване на ото- и нефротоксичност. Добавянето на консолидираща химиотерапия след дефинитивно едновременно лъчехимиолечение се обсъжда при избрани пациенти.

Категория С. При всички пациенти, когато ЛЛ включва зъби, преди лъчелечение се препоръчва предварително изследване на гентален статус и саниране. При HPV-позитивни пациенти с карцином на орофаринкс може да се обсъжда намаление на интензивността на лечебните схеми – индукционна химиотерапия, последвана от биолъчелечение (*cetuximab*). 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, непод-

лежащи 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.

Категория D. При иноперабилни авансирани тумори на етмоидални и максиларни синуси може да се обсъжда едновременно лъчехимиолечение като предоперативен подход преди евентуално хирургично лечение. При шийни метастази от тумор с неуточнена първична локализация (N1 с образни данни за екстракапсулно разпространение, N2 и N3) се препоръчва дефинитивно едновременно лъчехимиолечение, а при пациенти без постигнат контрол се препоръчва спасителна шийна дисекция. При шийни метастази от тумор с неуточнена първична локализация няма консенсус по въпроса за лъчелечебните обеми. Обсъжда се дали облъчваният обем да включва цяла шия или едностранно шия и/или цяла мукоза с дози 60-70 Gy за видим тумор и 50-60 Gy – за субклинична болест. При много авансирани карциноми на глава и шия с добър пърформанс статус може да се обсъжда дефинитивно лъчелечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55 (2): 74-108
2. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, 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 (5): v184-v186
3. Pfister DG, Ang KK, Brizel DM. Head and neck cancers, version 2.2013. Featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11 (8): 917-923

4. Schmitz S, Ang KK, Vermorken J, et al. Targeted therapies for squamous cell carcinoma of the head and neck: current knowledge and future directions. *Cancer Treat Rev* 2014; 40 (3): 390-404
5. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359 (11): 1116-1127
6. Bonner JA, Harari PM, 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 (1): 21-28
7. Barton MB, Jacob S, Shafiq J, et al. Estimating the demand for radiotherapy from the evidence: A review of changes from 2003 to 2012. *Radiother Oncol* 2014; 112: 140-144
8. Overgaard J. Improving radiotherapy of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) through a continuous process of biological based clinical trials: A 30 year experience from the Danish head and neck group. *JAMA* 2014; 140 (Suppl): S397
9. O'Sullivan B, Rumble RB, Warde P. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; 24: 474-487
10. 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
11. Roland NJ, Paleri V (eds). Head and Neck Cancer: Multidisciplinary Management Guidelines. 4th edition. London: ENT UK; 2011
12. 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
13. 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
14. Nutting CM, Morden JP, et al. PARSPORT trial management group. Parotid sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer 9parsport):a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 127-136
15. 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
16. 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
17. 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
18. American College of Radiology Guidelines: Quality-Safety/Standards-Guidelines/Practice-Guidelines-by-Modality/Radiation-Oncology. Available at: www.acr.org
19. NCCN 2014. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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

26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: Surgery, radiation therapy, or both. *Cancer* 2002; 94: 2967-2980
34. 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/
35. 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
36. 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
37. A. Psyrri, T. Rampias, J. B. Vermorken. The current and future impact of human papillomavirus on treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2014; doi:10.1093/annonc/mdu265
38. 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
39. 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
40. 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
41. 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
42. 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
43. 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)
44. 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

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. Higgins et al. Treatment of Early-Stage Glottic Cancer: Meta-analysis Comparison of Laser Excision versus Radiotherapy. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery* 2009; 38 (6): 603-612
48. 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: 1387-139449.
49. 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
50. Yamazaki, H., K. Nishiyama, E. Tanaka, et al. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64 (1): 7782
51. Chera BS, RJ Amdur, CG Morris, et al. Carotid sparing intensity modulated radiotherapy for earlystage squamous cell carcinoma of the true vocal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77 (5): 1380-1385
52. Gupta, SA, CR Wratten, JJ Ludbrook, et al. Hypofractionated versus standard fractionation radiotherapy in early glottic cancer: A retrospective review. *Asia Pacific Journal of Clinical Oncology* 2008; 4 (4): 239-243
53. Short S, H Krawitz, A Macann, et al. T1/T2 glottic carcinoma: a comparison of two fractionation schedul. *Austral Radiol* 2006; 50 (2): 152-157
54. Jackson SM, Hay JH, Flores AD. Local control of T3N0 glottic carcinoma by 6 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
55. 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
56. 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
57. 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
58. Lefebvre JL. Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. *Lancet Oncol* 2006; 7: 747-755
59. 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
60. 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
- 60b. american society of clinical oncology. clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *JCO* 2006; 3693-3704
61. Vokes EE. Competing roads to larynx preservation. *JCO* 2013; 31: 7833-835
62. Lefebvre J, Pointreau P, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: The TREMPLEIN Randomized Phase II Study. *JCO* 2013; 31 (7): 853-859
63. 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
64. Wang CC, Goodman M. Photon irradiation of unresectable carcinomas of salivary glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 569-576
65. Claus F, De Gersem 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
66. 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

ДЕФИНИТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ/ЕДНОВРЕМЕННО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ

67. 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
68. 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
69. 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.
70. 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

////////////////////////////////////
**ДЕФИНИТИВНА БРАХИТЕРАПИЯ ПРИ КАРЦИНОМ
НА УСТНИ И УСТНА КУХИНА**
////////////////////////////////////

г-р Захари Захариев

Клиника по лъчелечение, УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ – София

ДЕФИНИТИВНА БРАХИТЕРАПИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА УСТНИ И УСТНА КУХИНА

д-р Захари Захариев

Клиника по лъчелечение, УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ – София

ОБЗОР

Както първичният, така и рецидивният плоскоклетъчен карцином на устни и устна кухина са класически индикации за брахитерапия (БТ). Високата степен на контрол на тумора при ограничена морбидност може да бъде постигната с БТ чрез добър подбор на пациенти, безупречно имплантиране на източник и прецизно планиране на лечението. Не са провеждани рандомизирани проучвания и има само оскъдни доказателства в литературата за практическите клинични препоръки за БТ на карциноми на устна и устна кухина. Европейската работна група за лечение с БТ на карциноми на глава и шия (Groupes Europeen de Curiotherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO)) формулира следните консенсусни препоръки за нискодозова, пулсова и високкодозна БТ. Използването на БТ в комбинация с перкутанно лъчелечение (ЛЛ) и/или хирургия също е включено, както и използване на БТ при предварително облъчени пациенти. Като се има предвид оскъдността на данните в литературата, тези препоръки се основават предимно на клиничен опит на членовете на работната група в продължение на няколко десетилетия, както и на съответни публикации.

Увод

Опитът, натрупан в продължение на няколко десетилетия при лечение на тумори на глава и шия (ТГШ) с лъчелечение (ЛЛ) показва, че за постигане на локален контрол е необходима висока доза в тумора. Само с перкутанно ЛЛ е трудно да се осигурят ниски лъчеви дози в критичните 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 кратка продължителност на лечението.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 сравнително 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 ниско-

дозова 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 с хирургия и като локален буст в комбинация с перкутанно ЛЛ. Последни ретроспективни анализи показват, че това е ефективен метод за лечение при ТГШ. Видовете нискодозова БТ трябва да се оптимизират, за да се подобри лечението и страничните реакции при пациентите. Пред нискодозова БТ сега се изправя предизвикателството на високкодозовата и пулсовата БТ.³ Технологията на високкодозовата и пулсовата БТ има предимство, че оптимизира разпределението на дозата като променя продължителността на излъчване.¹ Предварителни резултати, получени с тези два последни метода, вече могат да бъдат обсъждани при лечение на пациенти с ТГШ.³

На основа на клиничния си опит членовете на GEC-ESTRO са формулирали препоръки за нискодозова, високкодозова и пулсова БТ при новодиагностицирани или рецидивни ТГШ. Поради липса на рандомизирани проучвания тези общи и специфични за гадена локализация препоръки са установени чрез консенсус. В него се обсъждат само плоскоклетъчни карциноми, които са и най-чести (над 95%). Самостоятелна БТ не се индикира за други видове тумори като аденокарциноми, лимфоми, меланоми и саркоми (с изключение на рабдомиосаркоми, които могат да са добра индикация за БТ).

Общи аспекти на брахитерапия

Селекция на пациенти, преглед преди лечение и грижа за пациента. Интерстициалната БТ може да се използва самостоятелно или в комбинация с перкутанно ЛЛ и/или хирургия. При дефинитивна БТ радиоактивните източници могат да се имплан-

тират само в добре отграничени тумори.¹ В комбинация с хирургия (интра- или предоперативна) 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 козметичния 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 шия, както и обстоен физикален преглед с рентген на гръден кош преди да започне самото 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 езофагеален преглед с четкова цитология и биопсии на всяка лезия.

Компютър-томографията (КТ) и магнитнорезонансната томография (МРТ) имат своята основна роля при стадиране на тези пациенти. С помощта на КТ се виждат както меки тъкани, така и кости, и това е по-чувствителен метод от МРТ за оценка на лимфни възли. По правило МРТ е по-чувствителен за откриване на мускулна инвазия поради по-добър контраст тумор/мускул. Също така МРТ е по-чувствителен от КТ при откриване на инвазия на медуларна област на мандибула и разпространение на тумора по долен алвеоларен нерв. От друга страна, 3D-делинеацията на GTV е поинформативна с МРТ. Позитронномисионната 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, подлежащ на лечение, не е достъпен или ако туморните граници са лошо дефинирани (дозовото разпределение е нехомогенно, а разместването на радиоактив-

ните източници с няколко милиметра създава непланирани горещи или студени точки, така че перфектната геометрия е задължителна) или ако туморът опира в кост или е навлязъл в кост.

Устната хигиена и денталният статус винаги трябва да се оценяват. Мандибуларните панорамни рентгенови графии са необходими за информацията относно височина и структура на челюст, както и за данни относно костна деструкция. При планиране на ЛЛ устният хирург сменя пълнен 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 използва 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 челюстта и да се избегне остеорадионекроза. Тази екранираща система е направена от 2 mm дебел оловен екран в пластмасова защитна обвивка. Всеки пациент има свой оловен екран, пригоден към неговата анатомия и туморния обем, където ще се имплантира източника. Всъщност за всеки пациент се правят по две дентални екраниращи системи. Първата е от олово, а втората – само от акрилна смола. Екраниращата система от акрилна смола се използва за рентгенов контрол по време на имплантираща процедура с цел да се провери дали има разместване на тръбата и за геометрия, за да бъдат възпроизведени идентични условия, както и по време на лечение. Пациентът слага оловния екран по време на облъчването, за да предпази зъби, венци и челюст; така 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 перкутанно ЛЛ или неoadjuвантна химиотерапия (ХТ) се комбинира с БТ, първоначалният GTV винаги трябва да бъде взет под внимание, независимо от това колко ще бъде редуциран туморът в последствие. 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 туморен обем (GTV). Дефиницията на GTV е обемът на първичния тумор, определен от клиничен преглед и образна диагностика. Клиничният мишен обем (CTV) включва GTV с осигурителна зона, която взема под внимание възможно микроскопично разпространение, което зависи от разположението на тумора, но никога не трябва да е по-малко от 5 mm и в повечето случаи е 0.5-1 cm. Планираният мишен обем (PTV) не се различава от CTV при „съвършен“ имплант. Третираният обем се обхваща от минималната изгода, която в най-добрия вариант обхваща CTV. Маркери, поставени на повърхността на кожата при планиране с КТ/МРТ, могат да помогнат в идентифицирането и изчисляването на дозата.

Техника на имплантиране. Източниците за БТ трябва винаги да се имплантират в операционна, в която има възможност за анестезия с подходящо осветление, както и оборудване за овладяване на силно кървене. Въпреки че артериалните кръвоизливи са рядкост, за тях трябва да има подготовка. Ето защо винаги трябва да присъстват две компетентни лица. Техниката на БТ трябва да се основава на класическата система за интерстициална БТ (като системите в Париж, Манчестер или Ню Йорк), 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. Обща доза, мощност на дозата, доза за фракция и цялостно време за лечение са важни фактори. Препоръки се дават според локализацията на тумора. Като цяло, при нискодозова БТ прилагането на висока обща доза се препоръчва за осигуряването на локален контрол и за поддържане на мощност на доза между 0.3 и 0.6 Gy/h, за да се сведат до минимум късните странични ефекти.^{7, 8} При вискодозова 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 нискодозова БТ и технологичните предимства на вискодозова БТ. Извършването ѝ в режим за 24 часа (пулсова доза 0.3-0.7 Gy/h) гарантира, че пулсовата БТ води до висок локален контрол и ниска токсичност спрямо конвенционална нискодозова БТ при условие, че се прилагат същите основни правила като обща доза и време.^{4, 5, 7} Използването на линейно-квадратен модел се препоръчва за калкулиране на фракциониранието с алфа/бета стойност – 10 Gy и полувреме за корекция от 1.5 часа.¹²

Оптималното отношение *време-доза* за пулсова БТ остава спорно. Някои препоръчват същата обща доза като използваната при нискодозовата БТ, приложена в същото общо време във фракция на всеки час или 24 часа в денонощието. Други са изчислили, че лечението може да бъде безопасно, ако е приложено в по-малък брой по-големи по размер фракции през 3 часа, със или без почивка през нощта.^{9, 11}

Планиране и отчитане на лечението. Разпределението на дозата се изчислява от система за планиране на лечението (Treatment Planning System), въз основа на об-

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

Трябва да се конкретизира методът на оптимизация. Трябва да бъдат документирани качествени параметри, съотношение на неравномерно разпределение на дозата, индекс на хомогенности и индекс на равномерно разпределение на дозата, заедно със следните параметри: (1) препоръки за докладване на интерстициална терапия според доклад 58 на ICRU; (2) описание на клинични условия, включително PTV и CTV; (3) описание на техниката (прилагането следва ли някаква система); (4) спецификация на източника, включително RAKE (Reference Air Kerma Rate) и TRAK (Total Reference Air Kerma); (5) пълно описание на съотношението време-доза; (6) описание на лечението; (7) средна доза, минимална доза, обеми с индекс на хомогенност и техните размери, включително PTV, CTV, обеми с висока и ниска доза, референтен обем, облъчен обем; (8) покритие и конформност, ако е възможно; (9) изложени на риск органи.

Контролиране на лечението и махане на катетъра. По време на БТ е задължително да се следи пациента, за да се открият потенциални размествания на радиоактивни източници или катетри. Дават се съответно аналгетици и противовъзпалителни. Много важни са течностите за изплакване на устата и храненето през назогострална сонда или гастростома (ако е необходимо). Може да се наложи използване на антибиотици. Пациентът трябва да бъде научен да разпознава възпалителни реакции, които ви-

ДЕФИНИТИВНА БРАХИТЕРАПИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА УСТНИ И УСТНА КУХИНА

наги се появяват след отстраняване на имплантите и започват около 7 дни по-късно, нараствайки до трета седмица, като след това намаляват и накрая изчезват до шеста седмица. Рискът от вторична инфекция е нисък по време на интерстициалното лечение, но е необходимо да се потвърди позицията на апликатора при облъчването.

Премахването на катетрите става в операционна зала, където третирането на кръвоизливи и предпазването на дихателни пътища може да бъде постигнато по-ефективно. Препоръчва се венозен път и присъствие на двама души. При хеморагия на тискането с две ръце в продължение на 10 минути обикновено е достатъчно, за да спре артериалното кървене.

Брахитерапия при карцином на устни

Тумори < 5 cm може да бъдат лекувани само с брахитерапия (Таб. 2). По-големи тумори може да се третират в комбинация между перкутанно ЛЛ и буст с БТ. Тумори,

навлезли в кост, трябва да се лекуват хирургично, ако това е възможно.

Техниката с твърда игла и темплейт предлага най-добри геометрични условия за импланта и силно се препоръчва при високодозова БТ. Тумори, засягащи горна устна и комисура, могат да се лекуват по-добре с техника на пластмасови тръби. Защитно устройство е задължително за челюст и горна устна. По правило СТV 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 лечението за карцином на устни е малък, а липсата на проучвания с дългосрочни резултати затруднява определянето на стратегия за обща доза и оптимална програма на фракциониране.¹⁴

Проста клиновидна ексцизия е показана при повърхностни ограничени тумори (около < 5 mm). Когато не може да бъде постигната хирургична ексцизия с първично затваряне и негативни граници, дефинитив-

Таблица 2. Плоскоклетъчен карцином на устна кухина и орофаринкс: резюме на методите и резултатите по локализация.

Анатомично място	Селекция на пациенти	Техника	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	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 40-45 Gy 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 език: LR: T1-2 80-90% T3-4 65-80%, N 25%, Faucial arch: LR: T1-2: над 90%. T3: 67%. N: 20%

Съкращения: RN – твърди игли, PT – пластмасови тръби, LC – локален контрол, N – процент на некрози, ERT – перкутанно лъчелечение.

ната БТ е отличен избор. Брахирапията предлага по-добри функционални и козметични резултати в сравнение с хирургия или самостоятелно перкутанно ЛЛ. Преглед на наличната литература показва, че локалните петгодишен контрол е 90-95% при нискодозова БТ с *iridium-192*.¹⁵ Около 80% от локалните рецидиви след БТ 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.

Брахирапия при карцином 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 букоалвеоларния сулкус или интермаксиларната комисура.

Техниката с пластмасова тръба на една или две равнини е най-подходяща. Обхващането на заден контур на тумора е задължително при медиални и задни тумори, за да покрие достатъчно лигавицата на устата в зоната на интермаксиларната комисура.¹⁶ Оловният екран може да се използва за защита на челюст и горна максила.

По правило STV включва GTV с осигурителна 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). Преглед на наличната литература показва проценти на локален контрол – 80-90% само за нискодозова БТ с *iridium-192*.^{1, 17}

Усложнения от *степен 3* (предимно мекотъканна некроза) се наблюдават при по-малко от 10% от пациентите.

Рядко се засягат лимфни възли. Както и при карцином на устни, елективната шийна дисекция трябва да бъде обсъдена при N0 локално авансирани тумори.

Брахирапия при карцином на подвижна част на уста

Самостоятелна БТ се препоръчва за T1N0- и T2N0-тумори, по-малки от 4 cm. За тумори > 3-4 cm или N1 БТ може да се приложи като буст след 40-45 Gy перкутанно ЛЛ на шия и устна кухина. В този случай често се предпочита хирургия. 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.

Техника с пластмасова тръба е най-често използвана. Техника с насочващ канал може да се прилага за най-малки тумори, особено при по-стари пациенти, защото процедурата може да се направи с местна анестезия. Оловени протектор е задължителен. По правило STV включва GTV с 5 mm граница на безопасност. Препоръчвана доза (ниска/пулсова) е 65-75 Gy за лечение с 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. Препоръчителна мощност на дозата/пулсова доза е 03-07 Gy/h/24 h. Резултатите от високкодозова БТ трябва да бъдат валидирани в проспективни проучвания. Ако е единствена налична техника, но не е включена в проспективно проучване, лечението трябва да бъде приложено на фракции, по-малки от 3-4 Gy.²⁰ Процентът на локален контрол е 90% за T1 и T2 N0 за третирани само с БТ.¹ По-нисък е при пациенти, третирани с пер-

кутанно ЛЛ и буст от БТ. Около 10-20% от пациентите може да развият мекотъканна некроза в зоната на облъчвания обем. Остеорадионекроза може да се развие в 5% до 10% от случаите; зоната на облъчваната кост е обикновено под 1 см. Повечето некрози се излекуват спонтанно или след медицинско лечение.

Често има засегнати лимфни възли и те по правило са билатерално разположени. Елективно лечение на шия с хирургия и/или ЛЛ се препоръчва в повечето случаи. Изчаквателно поведение за шия може да се обсъди при T1N0-тумори, третирани само с БТ.

Брахитерапия при карцином на долна част на уста

Самостоятелна БТ се препоръчва за тумори T1N0 и T2N0 < 30 mm и > 5 mm от челюст. Тумори > 30 mm и < 40 mm и > 5 mm от челюст може да се третират с БТ или хирургия. Хирургията се препоръчва за тумори, отстоящи от челюстта > 40 mm или < 5 mm. Следоперативно ЛЛ може да бъде показано. 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. Засягането на челюст е абсолютно противопоказание за БТ, но ако оперативното лечение е невъзможно поради възраст или лошо общо състояние, разпространението към венците не е абсолютно противопоказание за БТ.

Приложими са както техника *guide gutter*, така и техника с пластмасова тръба. За да се намали дозата към челюстта и риска 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 на челюстта. Може да се използва оловна защита. По правило

CTV включва GTV с осигурителна зона от поне 5 mm. Препоръчителна 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, третирани само с БТ¹ или следоперативно²⁰. Той е по-нисък при пациенти с по-големи тумори, третирани с перкутанно ЛЛ и буст на БТ. Около 10-30% от пациентите може да развият мекотъканна некроза в рамките на обема на импланта. Остеорадионекроза може да се появи при 5-10% от случаите. Повечето некрози се излекуват спонтанно или след медицинско лечение; хирургична интервенция е необходима само при 1-2% от пациентите.²⁰

Често има ангажиране на лимфни възли, по правило 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, третирани само с БТ.

Грижи за пациента след брахитерапия и проследяване

Пациентите трябва редовно да бъдат проследявани. GEC-ESTRO препоръчва те да се преглеждат от лъчетерапевт един месец след лечението, на всеки три месеца от първа до трета година, на шест месеца през четвърта и пета година, след това – веднъж годишно. Най-често усложнение е некроза на меки тъкани. Костната некроза е вече рядкост след системно използване на оловни канали по време на облъчване и на модулира-

не на интензитета със стъпков източник (stepping source). 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. Клиничен преглед под обща анестезия се препоръчва за резектиране на повърхностни некротизирани тъкани и изключване на локален рецидив. Биопсии не се препоръчват, освен ако не се подозира туморна прогресия. Хирургичната екзизия на некроза трябва да се обсъжда само при неуспех на медицинското лечение.

Заклучение

Както устната кухина, така и орофаринксът са от съществено значение при координиране на сложните функции на гълтане, фонация и защита на дихателните пътища. Запазването на тези функции е предизвикателство при лечението на плоскоклетъчен карцином на тази анатомична област. Тепаревтичните модалности включват операция, перкутанно ЛЛ, БТ и различни комбинации от трите.³⁴ Широката гама от резултати в литературата остава значителна несигурност по отношение на предпочитаната терапия. Въпреки реконструкциите, резекциите могат да оставят значителни функционални дефицити. Освен това, притесненията относно съответните резекционни линии или лимфни вериги често водят до добавянето на следоперативно перкутанно ЛЛ, което допълнително увеличава късната токсичност.

Значителният опит в лечението на ТГШ с ЛЛ е показал, че е необходима висока доза за постигане на локален контрол. За съжаление, дори и с модерна образна диагностика и нови технологии, като МРТ, все още е трудно да се пощадят здравите тъкани само с перкутанно ЛЛ. Интерстициалната БТ е идеално решение, ако искаме да релативизираме висока доза на първичен туморен

обем, като по този начин се ограничават рисковете от тежки форми на ксеростомия или тризмус.¹⁻³ От друга страна, въпреки че интерстициалната БТ се счита за високо ефективен метод за лечение на рани карцином на устна кухина и орофаринкс, не са проведени рандомизирани проучвания за потвърждаване на превъзходството на терапията с импланти спрямо нормофракционирано перкутанно ЛЛ.

При рецидив или нов тумор във вече облъчена зона БТ може да осигури лечебна доза с приемлив риск от усложнения. По-голяма част от публикуваните резултати са получени с нискодозови техники и ръчно повторено натоварване. Пулсовата БТ позволява полесното оптимизиране на разпределението на дозата въз основа на 3D-изображения. При въвеждане на 3D-изображение за GTV- и STV-оценка е необходим стандарт за описание на понятията и дефиниране на условията, които трябва да се използват.^{35, 36} Препоръчително е използване на нови техники, но е твърде рано за точни препоръки по отношение на използването на 3D-изображения и оптимизация при БТ на ТГШ. Групата на GEC-ESTRO работи по тези въпроси и в бъдеще ще разработи препоръки за използване на БТ на базата на 3D-изображения при пациенти с ТГШ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gerbaulet A, Pötter R, Mazon JJ, et al. The GEC ESTRO handbook of brachytherapy. Brussels: ESTRO publisher; 2002
2. Mazon JJ, 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

ДЕФИНИТИВНА БРАХИТЕРАПИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА УСТНИ И УСТНА КУХИНА

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 JJ, 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 (daytime-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, Ferrer F, Roviroso A, Biete A. 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 JJ, 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, Hoffstetter S, Pernot M. 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
17. 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
18. Pernot M, Luporsi E, Hoffstetter S, Peiffert D, Aletti P, Marchal C, 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
19. Lapeyre M, Bollet MA, Racadot S, Geoffrois L, Kaminsky MC, Hoffstetter 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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

-
27. 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
28. 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
29. Stregre RJ, Kovacs G, Lemcke P, et al. Role of perioperative brachytherapy in the treatment of malignancies invading the skull base and orbit. *Neurosurg. Quarterly* 2007; 17: 193-207
30. Werner J, Rochels R, Kovacs G, et al. Therapieprinzipien bei malignen Nasennebenhöhrentumoren mit Orbitabeteiligung. In: Rochels R, Behrendt S, editors. *Orbita-Chirurgie*. Reinbeck: Einhorn Presse Verlag; 1997. p. 93-101
31. 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. p. 56-64
32. Tyl JW, Blank LE, Koorneef L, et al. Brachytherapy in orbital tumors. *Ophthalmology* 1997; 104: 1475-1479
33. 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
34. Corvò R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2007; 85: 156-170
35. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, 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
36. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, 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

////////////////////////////////////
**СЛЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ/ЕДНОВРЕМЕН-
НО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ**
////////////////////////////////////

доц. д-р Румен Габровски, дм¹
проф. д-р Татяна Хаджиева, дмн²

¹Отделение по лъчелечение, КОЦ – Шумен

²Клиника по лъчелечение, УМБАЛ *Сити Клиник* – София

СЛЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ/ЕДНОВРЕМЕННО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ

доц. д-р Румен Габровски, дм¹

проф. д-р Татяна Хаджиева, дмн²

¹Отделение по лъчелечение, КОЦ – Шумен

²Клиника по лъчелечение, УМБАЛ Сити Клиник – София

ОБЗОР

Статията анализира клиничните приноси на следоперативно лъчелечение и едновременно лъчехимиолечение при епителни тумори на глава и шия. Разглеждани са различни клинични и математически модели за оценка на високорискови пациенти. Представени са съвременни данни от медицина, основана на доказателства, за риск-базирано следоперативно лъчелечение. Накрая са представени доказателства за клинична ефективност на следоперативно едновременно лъчехимиолечение според корелациите му с локорегионален контрол и преживяемост.

Увод

Основните терапевтични методи при карциноми на глава и шия (КГШ) са хирургично лечение и лъчелечение (ЛЛ). При началните карциноми те се прилагат самостоятелно, докато за по-авансирани стадии се изисква комбинирането им. Пред или следоперативно трябва да е ЛЛ? Отговор на този въпрос дава RTOG 73-03.^{1, 2} Проучването сравнява резултати при карциноми на устна кухина, орофаринкс, ларинкс и хипофаринкс. Следоперативното лъчелечение с 60 Gy превъзхожда предоперативното с 50 Gy статистически достоверно ($p = 0.04$). Четиригодишният локален туморен контрол (ЛТК) е 65% за следоперативно срещу 48% за предоперативно ЛЛ. Налице е и тенденция за подобрена обща преживяемост (ОП) при следоперативно ЛЛ

– 38% срещу 33% ($p = 0.1$), при еднакво ниво на късни усложнения. При по-късни анализи на групата със следоперативно ЛЛ (след втора година на проследяване) преобладаващите неоплазми са далечни метастази и поява на втори тумор. Тези късни ефекти, заедно със смъртта от несвързани причини, не позволяват реално отчитане на приноса на следоперативно ЛЛ за подобряване на преживяемостта.

Определяне на следоперативен риск

Има общоприети фактори, които определят по-висок риск за възникване на рецидиви след самостоятелно хирургично лечение и тези фактори определят решението за следоперативно ЛЛ. Самостоятелно опера-

тивното лечение се прилага при начални стадии, свободни резекционни граници, липса на лимфни метастази и перинеурално прорастване. Проспективно проучване проследява група пациенти с КГШ; всички те са с нисък риск (описан по-горе), с изключение на тумори на устна кухина, които се приемат за високорискови, лекувани със самостоятелно хирургично лечение. Петгодишните ЛТК и ОП са съотв. 90% и 83%.³ Малко вероятно е добавяне на допълващо лечение на пациентите от цялата група да подобри резултатите. Въпросът е възможно ли е да бъдат идентифицирани предварително тези 10% от пациентите, които ще развият рецидиви, и можем ли да ги излекуваме с допълнително лечение? Разбира се, при тумори с по-агресивно протичане комбинираните методи са за предпочитане, но колкото да е агресивно следоперативното лечение, е обект на съвременни проучвания. Прецизното дефиниране на високорискови пациенти постепенно се усъвършенства и съчетаването му с алтернативни терапевтични методи трябва да се проучва и добре да се познава. Групата с умерен риск в същото проучване се дефинира като наличие на само един от следните рискови фактори: микроскопски положителни резекционни граници, два и по-малко ангажирани лимфни възли, лимфен възел по-голям от 3 см, перинеурална инвазия и първично огнище в устна кухина. Тези пациенти са третирани със следоперативно ЛЛ от 57.6 Gy в 32 фракции по 1.8 Gy за 6.5 седмици. Петгодишният ЛТК при тази група е 94%, а ОП е 66%. Въпреки че са имали по-агресивна болест, отколкото първата група пациенти, ЛТК е също толкова добър, вероятно поради допълнителен ефект от следоперативно облъчване. От друга страна, значително влошената ОП показва, че следоперативното ЛЛ в това проучване не е в състояние напълно да компенсира по-агресивния характер на болестта. Това е основание за групиране на ту-

морите според степен на риска. Системата, разработена от авторите в това проучване, не е единствената, оценяваща риска.

Оценяването на тумора като високорисков става с различни системи: от базирани на клиничен опит до сложни математически модели – recursive partitioning analysis (RPA). Както всички модели, те са само приблизителни, но определянето с тях на различно лечение при тумори е полезно за практиката. Един от тези модели е приложен в проучването Intergroup protocol 0034; то включва пациенти с авансирани, но напълно резецирани карциноми на устна кухина, орофаринкс, ларинкс и хипофаринкс. При едното от рамената са проведени три курса адювантна химиотерапия (ХТ) и следоперативно ЛЛ, а при другото – самостоятелно следоперативно ЛЛ.⁴ Ретроспективно резултатите при пациентите от второто рамо са разпределени в три групи на базата на рисковите фактори. В първата група влизат тези с по-малко от два ангажирани лимфни възела, без екстракапсулно прорастване и свободни от тумор резекционни граници; втората група включва поне два ангажирани лимфни възела и/или екстракапсулно разпространение и негативни резекционни граници; в третата група се включват ангажирани резекционни граници. Петгодишният ЛТК е съотв. 83%, 70% и 38%, а петгодишната ОП – 53%, 32% и 26%. Друго проучване прави ретроспективен преглед на 208 пациента с плоскоклетъчен КГШ⁵, лекувани с операция и следоперативно ЛЛ. Пациентите с два и повече ангажирани лимфни възли, с екстралимфно разпространение или близки (по-малко от 5 mm) резекционни граници се приемат за високорискови. Пациентите без тези фактори, но с наличие на Т4, перинеурална и периваскуларна инвазия, прорастване в кост, хрущял или меки тъкани, лимфен възел 3 и повече см и трахеотомия по спешност се определят като умерен риск. Двугодишната ОП при групата с висок риск е 60% в сравнение с 86% за средния риск. По-

добни са резултатите по отношение на ЛТК – 74% срещу 91% за групата с умерен риск. Подобно е ретроспективното проучване на ОП при 621 пациенти с плоскоклетъчен карцином на устна кухина, орофаринкс, ларинкс и хипофаринкс, оперирани в една и съща клиника.⁶ Авторите установяват, че туморният обем pT, pN и наличие на екстракапсулна инвазия сигнификантно кореспондират с ОП. Оценката на риска в други проучвания се базира на математически модели RPA⁷; включени са 801 пациенти. Степента на риска се оценява в три класа: клас 1 – умерен риск, клас 2 – висок риск и клас 3 – много висок риск. Пациентите в клас 1 нямат N3 или екстралимфно прорастване и имат свободни от тумор резекционни граници; клас 2 са само с един лимфен възел с екстралимфно прорастване или имат позитивни резекционни граници, независимо от T-стадий; клас 3 включва пациенти с N3, поне два лимфни възела с екстралимфно прорастване и/или T3-тумори с близки или позитивни резекционни граници. Петгодишният ЛТК за различните класове е 92% за клас 1, 78% – за клас 2 и 58% – за клас 3. Резултатите по отношение на петгодишната ОП са аналогични: 67%, 50% и 36% съотв. за клас 1, 2 и 3 ($p < 0.0001$). За проверка на валидността на модела авторите го прилагат при друга популация от 780 пациента с резецирани КГШ, които са лекувани в осем холандски центъра; резултатите поразително съвпадат както по отношение на петгодишния ЛТК (82%, 75% и 36%), така и при петгодишната ОП (60%, 50% и 36%) ($p < 0.0001$ за всяко сравнение).⁸

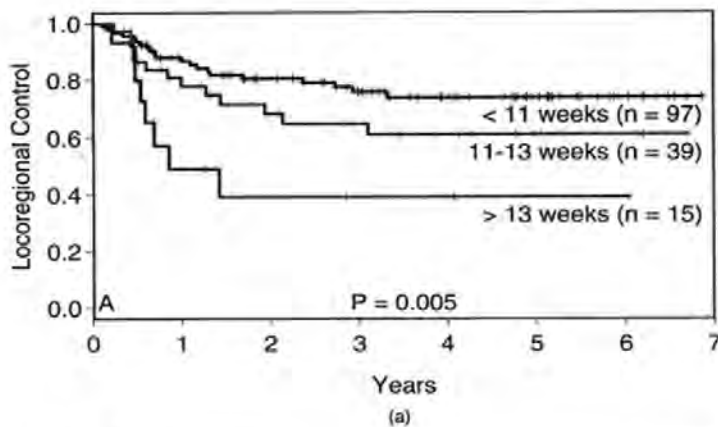
Лъчелечение, адаптирано според риска

Тези резултати показват, че относителният риск на отделния КГШ може да бъде оценен с различни методи, които обаче водят до сходни резултати. Това поставя следващия въпрос: възможно ли е адаптирано според риска ЛЛ, което да компенсира по-

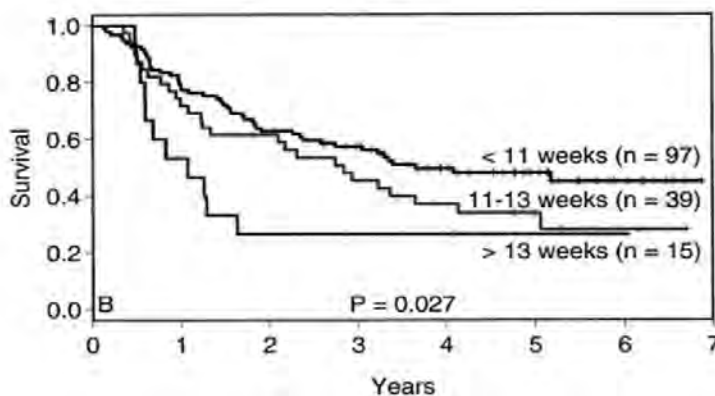
агресивния ход на болестта?

Ефектите на перкутанно ЛЛ върху нормални тъкани и тумор могат да бъдат модифицирани чрез промяна на дозата на фракцията, общата доза и времето, за което се реализира. Допълнителен ефект при съчетаване с хирургично лечение оказва и общото време от началото на хирургичната интервенция до края на следоперативния лъчелечебен курс. Основна причина за тези биологични ефекти е ускорената клоногенна репопулация след начална циторедуцираща терапия, водеща до непълно унищожаване на туморните клоногенни клетки. Такава циторедуцираща терапия може да включва: нерадикална оперативна интервенция, курсове химиотерапия, нерадикална единична фракция или курс на ЛЛ. Този феномен е характерен и за клоногените на нормалните епителни клетки. Математическо измерение на този феномен е фактът, че средното време за удвояване на нетретиран КГШ е около два месеца, докато потенциалното време за удвояване след начало на ускорена туморна репопулация е под една седмица.⁹ Клинично доказателство за тези биологични феномени е по-лошият контрол, особено за първичния тумор, при отсрочване на следоперативно ЛЛ. Ретроспективен анализ на резултатите на Университета в Пенсилвания доказва значението на общото време от операцията до края на ЛЛ; сравнява се обща продължителност до 100 и над 100 дни.⁵ Двугодишният локорегионален контрол спада съответно от 85% на 73%, а общата преживяемост – от 74% на 66%.

Възможно е известно противодействие на по-късно започнато ЛЛ чрез ускоряване на лъчелечебния курс. Този ефект се доказва при допълнителен анализ на двете рамена на пациенти с висок риск в едно от предходните проучвания.³ Пациентите от първото рамо провеждат конвенционално следоперативно ЛЛ с 63 Gy в 35 фракции веднъж дневно по 1.8 Gy за 7 седмици,



Post-hoc analysis
randomized trial
N=213



Фигура 1. Допълнителен анализ на локорегионален контрол и преживяемост на база на общо време от операция до края на лъчелечение.

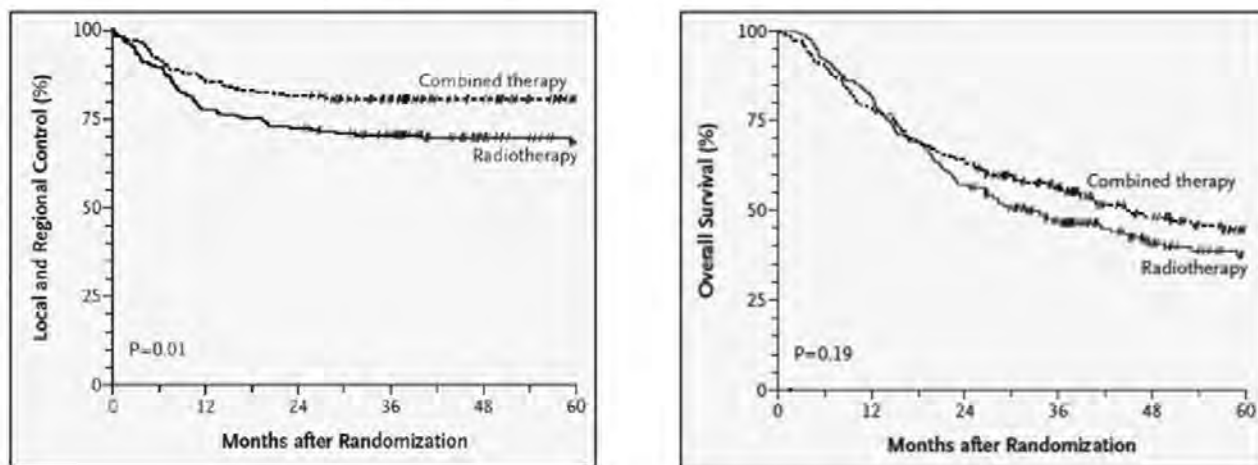
а второто рамо – същия лъчетерапевтичен курс за 5 седмици, като през последните две седмици са правени по две фракции дневно с минимален интервал между тях поне 6 часа. Между двете групи не е установена статистически достоверна разлика в ЛТК и ОП, но при анализ на общото време от операция до приключване на следоперативно ЛЛ (до 11 седмици, 11-13 седмици и над 13 седмици) се установява статистически достоверна разлика както на ЛТК, така и на ОП между трите групи. Това доказва, че ускореното ЛЛ със запазване на обща доза и фракционирание може да компенсира, макар и частично, по-късното начало на следоперативното лъчелечение (Фиг. 1). Аналогични са резултатите, публикувани от други автори.¹⁰⁻¹²

Комбинирано лъчехимиолечение

През 80-те години на миналия век ХТ показва ефективност при далечни метастази от КГШ. Това дава основание за комбиниране на ХТ със следоперативно ЛЛ. Последователно лъчехимиолечение (ЛХЛ) е тествано в RTOG 8503.¹³ Това е проспективно рандомизирано проучване, сравняващо самостоятелно следоперативно ЛЛ със следоперативна ХТ с три курса *cisplatin* и *5-fluorouracil (5-FU)*, последвана от следоперативно ЛЛ при локално авансирани, но операбилни КГШ. Лъчетерапевтичните схеми са еднакви при двете рамена: високорисковите зони са третирани с 60 Gy, а нискорисковите – с 50-54 Gy конвенционално ЛЛ. Оце-

RTOG 9501 ECOG R9501 SWOG 9515

N=459, st. III-IV, 66Gy conventional fx +
cisplatin 100mg/m², 3-weekly



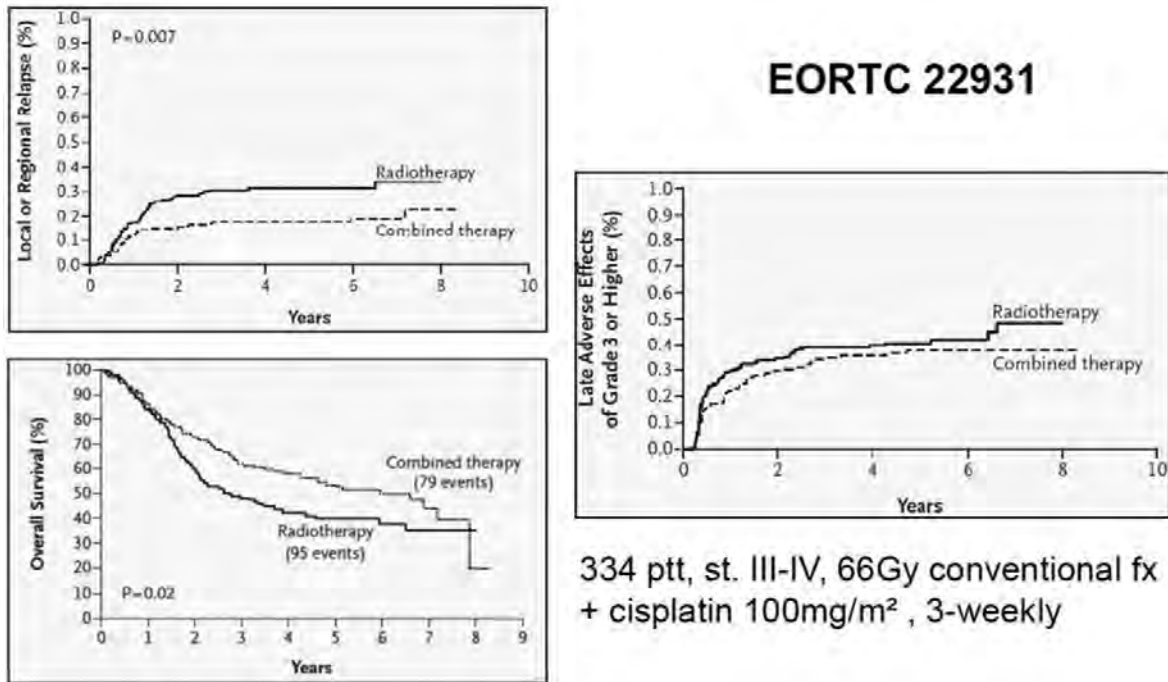
Фигура 2. Локорегионерен контрол и преживяемост при RTOG 9501.

нени са 442 пациенти, проследявани средно 46 месеца. Локорегионалните рецидиви при самостоятелно следоперативно ЛЛ са 29%, а при последователното ЛХЛ – 26%. Четирогодишната ОП е съответно 44% и 48%. Резултатите не са статистически сигнификантни.

На базата на синергичен ефект от едновременното прилагане на *cisplatin* с ЛЛ¹⁴⁻¹⁷ RTOG провежда проучване 88-24¹⁸ с едно рамо, с едновременно комбиниране на следоперативно ББ с 60 Gy в 30 фракции с *cisplatin* – 100 mg/m² през 21 дни. Включени са пациенти с рецирани Т4-тумори на глава и шия или с позитивни резекционни граници, независимо от стадия. Тъй като липсва контролно рамо, резултатите се сравняват с RTOG 8503¹⁹, прилагащ същите дози самостоятелно следоперативно ЛЛ. Локорегионалните рецидиви на трета година са 37% при самостоятелно следоперативно ЛЛ, сравнени с 20% при ЛХЛ. Подобни са

резултатите и по отношение на ОП: 42% за самостоятелно ЛЛ срещу 47% за ЛХЛ. Други автори докладват подобни резултати от едновременно ЛХЛ с други схеми и медикаменти: *cisplatin*, *mitomycin C*, *bleomycin* и др.²⁰⁻²³

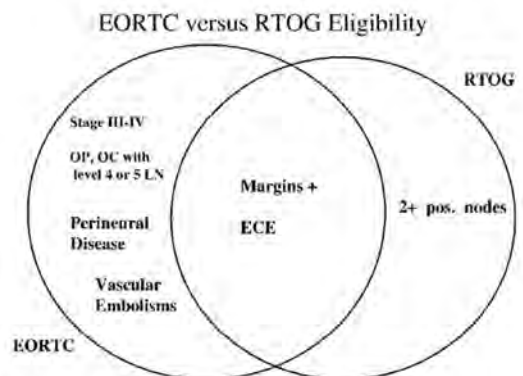
Две големи проспективни рандомизирани проучвания потвърждават подобрен ЛТК при високорискови пациенти, провели едновременно ЛХЛ, в сравнение с тези, провели самостоятелно следоперативно ЛЛ (European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and RTOG).^{24, 25} Сравняват се две рамена със следоперативно ЛЛ (60-66 Gy) със или без едновременна химиотерапия с *cisplatin* (100 mg/m² 1, 22 и 43 ден). Дизайнът на двете проучвания е много сходен и включват напълно рецирани КГШ. И двете проучвания демонстрират статистически достоверно подобрен ЛТК и преживяемост без болест (ПББ) при рамото с едновременно



Фигура 3. Локорегионален контрол, преживяемост и късни ефекти при EORTC 22931.

ЛХЛ (Фиг. 2 и 3). Европейското проучване демонстрира и статистически достоверно подобрена преживяемост, докато RTOG показва само тенденция, без да е статистически достоверна. Съществува известна разлика в дефинирането на високорискови пациенти при двете проучвания (Фиг. 4). По-късният анализ на резултатите²⁶ показва, че само позитивните резекционни граници и/или екстралимфното разпространение са категорична индикация за едновременно ЛХЛ (Фиг. 5 и 6). Само тези рискови фактори са свързани с по-добър ЛТК и ОП при едновременното ЛХЛ. Тези заключения се подкрепят и от късното проследяване на пациентите в едно от проучванията.²⁷ Средното време за проследяване на преживелите пациенти е 9.4 години. Статистически достоверна разлика по отношение на ЛТК, ПББ и ОП в полза на ЛХЛ има само при пациенти с позитивни резекционни граници и/или екстралимфно

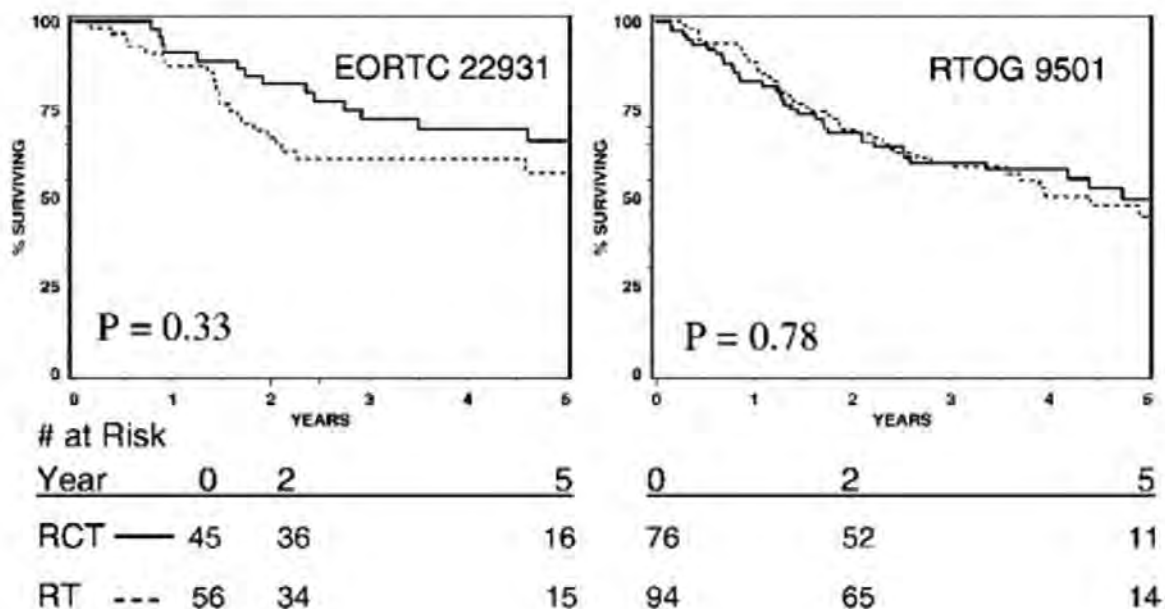
прорастване. Тези две проучвания определят потенциална полза от следоперативно едновременно ЛХЛ, но също и по-висока токсичност, свързана с приложението му. При RTOG проучването степен 3 и по-висока остра токсичност се наблюдават повече от два пъти по-често при ЛХЛ – 77%, в сравнение с 34% при самостоятелно следоперативно ЛЛ ($p < 0.001$). Подоб-



Фигура 4. Критерии за включване в двете рандомизирани проучвания.

Overall survival

Patients without positive margins and/or ECE

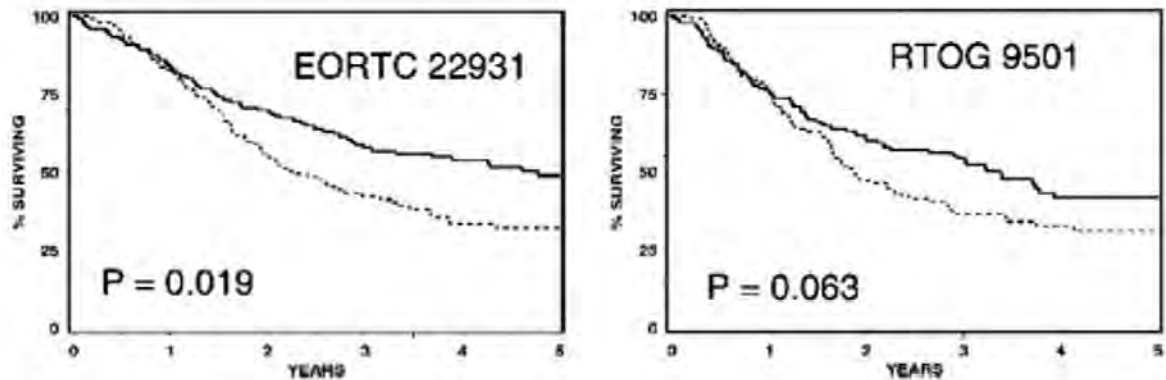


Фигура 5. Обща преживяемост при пациенти без позитивни граници и/или екстракапсулно разпространение при двете проучвания.

ни са резултатите при EORTC проучване: 41% за комбинирано срещу 21% ($p < 0.001$). Освен това класическите методи за оценка на токсичността при тези проучвания подценяват реалната токсичност, тъй като степен 3 токсичност се отчита независимо колко структури са засегнати. Например, пациент с едновременно степен 3 мукозит, неврологична и хематологична токсичност страда повече от такъв само със степен 3 хематологична токсичност. Това дава основание за допълнителен анализ на 206 пациенти, провели ЛХЛ в проучването RTOG 9501 по отношение на токсичността.²⁸ По методиката за максимална токсичност са отчетени 155 пациента със степен 3 и по-висока. Други 173 случая също с такава токсичност не са отчетени или общият брой на устано-

вена степен 3 и по-висока е 328 случая. При отчитане на късна токсичност резултатите са подобни: 31 от общо 85 случая със степен 3 и по-висока токсичност са недооценени. Авторите предлагат нова схема за оценка на токсичността, отчитана в единици, които при самостоятелно следоперативно ЛЛ са 100. Добавянето на *cisplatin* към ЛЛ в това проучване е довело до трикратно нарастване на токсичността на 320 единици. Това доказва високата цена на комбинирането на ЛЛ с *cisplatin* и налага прецизна преценка на пациенти, които са кандидати за такова лечение. Те трябва да бъдат с позитивни резекционни граници и/или екстралимфна инвазия и в достатъчно добро общо състояние, за да могат да понесат допълнителната токсичност, свързана с едновременното при-

Overall survival Patients with positive margins and/or ECE



# at Risk				# at Risk			
Year	0	2	5	0	2	5	
RCT —	122	82	31	130	80	16	
RT ---	111	59	16	116	55	11	

Фигура 6. Обща преживяемост при пациенти с позитивни граници и/или екстракапсулно разпространение при двете проучвания.

ложение на *cisplatin*.

Заклучение

При високорискови пациенти след хирургично лечение е показано провеждането на следоперативно ЛЛ. То има доказани предимства пред предоперативното. Възможно е разделяне на авансиралите, но резектабилни КГШ на подгрупи с по-висока и с по-ниска биологична агресивност. Важен фактор за подобър туморен контрол и преживяемост е намаляване на общото време от операцията до края на следоперативното ЛЛ. Известни са различни фактори за оценка на риск и необходимост от по-агресивно лечение. Наличието на позитивни резекционни граници и/или екстралимфно прорастване е свързано с лоша прогноза. За тази група с най-висок риск

е показана едновременна ХТ с *cisplatin* 100 mg/m² през 21 дни в три курса. Това води до подобрен ЛТК и подобрена ОП с цената на повишена, но поносима токсичност. В ход са проучвания на други комбинации от цитотоксични и биологично активни медикаменти със следоперативно ЛЛ, с надежда за намиране на по-приложима схема с висока ефективност и редуцирана токсичност.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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 (1): 19-30
2. Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH, et al. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation

- therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20 (1): 21-28
3. 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 (3): 571-578
 4. Laramore GE, Scott CB, al-Sarraf M, et al. Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 (4): 705-713
 5. Rosenthal DI, Liu L, Lee JH, et al. Importance of the treatment package time in surgery and postoperative radiation therapy for squamous carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2002; 24 (2): 115-126
 6. Le Tourneau C, Velten M, Jung GM, et al. Prognostic indicators for survival in head and neck squamous cell carcinomas: analysis of a series of 621 cases. *Head Neck* 2005; 27 (9): 801-808
 7. Langendijk JA, Slotman BJ, van der Waal I, et al. Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Cancer* 2005; 104 (7): 1408-1417
 8. Jonkman A, Kaanders JH, Terhaard CH, et al. Multicenter validation of recursive partitioning analysis classification for patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(1):119-25.
 9. Joiner M and van der Kogel A. Basic clinical radiobiology-fourth edition, Zips D. Chapter 7 Tumour growth and response to irradiation:78-101
 10. Huang J, Barbera L, Brouwers M, et al. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003; 21 (3): 555-563
 11. Kajanti M, Holsti LR, Holsti P. Radical surgery and postoperative split-course radiotherapy in squamous cell carcinoma of the mobile tongue: factors influencing local control and the time to recurrence. *Radiother Oncol* 1991; 22 (3): 174-179
 12. Bastit L, Blot E, Debourdeau P, et al. Influence of the delay of adjuvant postoperative radiation therapy on relapse and survival in oropharyngeal and hypopharyngeal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49 (1): 139-146
 13. Laramore GE, Scott CB, al-Sarraf M, et al. Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 (4): 885-886
 14. Richmond RC, Zimbrick JD, Hykes DL. Radiation induced DNA damage and lethality in *E. coli* as modified by the antitumor agent cis-dichlorodiammineplatinum (II). *Radiat Res* 1977; 71: 447-460
 15. Duple EB, Richmond RC, Logan ME. Therapeutic potentiation in a mouse mammary tumor and an intracerebral rat brain tumor by combined treatment with *cis*-dichlorodiammineplatinum (II) and radiation. *J Clin Hematol Oncol* 1977; 7: 585-603
 16. Soloway MS, Morris CR, Sudderth B. Radiation therapy and *cis*diammedichloroplatinum (II) in transplantable and primary murine bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 1355-1360
 17. Szumiel I, Nias AHW. The effect of combined treatment with a platinum complex and ionizing radiation on Chinese hamster ovary cells in vitro. *Br J Cancer* 1976; 33: 450-458
 18. al-Sarraf M, Pajak TF, Byhardt RW, et al. Postoperative radiotherapy with concurrent cisplatin appears to improve locoregional control of advanced, resectable head and neck cancers: RTOG 88-24. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37 (4): 777-782
 19. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere A, et al. Precisely defining high-risk operable head and neck tumors based on RTOG #85-03 and #88-24: targets for postoperative radiochemotherapy? *Head Neck* 1998; 20 (7): 588-594
 20. Haffty B, Son Y, Sasaki C, et al. Mitomycin C as an adjunct to postoperative radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: results from two randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 241-250
 21. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, et al. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36:999-1004.
 22. Smid L, Budihna M, Zakotnik B, et al. Postoperative concomitant irradiation and chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for advanced head-and-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56:1055-62.
 23. Racadot S, Mercier M, Dussart S, et al. Randomized

- clinical trial of postoperative radiotherapy versus concomitant carboplatin and radiotherapy for head and neck cancers with lymph node involvement. *Radiother Oncol* 2008; 87 (2): 164-172
24. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Radiation Therapy Oncology Group 9501/ Intergroup. 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
25. Bernier J, Dornge C, Ozsahin M, et al. European organization for research and treatment of cancer trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (19): 1945-1952
26. 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 (10): 843-850
27. 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 (5): 1198-1205
28. Trotti A, Pajak TF, Gwede CK, et al. TAME: development of a new method for summarising adverse events of cancer treatment by the Radiation Therapy Oncology Group. *Lancet Oncol* 2007; 8 (7): 613-624

////////////////////////////////////
**СТРАТЕГИИ С ИНДУКЦИОННА/СЕКВЕНЦИАЛНА
ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ЛОКАЛНО АВАНСИРАЛИ
ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ**
////////////////////////////////////

д-р Росица Кръстева

Отделение по медицинска онкология, Онкологичен център *Унихоспитал* – Панагюрище

СТРАТЕГИИ С ИНДУКЦИОННА/СЕКВЕНЦИАЛНА ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ЛОКАЛНО АВАНСИРАЛИ ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

д-р Росица Кръстева

Отделение по медицинска онкология, Онкологичен център *Унихоспитал* – Панагюрище

ОБЗОР

Химиотерапията в комбинация с локалните методи на лечение има роля в почти всички стратегии при локално авансирани тумори на глава и шия: като самостоятелно лечение, адювантна или индукционна терапия. През последните години, въпреки проучванията, все още съществуват противоречия относно най-добрия подход за използване на химиотерапия в мултимодалното лечение на тумори на глава и шия. Мненията са разделени на секвенциално (последователно) срещу едновременно приложение на химиотерапия и лъчелечение при неоперабилни тумори. Въпреки че всяка година се получават данни от клинични проучвания, резултатите са неубедителни. Тази статия предоставя най-нова информация за различни стратегии при използване на химиотерапия, включително и таргетна терапия, при избор на лечение на тумори на глава и шия, включително и за запазване на ларинкс. Индукционна химиотерапия трябва да се обсъжда при пациенти с локално авансирани тумори за снижение на стадия и за запазване на ларинкс.

Увод

Ролята на индукционната химиотерапия (ИХТ) е преразгледана след въвеждането на комбинации на основата на таксан и платина (TPF), които са се доказали като по-добри от комбинацията платина-флуороурацил при локално авансирани карциноми на глава и шия [препоръчителност I, A]. Въпреки това, понастоящем индукционната химиотерапия (ИХТ) не се смята за стандартно лечение при напреднал стадий на бо-

лестта. С групи думи, ИХТ, последвана от лъчелечение/химиотерапия (ЛЛ/ХТ) (т.нар. последователна, секвенциална) ХТ/ЛЛ) все още е в процес на оценка.

Индукционни химиотерапевтични стратегии

Индукционната химиотерапия с режим TPF, последвана от лъчелечение, при пациенти, които имат добър терапевтичен отго-

вор, е опция за запазване на органите при напреднал карцином на ларинкс и хипофаринкс, на които би трябвало да се направи тотална ларингектомия [препоръчителност II, A]. Друга опция е лъчехимиолечението (ЛХЛ). В рандомизирано проучване едновременно ЛХЛ постига по-високи проценти на запазване на ларинкса в първите две години след приключване на лечението, но това няма отношение към общата преживяемост спрямо ИХТ, последвана от облъчване при пациенти с добър отговор, или спрямо самостоятелно лъчелечение [препоръчителност II A]. Изборът между органозапазващ протокол, базиран на ИХТ или ЛХЛ, зависи от различни фактори (хистологичен и анатомичен вид, предвидим комплайънс/поносимост към лечението, перформънс статус, и т.н.). Освен това, не при всички пациенти с тумори на глава и шия е възможно запазване на органа. Пациенти с масивна инвазия в хрущяла на ларинкса трябва да бъдат изключени от този подход. Дали въз основа на ИХТ, или на ЛХЛ тези стратегии за лечение нямат отрицателно влияние върху общата преживяемост или преживяемостта без прогресия поради успешното спасително лечение с операция [препоръчителност II, A].

Индукционна химиотерапия (ИХТ) е тази, с която започва лечението, т.е. първото третиране (лечение) на болестта. Тя често е част от стандартен набор процедури, като например операция, последвана от химиотерапия и/или лъчелечение. Ролята на ИХТ при лечение на локално авансирани тумори на глава и шия е все още обект на дебати и проучвания. Обосновката за използването на системна химиотерапия са резултати от мета-анализи и клинични изпитвания, сравняващи различни индукционни режими. Индукционна химиотерапия може да подобри резултатите от лечението на пациенти с локално авансирал тумор на глава и шия по няколко механизма: (1) чрез

намаляване на обема на тумора (следователно и на част от хипоксичните клетки, които допринасят за радиорезистентност), като внесат хемосенсибилизиране, особено в комбинация с платина и таксан; (2) чрез премахване на клинично окултна микрометастазна болест.

Интересът в областта на ИХТ датира от началото на 1980 г., след като *Kish* отчита висока степен на повлияване при нелекувани пациенти с локално авансирал тумор на глава и шия, които са получили ИХТ; *cisplatin* и *5-fluorouracil* (PF) постига 89% общ отговор при тези пациенти.¹ Други проучвания показват, че отговора към ИХТ има прогностична стойност за последващата терапия – лъчелечение.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 последваща лъчелечение срещу пациенти с операция (ларингектомия) и адювантно лъчелечение^{3, 4}; в групата с ИХТ с използване на PF, последвано от лъчелечение, дългосрочните резултати са сравними с популацията, подложена на предварителна операция и постоперативно лъчелечение, като се отчита органосъхраняващ ефект. Друго изследване на *Zorat et al.* анализира ролята на ИХТ преди окончателно лечение (лъчелечение или операция) при локално авансирани тумори на глава и шия⁵; и тук се отчита достоверно снижение на честотата на далечни метастази в групата, получила ИХТ. Подходът с ИХТ не води до удължаване на общата преживяемост при пациентите с нерезектабилна болест, въпреки това в подгрупата, неподходяща за хирургия, води до увеличение на честота на пълни ремисии (CRR) както след цялото 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

СТРАТЕГИИ С ИНДУКЦИОННА/СЕКВЕНЦИАЛНА ХИМИОТЕРАПИЯ

до 5.1 години при 318 пациенти с орофарингеален карцином, рандомизирани за ИХТ. Изложените констатации са потвърдени в най-новия MACH-HP 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 Освен това, рандомизирани проучвания, използващи химиотерапевтичен триплет за ИХТ, показват, че с добавянето на таксан показателите са по-добри, отколкото с дублет PF. Във фаза III проучване GORTEC 220 пациенти с локално авансирал карцином на ларинкс и хипофаринкс са рандомизирани за ИХТ с PF или TPF (*docetaxel/cisplatin/5-FU*); общата степен на отговор (ORR) е 83% в рамото на TPF (61%) в сравнение с 61% (47%) в рамото с PF; тригодишният локален контрол на болестта при органосохраняваща терапия е 73% за групата с TPF срещу 63% за PF; кълмпаянстът на пациентите в групата с TPF е 81% и е по-висок от групата на PF (67%) и най-вероятно се дължи на по-ниската доза на 5-FU. Подобни резултати са наблюдавани и в други фаза III проучвания, оценяващи схемата TPF.^{9, 10} Проучване TAX 324 сравнява индукционните режими TPF срещу

PF с последващо едновременно приложение на *carboplatin* по време на лъчелечение; лекуваните с TPF пациенти имат средна преживяемост от 70.6 месеца срещу 30.1 месеца за получаващите PF.^{10, 11} Критиците на TAX324 посочват кумулативна токсичност при триплета, което може да доведе до потенциално неприлагане на *cisplatin* по време на лъчелечение. На ASCO 2014 бе съобщено проучване при 421 пациенти, провеждащи ИХТ по схема TPF срещу PF, без това да възпрепятства използването на *cisplatin* по време на лъчелечение. Добавянето на таксан подобрява средната преживяемост без прогресия (ПБП) (37 срещу 21 месеца) и евентуално – на общата преживяемост (ОП) (53.4 срещу 41 месеца).¹² В друго проучване на ECOG 1308 пациенти с HPV-позитивен орофарингеален карцином са лекувани с три цикъла на ИХТ (*cisplatin, paclitaxel* и седмичен *cetuximab*); пациентите, получили пълен ендоскопски туморен отговор, са провели облъчване с IMRT-техника при по-ниска доза в първичния тумор (54 Gy) със седмичен *cetuximab* (деескалиране на дозата). Медицината на доказателствата за ИХТ е представена в резюмиран вид на Табл. 1.

Таблица 1. Резюме на избрани фаза III проучвания за индукционна терапия.

Проучване	Стагий	Рандомизация	Процент на пълен отговор	Преживяемост
VA Larynx ¹	III/IV	А: оперативно лечение + ЛЛ В: (I) 5-FU/Cis + ЛЛ	31%	Обща преживяемост (2 г.): 68% в двете групи
EORTC ²	III/IV	А: оперативно лечение + ЛЛ В: (I) 5-FU/Cis + ЛЛ	54% (ЛВ нез.) 51% (ЛВ поз.)	Средна преживяемост А: 25 месеца В: 44 месеца (p = NS)
Zorat ³	III/IV	А: (I) 5-FU/Cis + локално лечение В: само локално лечение	Резектабилен: А: 60% В: 56% Нерезектабилен А: 44% В: 30%	Обща преживяемост (5 г.) А: 23% В: 16% Обща преживяемост (10 г.) А: 19% В: 9%

<i>Domenge</i> ⁴	III/IV	A: (I) 5-FU/Cis + локално лечение B: само локално лечение	44%	Средна преживяемост: A: 5.1 г. B: 3.3 г.
GORTEC 2001-01 ⁵	III/IV	A: (I) 5-FU/Cis + ЛЛ B: (I) T/5-FU/Cis + ЛЛ	A: 47% B: 61%	Все още неопределена
<i>Remenar & Vermorken</i> ⁶	III/IV	A: (I) 5-FU/Cis + ЛЛ + оперативно лечение B: (I) T/5-FU/Cis + ЛЛ + оперативно лечение	Общ процент на пълен отговор A: 53.6% B: 67.8%	Средна преживяемост: A: 14.2 месеца B: 67.8 месеца Обща преживяемост: A: 23.9 месеца B: 36.5 месеца
<i>Ghi</i> ⁷	III/IV	A: (I) T/5-FU/Cis + ЛЛ/5-FU/Cis B: Cis + ЛЛ C: T/5-FU/Cis + ЛЛ/Cetux D: ЛЛ/Cetux	Не е посочено	Средна преживяемост: A, C: 53.7 месеца B, D: 30.3 месеца Обща преживяемост (3 г.): A, C: 57.6% B, D: 45.7%

1. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685-1690

2. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B. *J Nati Cancer Inst.* 1996; 88: 890-899

3. Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G, et al. *J Nati Cancer Inst* 2004; 96: 1714-1717

4. Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, et al. *Br J Cancer* 2000; 83: 1594-1598

5. Calais G, Pointreau Y, Alfonsi M, et al. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl; Abstr 5506)

6. Vermorken JB, Remenar E, et al. *N Engl J Med* 2007; 357: 1695-1704

7. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl; Abstr 6004).

Добавянето на химиотерапия към лъчелечение при третиране на локално авансирал плоскоклетъчен карцином на глава и шия подобрява преживяемостта. Мета-анализ на рандомизирани проучвания показва, че ползата на този подход е свързана с времето на прилагане на химиотерапия. Доказано е, че най-голяма полза има при едновременното прилагане на химиотерапия и лъчелечение. Въпреки това, последователно прилагане на химиотерапия, под формата на индукционна химиотерапия, последвана от лъчелечение и/или съпътстваща химиотерапия, е успешна като стратегия за запазване функционалността на органа при пациенти с потенциално резектабилен плоскоклетъчен карцином на глава и шия. В допълнение, мета-анализ на проучвания с платина- и 5-fluorouracil-съдържащите индукционни схеми показват значително подобрене на преживяемостта

в сравнение на самостоятелното приложение на локорегионално лечение при напреднал стадий на болестта. Въвеждането на таксани в индукционна химиотерапия подобрява преживяемостта. Комбинираният триплет на индукционен режим с docetaxel, cisplatin и 5-fluorouracil е по-ефективен в удължаване на преживяемостта от дублета PF.

Заклучение

Приложението на ИХТ има доказана роля в комплексната стратегия за лечение на локално авансирани тумори на глава и шия при избрани пациенти за запазване на органа, както и при неоперабилен тумори и при тумори, неподлежащи на дефинитивно лъчехимиолечение. Тя трябва да бъде взета под внимание и при пациенти с висок риск от развитие на метастатична болест.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kish J, Drelichman A, Jacobs J, et al. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 471-474
2. Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A, et al. *Cancer* 1984; 54: 811-814
3. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685-1690
4. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 890-899
5. Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G, et al. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1714-1717
6. Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, et al. *Br J Cancer* 2000; 83: 1594-1598
7. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, et al. *Radiother Oncol* 2009; 92: 4-14
8. Calais G, Pointreau Y, Alfonsi M, et al. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl; Abstr 5506)
9. Remenar E, Van Herpen C, Lluch JG, et al. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl; Abstr 5516)
10. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. *N Engl J Med* 2007; 357: 1705-1715
11. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al. *Lancet Oncol* 2011; 12: 153-159
12. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, et al. *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl; Abstr 6004)
13. Cmelak A, Li S, Marur S, et al. *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl; Abstr 6006)

////////////////////////////////////
**СЪВРЕМЕНЕН РАКУРС КЪМ ЦИТОТОКСИЧАНАТА
ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ**
////////////////////////////////////

д-р Марчела Колева

Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ – София

СЪВРЕМЕНЕН РАКУРС КЪМ ЦИТОТОКСИЧНАТА ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

д-р Марчела Колева

Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ – София

ОБЗОР

В настоящата статия са разгледани терпевтичните подходи при локално авансирани тумори на глава и шия. Представени са основни мета-анализи, обосноваващи необходимост от комбинирани системни и локални лечебни тактики, обоснована е секвенциалната химиотерапия.

Увод

Туморите на глава и шия (ТГШ) са пети по честота солидни тумори у възрастни. Въпреки че са открити към околната среда, в над 60% те се диагностицират в напреднал стадий. Около 20% първоначалната диагноза се поставя в метастатичен стадий. Тези обстоятелства обуславят и необходимостта от прилагане не само на локални методи на лечение.

Системното лекарствено лечение на тумори на глава и шия включва: класически цитостатици, таргетни препарати и имуномодулатори. От изключително важно значение познването на страничните нежелани ефекти от лекарствените препарати, тъй като засилване на болка, оток и кървене от тумора е налице при използването им. Настоящата статия разглежда терапевтичните подходи при локално авансирани тумори. Поведението при метастатични ТГШ е обект на друга публикация.

Цитотоксична терапия

В началото на 70-те години на миналия век класическите цитостатици са използвани предимно в палиативен план. С широкото навлизане на *cisplatin* в клиничната практика този препарат се превръща в неизменен първи избор. Комбинацията на *cisplatin* с *5-fluorouracil* е широко използвана и до днес, без да са променени ритъмът и последователността на прилагане на режима. С тази комбинация се постигат над 50% пълнен клиничен отговор при нетретирани пациенти. Дори в набиращата популярност хронихимиотерапия този режим при ТГШ не търпи особенни корекции.

По правило ТГШ не са чувствителни само на посочените по-горе цитостатици. Добре проучени са: *methotrexate*, *vinblastine*, *bleomycin*, *gemcitabine*, *carboplatin* и таксани.

Над 90% от ТГШ са с плоскоклетъчна хистология в различна степен на диференциация. Тази монохромност на хистология-

та обаче е измамна и не определя еднаква чувствителност към цитостатици на туморите с различно първично развитие. Така например тумори, изхождащи от лигавица на буза или венец, са значително по-слабо чувствителни на цитостатично лечение отколкото тези, изхождащи от език или сливица. Туморната хетерогенност и значението на инфилтрацията от лимфоцити е недобре проучена при неоплазми на глава и шия. Важен факт за избор на системно лечение е експресията на EGFR и VEGFR. „Монотонност“ в експресията на двата вида рецептори също се наблюдава – над 85% от ТГШ свъхекспресират EGFR в неговия немутирал вариант. По тази причина не се налага допълнително изследване на мутационен статус преди избор на EGFR-насочени моноклонални антители.

В последните години започна да се обръща внимание на вирусната геназа на ТГШ. Отчита се по-добра клинична полза, по-бърз и по-дълбок отговор при тумори на орофаринкс, които са асоциирани с онкогенни щамове на човешки папиломавирус (HPV). Дори в момента се провеждат изпитвания за използване на по-ниски дози цитостатици при този подтип.

Неоаглювантна и аглювантна химиотерапия

Прилагане на комбинирани режими на химиотерапия преди старт на локално лечение, в направените до момента мета-анализи не допринася полза по отношение удължаване на обща преживяемост. Полза от неоаглювантна системна терапия се наблюдава обаче при контрол на далечни метастази. В мета-анализ на Intergroup trial R91-11 се сравнява ефект и полза от неоаглювантна спрямо комбинирана с лъчение химиотерапия и спрямо самостоятелно лъчелечение. Независимо от липса на удължаване на обща преживяемост, се отчита достоверно по-

продължителен интервал без необходимост от ларигектомия, т.е. органосъхраняващ ефект и на двете рамена, съдържащи цитостатик. Няма описано предимство на неоаглювантна химиотерапия пред съчетана с лъчелечение по отношение на съхраняване на ларинкс. И двете рамена, използващи системно лечение, са със значителен ефект по отношение редукция на далечни метастази.

Stell and Rawson през 1990 г. провеждат анализ на 23 рандомизирани проучвания за използване на аглювантна химиотерапия при плоскоклетъчни тумори на глава и шия. В този мета-анализ авторите отчитат 5% повишение на обща преживяемост, а при 47% – клиничен отговор. Тези „обезкуражаващи“ данни се потвърждават и от мета-анализ от 2000 г., включващ 11000 пациенти от 63 рандомизирани проучвания, публикуван от *Pignon et al.*: 4% повишение на обща преживяемост при самостоятелно използване на системна терапия и 8% при съчетана с лъчелечение.

Покачване на ефекта от неоаглювантна системна терапия е търсен с включване на таксани към *cisplatin* и *5-fluorouracil*. Рандомизирани проучвания, използващи химиотерапевтичен триплет за неоаглювантна химиотерапия, показват, че с добавянето 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 неоаглювантна ХТ с PF или TPF (*docetaxel/cisplatin/5-FU*); общата степен на отговор (CRR) е 83% – в рамото с TPF (61%) в сравнение с рамото с PF (47%); тригодишният локален контрол на болестта при органосъхраняваща терапия е 73% за групата с TPF срещу 63% за PF; сътрудничеството на пациентите в групата с TPF е 81% , сравнено с групата на PF 67%, което най-вероятно се дължи на по-ниската доза на *5-fluorouracil* в режима PF. Подобни

резултати са наблюдавани и в други фаза III проучвания, оценяващи схемата TPF.^{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

Деветнадесет проучвания на едновременно лъчехимиолечение са описани в мета-анализ от *Henk et al.* Като основен извод се налага намаление на дозите на химиотерапия и покачване на дозите на лъчелечение поради алармираща късна токсичност в над 6.7%. На база тези дозови промени се очаква по-слаба късна токсичност от системната терапия, намаление на честотата на далечните метастази и удължаване на периода без налагаща се оперативна намеса, подобрене на органното съхранение. В момента се провеждат редица ранодомизирани клинични изследвания, използващи по-ниски дози на цитостатици и модифицирани фракции за приложение на лъчелечение.

На последния конгрес на ASCO бяха показани обнадеждаващи резултати за съчетание на лъчелечение с ниски дози на *gemcitabine*. Този подход все още не е рутинна терапевтична практика, но очакванията са за промяна на стандартите след получаване на резултати от петгодишното проследяване на пациентите и отчитане на органосъхраняващия ефект на този комбиниран режим.

Секвенциална химиотерапия

Секвенциална терапия се провежда при високорискови пациенти. При този подход се прилагат варианти на последователност на самостоятелна химиотерапия и съчетана с лъчелечение системна терапия с цел снижение на токсичността на прилаганите методи и подобрене в дълбочина на клиничен отговор и продължителност на клиничната полза. Пример за добри и продължителни резултати от прилагане на секвенциална химио-

терапия са туморите на орофаринкс. Като утвърдена практика при авансирани случаи се започва с неоаглювантна химиотерапия, най-често по схема TPF. След постигане на редукция на туморния обем с 50-75%, но не повече от четири цикъла, се преценява продължение на терапевтичния план с едновременно лъчехимиолечение. Класически вариант на едновременно лъчехимиолечение е с *cisplatin* в седмично приложение. При пациенти с доказана или подозирана HPV-инфекция по-ефективна е комбинацията на лъчелечение с *cetuximab* (Bonner Trial 2000).

Засага точни критерии за избор на секвенциална терапия не са описани. Лечението се провежда според спецификите на пациента, съобразява се със стадия на болестта и опита на екипа. Подходящи за секвенциална терапия се приемат високо рискови пациенти с напреднал локално тумор, в добро общо състояние, минимална или липсваща коморбидност, очаквана преживяемост над шест месеца, добра колаборативност. Пациенти, които спират употреба на тютюн и алкохол по време на лечение и след приключването му, имат значително повече полза от прилагане на секвенциална терапия.

Заклучение

Cisplatin и *5-fluorouracil* в комбинация са все още "златен стандарт" за лечение на ТГШ. Комбинирана с лъчелечение системна терапия допринася за повишение на обща преживяемост, „профилактира“ далечно метастазизиране и удължава периода на органосъхранение. Комбинирана схема, съдържаща *docetaxel*, *cisplatin* и *5-fluorouracil*, се приема за най-ефективна и първи избор за неоаглювантна химиотерапия, с изключение на тумори на назофаринкс. Секвенциалната терапия се налага като нов "златен стандарт" в подходите за лечение на високорискови пациенти с ТГШ. Изследане на нови дозови режими и цитостатици продължава, като

очакванията са да се намали ранната и късната токсичност, като се подобрят органосъхраняването и общата преживяемост.

Туморите на глава и шия са предизвикателство за лечение предвид хетерогенността си според първични локализации, туморна биология, етиологични фактори, експресия на генни модификации. Лечението им следва да се провежда в центрове с добър клиничен опит и възможности за спазване на критичните времеви интервали на лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kish J, Drelichman A, Jacobs J, et al. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 471-474
2. Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A, et al. *Cancer* 1984; 54: 811-814
3. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685-1690
4. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 890-899
5. Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G, et al. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1714-1717
6. Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, et al. *Br J Cancer* 2000; 83: 1594-1598
7. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, et al. *Radiother Oncol* 2009; 92: 4-14
8. Calais G, Pointreau Y, Alfonsi M, et al. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl; Abstr 5506)
9. Remenar E, Van Herpen C, Lluch JG, et al. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl; Abstr 5516)
10. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. *N Engl J Med* 2007; 357: 1705-1715
11. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al. *Lancet Oncol* 2011; 12: 153-159
12. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, et al. *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl; Abstr 6004)
13. Cmelak A, Li S, Marur S, et al. *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl; Abstr 6006)
14. Pignon JP, et al. MACH-NC, meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer; IC: induction chemotherapy. *Radiother Oncol* 2009; 92: 4-14
15. Forastiere AA, et al. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091-2098

////////////////////////////////////

**СЪВРЕМЕННА ИМУНОТЕРАПИЯ ПРИ ТУМОРИ НА
ГЛАВА И ШИЯ – НАСТОЯЩА РЕАЛНОСТ И БЪДЕЩИ
ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА**

////////////////////////////////////

д-р Ирина Трифонова, гм
д-р Наталия Чилингирова, гм
д-р Александър Герасимов
д-р Ивайла Димова
д-р Гюлер Солакова
д-р Антония Симеонова
проф. д-р Галина Куртева, гм

Клиника по медицинска онкология, СБАЛО – София

СЪВРЕМЕННА ИМУНОТЕРАПИЯ ПРИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ – НАСТОЯЩА РЕАЛНОСТ И БЪДЕЩИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА

д-р Ирина Трифонова, дм
д-р Наталия Чилингирова, дм
д-р Александър Герасимов
д-р Ивайла Димова
д-р Гюлер Солакова
д-р Антония Симеонова
проф. д-р Галина Куртева, дм

Клиника по медицинска онкология, СБАЛО – София

ОБЗОР

През 2015 г. са диагностицирани 59 340 нови случая с тумори на глава и шия в САЩ и 12 290 смъртни случаи. При локорегионални рецидиви се провежда най-често химиолечение; при метастатична болест обаче химиотерапия се провежда с палиативна цел. Клинични проучвания при солидни тумори и хематологични болести показват с клиничен ефект имунотерапия (възможност на имунната система да се бори с болестта), която се добавя като четвърта терапевтична възможност за лечение на тумори. Този коментарен анализ прави преглед на състоянието на имунотерапията и клиничните проучвания при лечение на тумори на глава и шия.

Увод

Плоскоклетъчният карцином на глава и шия, включително устна кухина, фаринкс и ларинкс, е осмият най-често срещан злокачествен карцином в САЩ. В България през последната отчетена година са регистрирани 556 нови случая с тумори на глава и шия (ТГШ). През 2015 г. в САЩ са регистрирани общо 59 340 нови случая и се очакват 12 290 смъртни случаи.¹ Въпреки намаляването на случаите с плоскоклетъчен карцином на

глава и шия (ПККГШ), свързани с тютюнопушене, общата честота е постоянна или повишена заради зачестилата плоскоклетъчен карцином на орофаринкс, дължащ се на човешки папиломавирус (HPV). Въпреки напредъкът в лечението, довел до удължена преживяемост, дисеминираният ПККГШ често е с фатален изход и метастазите остават значим проблем. През последните няколко десетилетия е наблюдаван незначителен напредък с различни лекарствени

режими. Дори и с модерна комбинирана химиотерапия очакваната средна обща преживяемост (ОП) при пациенти с рецидив или метастази остава по една година или е незначително по-висока при пациенти, които са с метастази от HPV-свързан ПМКГШ.^{2,3} С други думи, системната лекарствена терапия играе ключова роля в лечението при локално авансирал и метастазирал ПМКГШ.

Имунотерапия е проучвана в миналото при ПМКГШ. Опитите със системна терапия с *interferon-alfa* (IFN- α) или *interleukin-2* (IL-2) са разочароващи, а отговорът на лечение е от 0 до 6 %. В едно клинично проучване се комбинира IFN- α с IL-2 и се отчита отговор на лечение при двама от 11 пациенти (18 %).⁴ Отчетената сравнително ниска ефективност и значителна токсичност на тези лекарства доведе до търсене на нови терапевтични подходи.⁴⁻¹⁰

По правило стандартното лечение включва лъчелечение, химиотерапия и хирургия. С развитието на имунотерапия се дава възможност на организма да активира собствената имунна система за борба срещу злокачествени болести и е съвременното мощно оръжие в арсенала на онколога. В този обзор се прави преглед на одобрените схеми на имунотерапия, както и нови модели на лечение, показали ефективност в клинични изпитвания.

Ваксини

Противотуморна имунотерапия е приложена при повечето тумори с липса на клиничен резултат. Продължават клинични проучвания с нови адюванти, при съчетаване на различни компоненти (например пептид, ДНК и бактерии). При ТГШ се провежда фаза I клинично изпитване на ДНК-базирани ваксини, насочени към E6- и E7-гени на HPV в комбинация с IL-12 (NCT02163057).

Последни изследвания на имуномодулираща пептид-ваксина за HPV-позитивни и

MAGE-A3-позитивни тумори показва антиген специфичен Т-клетъчен отговор и антитела към съответната ваксина, но в крайна сметка липсва клиничен отговор (NCT00257738).¹¹ Друго фаза I/II проучване включва персонализирана ваксина, състояща се от специфични за пациента туморни антигени, получени от обогатен тумороклетъчен лизат (NCT01998542). Клинично фаза I проучване изследва дендритноклетъчна p53-ваксина, но изследванията трябва да продължат, за да се прецени клиничната ефективност.¹²

Автоложно клетъчна терапия с тумор-инфилтриращи лимфоцити

Автоложно клетъчната терапия включва трансфер на тумор-реактивни Т-клетки, култивирани *ex vivo*. За да се обогати клетъчната култура (вкл. с IL-2), тези Т-клетки, които традиционно се изолират от тумори (тумор-инфилтриращи, TILs), се култивират *ex vivo*, генерирайки достатъчен брой клетки преди реимплантация на болния. Този терапевтичен режим за първи път е приложен при меланом и вече се експериментира при редица тумори, включително ПМКГШ.¹³ ¹⁴ При HPV-положителни ПМКГШ National Cancer Institute стартира фаза II клинично проучване, като селектира TILs от метастатични HPV16/HPV18-позитивни тумори (NCT01585428). Недиференцираният назофарингеален карцином често се свързва с *Epstein-Barr*-вирусна инфекция (EBV) и може да бъде третиран с EBV-специфични Т-клетки. При невъзможност за селектиране на TILs EBV-специфични клетки могат да се изолират от мононуклеари от периферна кръв (PBMCs). Инфузия на EBV-специфични Т-клетки показва клиничен отговор при 4 от 6 болни, резистентни на лъчехимиолечение.¹⁵ Последните резултати от фаза II проучване на EBV-специфични автоложни Т-клетки в комбинация

СЪВРЕМЕННА ИМУНОТЕРАПИЯ ПРИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

с *gemcitabine* и *carboplatin* показват 71% отговор (от общо 35 пациенти), но тригодишната преживяемост е 37%. В момента са в активна фаза две клинични проучвания с използване на автоложни EBV-специфични Т-клетки: фаза II проучване с EBV-специфични Т-клетки като монотерапия (NCT00431210) и фаза III – с EBV-специфични Т-клетки в комбинация с *gemcitabine* и *carboplatin* спрямо самостоятелно *gemcitabine* и *carboplatin* (NCT02578641).

Автоложно клетъчна терапия с химерни антиген-рецепторни Т-клетки

През последните години автоложната клетъчна терапия включва техника на трансфер на гени за селекция на Т-клетки със специфични рецептори за туморни антигени. Това позволява да се използва наивна Т-клетъчна популация – популация, изолирана от периферна кръв на болни, освен тази от резецирани тумори. Химерните антиген рецептори (CARs) са съставени от вариабилен домейн на антитяло, специфично за Т-клетъчен интрацелуларен фузионен антиген, костимулиращ и активиращ (4-1BB и CD3 са най-често използвани). Когато са представени в Т-клетките, тези химерни рецептори позволяват разпознаване и последваща активация срещу нечовешки левкоцитни антигени (non-HLA) и ограничават туморните антигени.

Разбира се, най-голямо внимание е фокусирано върху използването на CARs при хематологични болести в работата на *Carl June et al.* при хронична лимфоцитна левкемия.¹⁷⁻¹⁹ Въпросът обаче е дали успехът в хематологията може да се трансферира и при солидни тумори?²⁰ При ПККГШ в момента се провежда клинично проучване фаза I, използвайки ErbB-специфична CAR²¹.²² (NCT01818323).

От друга страна, Т-клетъчна експресия на T1E28z CAR (ErbB-лиганд, имплантиран към CD28 и CD3) е приложен интратуморно при болни с ПККГШ с локорегионално разпространение.²² Предклинични изследвания при CAR-T-терапия дават надежда за лечебен отговор. CAR разпознава EBV-латентен мембранен протеин 1 (LMP1), проявявайки специфична цитолитична активност срещу LMP1-позитивна клетъчна линия на назофарингеален тумор и редуцира туморния растеж при ксенографтски модели.²³ Изолирано проучване на CAR-хондроитин-сулфат протеогликан 4 (CSPG4) показва редуциран туморен растеж при ксенографтски модел на клетъчна линия PCI-30 от ПККГШ.²⁴

Checkpoint-инхибитори

Имунният отговор е много точно регулиран процес на стимулиращи и инхибиращи сигнали. Имунните checkpoint-рецептори имат регулаторни функции върху имунния отговор. Тяхната експресия играе ключова роля за контрол и редукция на тъканното увреждане при инфекциозен причинител като води до имунен отговор. Програмирана клетъчна смърт 1- (PD-1) и цитотоксичен Т-лимфоцит-свързан антиген 4 (CTLA-4) са два мембранни протеина, експресирани върху Т-клетките, които са идентифицирани като ключови инхибитори на Т-клетъчните рецептори. Тяхното активиране се свързва с фенотипа на тумор-инфилтриращи CD3+ Т-клетки. Туморите притежават механизми за редуциране на антитуморния отговор на Т-лимфоцитите чрез индукция на такива имунни контролни инхибитори – checkpoint-инхибитори. С други думи, блокирането на тези рецептори и техните лиганди е атрактивен механизъм за активиране на Т-клетъчния имунен отговор към тумора.²⁵

Nivolumab е анти-PD-1 моноклонално антитяло, одобрено от Американската

агенция за храни и лекарства (FDA) за лечение на авансирал метастатичен карцином – меланом, негребноклетъчен белодробен карцином и бъбречноклетъчен карцином. Фаза II клинично изпитване показва подобрена обща преживяемост с *nivolumab* в сравнение с *docetaxel* при пациенти с негребноклетъчен белодробен карцином (39% срещу 23%).²⁶ При пациенти с ПМКГШ е проведено фаза III проучване за монотерапия с *nivolumab*, успоредно с *oxaliplatin*, което не доведе до подобрена ОП в сравнение с лечение по избор на изследователя: седмичен *methotrexate*, *docetaxel* или *cetuximab* (NCT02105636).

Ipilimumab е моноклонално анти-CTLA-4-антитяло, одобрено за лечение на метастатичен меланом през 2011 г. Въз основа на фаза III клинично проучване, сравняващо го с gp100-пептидна ваксина.²⁵ Два PD-1-инхибитори, *nivolumab* и *pembrolizumab*, са одобрени за първа линия или за втора линия след *ipilimumab*. Наблюдава се подобрение преживяемостта без прогресия (ПБП) с *nivolumab* в сравнение с *ipilimumab* при метастатичен меланом както като монотерапия, така и в комбинация с *ipilimumab*.²⁷ Комбиниране на *ipilimumab* и *nivolumab* показва удължена ПБП от 8.5 и 4.5 месеца в сравнение с монотерапия съотв. с *ipilimumab* или *nivolumab*. Въз основа на тези данни FDA наскоро одобри комбинацията при меланом като първа линия при BRAF div тип пациенти или след прогресия на BRAF-инхибитори. Най-важното е тази терапия да доведе до “излекуване” на значителна част от пациентите с метастатичен меланом, макар и по-рядко и при други видове карциноми.

Невероятният успех на тези инхибитори доведе до одобрение при други солидни тумори, включително ПМКГШ. Фокусирайки върху PD-1-блокери или блокиране на лиганд PD-L1, се провеждат редица клинични проучвания при напреднал ПМКГШ. Последните проучвания са насочени върху PD-1/

PD-L1 и възможността за елиминиране на експресията и нейната корелация с общия резултат. За HPV-позитивен ПМКГШ е доказано, че има уникален имунен профил в сравнение с HPV-негативни тумори. Това е свързано с по-високо представяне на CD8+ Т-клетки, които могат да бъдат стимулирани в производство на IFN и IL-17 *in vitro*.²⁸ Въпреки че усилията са фокусирани върху профила на PD-1/PD-L1 като интра-туморно представяне, липсват данни за ефективност при HPV-позитивни HNSCC.²⁸⁻³⁰ В действителност в едно клинично проучване е наблюдавана корелация на резултатите при повишени нива на PD-1 Т-клетки в тумора при HPV-позитивни болни.³¹

Заклучение

Необходимо е да се оцени дали адантивната клетъчна терапия, като самостоятелна, ще бъде достатъчна да осъществи противотуморен отговор при ПМКГШ. Възможността да се провежда лечение с checkpoint-инхибитори при меланом (*ipilimumab*, *nivolumab* и *pembrolizumab*), при негребноклетъчен белодробен карцином (*nivolumab* и *pembrolizumab*) и при бъбречноклетъчен карцином (*nivolumab*) трасира нова фундаментална терапия, така че все повече checkpoint-инхибитори ще се включат в терапевтичните режими на повечето солидни тумори. Съществува програма за разширяване на нови индикации, включително при ТГШ. Не е трудно да си представим новата генерация имунотерапия – комбиниране на checkpoint-инхибитори с генетично променени Т-клетки (като напр. CARs и модифицирани Т-клетъчни рецептори) или дори автоложни Т-клетки. Атрактивността обаче на лечението с антитела се компенсира с трудностите на клетъчната терапия. Докато checkpoint-инхибиторите представляват класически биофармацевтичен агент, клетъчната терапия е форма

СЪВРЕМЕННА ИМУНОТЕРАПИЯ ПРИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

на персонализирана медицина. От производствено и търговско гледище това лечение все още не е достъпно за масово приложение, но фармацевтичната индустрия работи сериозно това да стане факт. Методите на адаптивна имуноterapia са години далеч от постигане на поставените цели.^{32, 33}

ЛИТЕРАТУРА

1. American Cancer Society: Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta: American Cancer Society; 2015
2. Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and overall survival after progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32 (30): 3365-3373
3. Argiris A, Li S, Ghebremichael M, et al. Prognostic significance of human papillomavirus in recurrent or metastatic head and neck cancer: an analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *Ann Oncol* 2014; 25 (7): 1410-1416
4. Urba SG, Forastiere AA, Wolf GT, et al. Intensive recombinant interleukin-2 and alpha-interferon therapy in patients with advanced head and neck squamous carcinoma. *Cancer* 1993; 71 (7): 2326-2331
5. Vlock DR, Andersen J, Kalish LA, et al. Phase II trial of interferon-alpha in locally recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: immunological and clinical correlates. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 1996; 19 (6): 433-442
6. Cascinu S, Del Ferro E, Ligi M, et al. Phase II trial of 13-*cis* retinoic acid plus interferon-alpha in advanced squamous cell carcinoma of head and neck, refractory to chemotherapy. *Ann Oncol* 1996; 7 (5): 538
7. Voravud N, Lippman SM, Weber RS, et al. Phase II trial of 13-*cis*-retinoic acid plus interferon-alpha in recurrent head and neck cancer. *Invest New Drugs* 1993; 11 (1): 57-60
8. Roth AD, Abele R, Alberto P: 13-*cis*-retinoic acid plus interferon-alpha: a phase II clinical study in squamous cell carcinoma of the lung and the head and neck. *Oncology* 1994; 51 (1): 84-86
9. Chi KH, Myers JN, Chow KC, et al. Phase II trial of systemic recombinant interleukin-2 in the treatment of refractory nasopharyngeal carcinoma. *Oncology* 2001; 60 (2): 110-115
10. Mattijssen V, De Mulder PH, De Graeff A, et al. Intratumoral PEG-interleukin-2 therapy in patients with locoregionally recurrent head and neck squamous-cell carcinoma. *Ann Oncol* 1994; 5 (10): 957-960
11. Zandberg DP, Rollins S, Goloubeva O, et al. A phase I dose escalation trial of MAGE-A3- and HPV16-specific peptide immunomodulatory vaccines in patients with recurrent/metastatic (RM) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64 (3): 367-379
12. Schuler PJ, Harasymczuk M, Visus C, et al. Phase I dendritic cell p53 peptide vaccine for head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (9): 2433-2444
13. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1985; 313 (23): 1485-1492
14. Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med* 1988; 319 (25): 1676-1680
15. Straathof KC, Bollard CM, Papat U, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with Epstein-Barr virus--specific T lymphocytes. *Blood* 2005; 105 (5): 1898-18904
16. Chia WK, Teo M, Wang WW, et al. Adoptive T-cell transfer and chemotherapy in the first-line treatment of metastatic and/or locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Mol Ther* 2014; 22 (1): 132-139
17. Kalos M, Levine BL, Porter DL, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med* 2011; 3 (95): 65-73
18. Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2011; 365 (8): 725-733
19. Porter DL, Hwang WT, Frey NV, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med* 2015; 7 (303): 303-139
20. Moon EK, Wang LC, Dolfi DV, et al. Multifactorial T-cell hypofunction that is reversible can limit the efficacy of chimeric antigen receptor-transduced human T cells in solid tumors. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (16): 4262-4273

21. Papa S, van Schalkwyk M, Maher J. Clinical evaluation of ErbB-Targeted CAR T-Cells, following intracavity delivery in patients with ErbB-expressing solid tumors. *Methods Mol Biol* 2015; 1317: 365-382
22. van Schalkwyk MC, Papa SE, Jeannon JP, et al. Design of a phase I clinical trial to evaluate intratumoral delivery of ErbB-targeted chimeric antigen receptor T-cells in locally advanced or recurrent head and neck cancer. *Hum Gene Ther Clin Dev* 2013; 24 (3): 134-142
23. Tang X, Zhou Y, Li W, et al. T cells expressing a LMP1-specific chimeric antigen receptor mediate antitumor effects against LMP1-positive nasopharyngeal carcinoma cells *in vitro* and *in vivo*. *J Biomed Res* 2014; 28 (6): 468-475
24. Geldres C, Savoldo B, Hoyos V, et al. T lymphocytes redirected against the chondroitin sulfate proteoglycan-4 control the growth of multiple solid tumors both *in vitro* and *in vivo*. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (4): 962-971
25. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363 (8): 711-723
26. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373 (17): 1627-1639
27. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373 (1): 23-34
28. Partlová S, Bouček J, Kloudová K, et al. Distinct patterns of intratumoral immune cell infiltrates in patients with HPV-associated compared to non-virally induced head and neck squamous cell carcinoma. *Oncoimmunology* 2015; 4 (1): e965570
29. Lyford-Pike S, Peng S, Young GD, 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 (6): 1733-1741
30. Kim HS, Lee JY, Lim SH, et al. Association between PD-L1 and HPV status and the prognostic value of PD-L1 in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer Res Treat* 2016; 48 (2): 527-536
31. Badoual C, Hans S, Merillon N, et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res* 2013; 73 (1): 128-138
32. Kaiser AD, Assenmacher M, Schröder B, et al. Towards a commercial process for the manufacture of genetically modified T cells for therapy. *Cancer Gene Ther* 2015; 22 (2): 72-78
33. Cooper LJ. Moving from tinkering in the garage to assembly line production: the manufacture of genetically modified T cells expressing chimeric antigen receptors (CARs) comes on line. *Cancer Gene Ther* 2015; 22 (2): 64-66

////////////////////////////////////

**ДИАГНОСТИЧНО-ТЕРАПЕВТИЧЕН АЛГОРИТЪМ
ПРИ ШИЙНИ МЕТАСТАЗИ ОТ НЕИЗВЕСТНА
ПЪРВИЧНА ЛОКАЛИЗАЦИЯ**

////////////////////////////////////

д-р Марчела Колева

Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ – София

ДИАГНОСТИЧНО-ТЕРАПЕВТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ПРИ ШИЙНИ МЕТАСТАЗИ ОТ НЕИЗВЕСТНА ПЪРВИЧНА ЛОКАЛИЗАЦИЯ

г-р Марчела Колева

Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ – София

ОБЗОР

Тумори с неизвестна първична локализация (ТНПА) са представени от хетерогенна група на метастатична болест, при което стандартното диагностично търсене не довежда до определяне на първично огнище. По правило ТНПА остават 3-5% от всички новодиагностицирани онкологични болест. От ТНПА 5% до 10% са локализиращи в областта на шия. Метастази в горна и средна трета на шия (нива I-II-III-V) обикновено се дължат на карцином на глава и шия (КГШ), докато долната трета (ниво IV) по-често се свързва с първични тумори извън тази локализация. Диагностичните процедури включват внимателен клиничен преглед и фиброоптично ендоскопско изследване на лигавицата на глава и шия, биопсии от всички съмнителни места или на сляпо от области на възможен произход според резултати от компютър-томография (КТ), PET/КТ и/или магнитнорезонансна томография (МРТ). Позитронноемисионна томография с флуоро-2-деокси-D-глюкоза (FDG) позволява откриване на първичен тумор в около 25% от случаите. Най-честа хистологична констатация е плоскоклетъчен карцином, особено когато лимфната метастаза е разположена в горна трета на шия; в тези случаи се обсъжда тонзилектомия при липса на съмнителни лезии, тъй като до 25% от първичните тумори могат да бъдат открити в тази област. Първична локализация в гръдни и коремни органи (бял дроб, хранопровод, стомах, яйчници или панкреас) трябва да се търсят в случая на аденокарцином и наличие на метастаза в долна част на шия. Използваните терапевтични подходи включват хирургия (шийна дисекция), със или без следоперативно лъчелечение (ЛЛ), самостоятелно ЛЛ или ЛЛ, последвано от операция. В ранни стадии (N1) дисекция на шия и ЛЛ имат сходна ефикасност, докато при по-напреднали случаи (N2, N3) се изисква съчетано лечение. Ролята на други методи, като химиотерапия (ХТ) и хипертермия, остава да се определи.

Увод

Тумори с неизвестна първична локализация (ТНПА) са представени от хетерогенна група на метастатична болест, при което стандартното диагностично търсене не довежда до определяне на първично огнище. Така ТНПА остават 3-5% от всички новодиагностицирани онкологични болести, като 5% до 10% от незвестно първично огнище се представя с метастаза в областта на шия. Според най-нови проучвания шийни метастази с неизвестна първична локализация са около 2-9% от всички злокачествени болести в областта на глава и шия. Приблизително 90% от тези тумори са плоскоклетъчни карциноми (SCC), като останалите по честота са аденокарциноми, меланоми и други редки хистологични варианти.¹

Диагностичните процедури включват внимателен клиничен преглед и фиброоптично ендоскопско изследване на лигавицата на глава и шия, биопсии от всички съмнителни места или на сляпо от области на възможен произход според резултати от компютър-томография (КТ), PET/КТ и/или магнитнорезонансна томография (МРТ). Позитронноемисионна томография с флуоро-2-деокси-D-глюкоза (FDG) позволява откриване на първичен тумор в около 25% от случаите.

Етиология и патогенеза

Настоящите хипотези за развитието на злокачествени болести са свързани с промени в нормалните механизми на клетъчна пролиферация и диференциация и избягване на програмирана клетъчна смърт (апоптоза). Тази загуба на контрол върху растежа е резултат от генетични мутации, включително активиране на протоонкогени и/или инактивиране на тумор-супресорни гени. Получените фенотипни промени придават на карциномните клетки предимство за

растеж, устойчивост на цитотоксини и ефекти в крайната диференциация.

Предложеното от Fidler понятие *туморна хетерогенност* предполага, че туморът се състои от хетерогенни популации от клетки с различна имуногенност, инвазивност, клетъчна кинетика, темп на растеж, чувствителност към цитотоксични лекарства и способност за метастазиране. Околната строба и микросреда на тумора може да благоприятстват развитието на по-агресивни клонинги във формирането на метастази. Въпреки че размерът на отделните клонове с метастазиращи потенциал в даден тумор е значителен, само много малък процент на циркулиращи туморни клетки може да доведе до развитието на метастази.

В случай на плоскоклетъчен карцином на глава и шия (КГШ) злокачествените клетки прогресират от карцином *in situ* през микроинвазивен карцином до инвазивен тумор с лимфни метастази. Интересното е, че КГШ с плоскоклетъчна хистология имат способността да се проявят в двете крайности на хистопатологично развитие в една и съща анатомична област. Критичната стъпка в прехода от карцином *in situ* до микроинвазивен и инвазивен карцином е унищожаване на базалната мембрана. Това разрушаване се извършва чрез представяне на конкретни протеолитични молекули от туморни клетки, включително матрични металопротеинази, колагенни и плазминоген активатори.

Ангиогенезата е процес на растеж на нови капиляри и развитие на съдова мрежа. В нормални тъкани самоограничаването на ангиогенезата е част от репродукцията и органогенезата в допълнение към зарастването на рани. Обратно, патологичната ангиогенеза не е авторегулирана, а е резултат от промени в механизмите за растеж и контрол (например, злокачествена трансформация). Различни туморни фактори,

ДИАГНОСТИЧНО-ТЕРАПЕВТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ПРИ ШИЙНИ МЕТАСТАЗИ

например простагландин E2, тромбоцитен растежен фактор, трансформиращ растежен фактор-бета, трансформиращ растежен фактор-алфа, бета-фибробластен растежен фактор, са в процес на изследване за способността им да улесняват ендотелната клетъчна пролиферация. Способността на тумора да стимулира ангиогенен отговор директно определя и способността му да метастазира.

Злокачествените болести на глава и шия, особено плоскоклетъчният карцином, са резултат от редица генетични увреди на плоскоки епителни клетки, водещи до злокачествена трансформация. Променлива генетична предразположеност, продължителна експозиция на тютюн и алкохол, редица вируси и потискане на имунитета могат да улеснят тези генетични предразположения. Тези фактори определят и ефекта на т.нар. „обречената“ мукоза.

Наскоро бе установено, че експресия на съдвоеногенетелен фактор-D в миши модел на тумор може да доведе до лимфна десиминация на туморни клетки, туморна ангиогенеза и туморен растеж. По-нататъшни изследвания в тази област вероятно ще предостави повече подробности в няколко стъпки, които участват в лимфното разпространение на плоскоклетъчен карцином. Разпространението на туморни клетки извън първичното огнище остава най-важният фактор в прогнозата и се нуждае от по-нататъшно проучване. Всички, изложени по-горе, факти определят необходимостта от допълнителни тестове и изследвания върху туморен материал, получен от метастаза.

Диагностично търсене

При диагноза *шийна метастаза от неизвестна първична локализация* се извършва поредица от диагностични тестове, но определяща е първичната хистология. Когато

се касае за метастаза от аденокарцином, усилията са насочени предимно към търсене на първично огнище в храносмилателен тракт или бял гроб. Когато метастазата е с плоскоклетъчна характеристика, усилията се насочват към по-детайлно търсене в областта на горен храносмилателен тракт, трахея и основно в областта на глава и шия. В статията ще бъдат разгледани основно подходи за диагностика и лечение на просколетъчни карциноми.

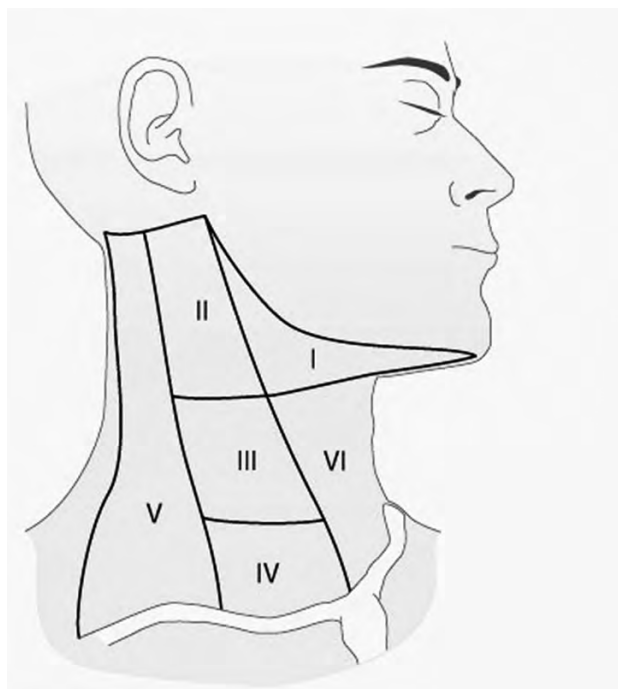
Стандартното диагностично търсене при ТНПА с първа проява на шийна метастаза се допълва от FDG позитронноемисионна томография с компютър-томография (FDG ПЕТ/КТ). Единствено за тази локализация методът има препоръчителна и с допълнителна диагностична стойност. При пациенти с ТНПА и планирани FDG ПЕТ/КТ и панендоскопия ендоскопското изследване със „слепи“ биопсии следва да се извърши след образното изследване.

Необходимо е извършване на редица имунохистохимични тестове за определяне на първичния източник на метастазата. Стандартно се провеждат тестове за експресия на цитокератин 7, ER/PR, HER2 new, TTF1, синаптофизин, WT-1, CK20, CD45, NSE, S 100 протеин, хромогранин А, PSA и виментин. При липса на свързаност от имунохистохимия се провеждат и редица генетични тестове, определящи тумороспецифични делеции, транслокации или точкови мутации. Хромозомална нестабилност се установява предимно при химиорезистентни и тумори с необичайно биологично поведение, което, от своя страна, определя и лоша прогноза. Сравнително наскоро бяха предложени някои молекулярни анализи, за да се разграничи потенциално първично огнище. Откриване на вируса на Epstein-Barr (EBV) с използване на *in situ* хибридизация в метастатични лимфни възли може да предположи назофарингеален тумор. Човешки

папиломен вирус (HPV), установен чрез полимеразна верижна реакция, може да показва орофарингеален карцином.

Клиничната оценка на състоянието и начало на търсенето на първично огнище несъмнено започва с класически анамнеза и статус. Възможностите за откриване на първично огнище с използването на КТ е около 15-20% от пациентите. При включване и на панендоскопия с биопсия може да открие първичен тумор до 65%. Най-чести места на първичен тумор (82%) са сливици и база на език. Не трябва да се забравя, че при някои пациенти присъстват и синхронни първични тумори. Поради това, че субмукозни лезии обикновено не са видими при обикновен визуален преглед и оглед, палпирането на лигавицата на устна кухина и орофаринкс е от съществено значение за пълния преглед на глава и шия. Обръща се специално внимание на основата на езика по време на палпация, защото тя често е обект на субмукозен окултен първичен карцином. Трябва да се вземе под внимание, че двустранни регионални метастази са чести при първично огнище, локализирано в база на език, предна част на език, супраглотис и меко небце.

Доброто познаване на нивата на лимфните възли в областта на шия и най-честото им вероятно ангажиране от метастази от определени области помага на оториноларинголога при търсене на неизвестно първично огнище (Фиг. 1).^{8, 9} Тилни лимфни възли са отговорни за дренажа от задна (тилна) част на скалп, което е зад и под една въображаема анатомична линия, прекарана през кожата на главата, която свързва двата трагусни хрущяла на двете ушни миди. Ретроаурикуларните лимфни възли са отговорни за лимфния дренаж от задна част на скалп, мастоиден израстък и задна част на ушни миди. Паротидните лимфни възли са разделени на екстра- и интраглангуларни. Екстраглангуларните са отговорни за дре-



Фигура 1. Анатомични нива на шийни лимфни възли.

нажа от предна част на скалп (въображаема анатомична линия, обратна на предходната). Интраглангуларните лимфни възли се намират в паренхима на паротидната жлеза и са отговорни за дренаж на същите анатомични области, както екстраглангуларните лимфни възли заедно с паротидна жлеза. Ретрофарингеалните лимфни възли са отговорни за лимфния дренаж от заден регион на носна кухина, сфеноидален синус и етмоидален лабиринт, твърдо и меко небце, назофаринкс и задна фарингеална стена.

Ниво I обхваща централно разположени субментални лимфни възли, които дренират лимфа от ментална зона, средни две трети от долна устна, предна зона на венци и предна част на език. Границите на този триъгълник са предни коремчета на двата *mm. digastrici* и подезична кост. Ниво I граничи с тялото на долна челюст, преден гастричен и контралатерален дигастричен мускул и предни и задни гастричен и ипсилатерален дигастричен мускул. Определят се две лимфни подгрупи. Субменталната (Ia) се

ДИАГНОСТИЧНО-ТЕРАПЕВТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ПРИ ШИЙНИ МЕТАСТАЗИ

намира в субменталния триъгълник – предно краче на гастричен и дигастричен мускул и подезичната кост. Ниво IB включва подчелюстни лимфни възли възли, дренажни и синхронни части на горна и долна устни, бузи, нос, медиален ъгъл на око, устната кухина до предна тонзиларна гъга. Границите са тяло на долна челюст и предно и задно коремче на *m. digastricus* и тяло на долна челюст.

Нива IIА и IIВ включва ггорни шийни лимфни възли, разположени по протежение на горна трета на *m. sternocleidomastoideus* (SCM). Отпред е ограничено от *m. stylohyoideus*, а задна границата е заден ръб на SCM. Отдолу граница е хоризонталната равнина, минаваща през долен ръб на тялото на подезична кост. Разделителна линия между двете поднива на ниво II е *n. accessorius* (XI черепномозъчен нерв, ЧМН). Зоната зад XI ЧМН е ниво IIВ, а областта пред него е ниво IIА. Ниво II обикновено дренира устна кухина, носна кухина, назофаринкс, орофаринкс, хипофаринкс, ларинкс и паротидна жлеза. Статистически ниво IIВ е с по-голям риск от получаване на метастатична болест от орофаринкс, докато ниво IIА обикновено получава метастатична болест от устна кухина и ларинкс.

Ниво III обхваща средни шийни възли, намиращи се по протежение на средна трета на SCM. Горната му граница е хоризонтална равнина, минаваща през долна част на тяло на подезична кост, а долна граница е хоризонтална равнина, минаваща през долна част на крикоидния хрущял. Тя се простира напред до *m. sternohyoideus* и отзад – до заден ръб на SCM. В тази област обикновено се дренира лимфа при метастатична болест от зона на устна кухина, орофаринкс, назофаринкс, хипофаринкс и ларинкс.

Ниво IV включва долни юголарни шийни лимфни възли, разположени по протежение на долна трета на SCM. Това ниво се прос-

тира от хоризонталната равнина, минаваща през долна граница на крикоиден хрущял горе, до ниво на ключица долу. Подобно на нива II и III, предна граница е *m. sternohyoideus*, а задна е заден ръб на SCM. Тези лимфни възли с най-голяма вероятност получават метастазия при малигнени болести, произхождащи от хипофаринкс, щитовидна жлеза, шийна част на хранопровод и ларинкс.

Нива VA и VB съдържат възли от заден триъгълник и се намират в една голяма област, ограничена отгоре от кръстосването на SCM и *m. trapezius*, отдолу – от ключица, отпред – от заден ръб на SCM и отзад – от преден ръб на трапецовидния мускул. Хоризонтална линия, минаваща през долна граница на крикоиден ларингеален хрущял, разделя областта на VA и VB поднива. Ниво VA е разположено по-високо и съдържа гръбначни аксесорни лимфни възли. Ниво VB е разположено по-долу и съдържа възли по хода на транзверзални шийни кръвоносни съдове и надключични лимфни възли. Ниво V обикновено е ангажирано от метастази, които са дренирани от зона на назофаринкс, орофаринкс и кожа от задна част на скалп и шия. Ангажирането на ниво VB с метастатична болест от аеродигестивни пътища е лош прогностичен белег и трябва да се търси малигнена болест, ангажираща стомах и стомашночревен тракт.

Ниво VI обхваща предна шийна зона или централен шиен компартмент, включващо претрахеални лимфни възли, паратрахеални лимфни възли, перитиреоидни лимфни възли, както и прекрикоиден (*Делфийски*) лимфен възел. Този район се простира горе от подезична кост, долу – до юголарна или супрастернална ямка и странично – до двете общи каротидни артерии. Малигнени болести, произхождащи от щитовидна жлеза, глотис и субглотис на ларинкс, връх (анекс) на крушовидните рецесуси и от шийна част на хранопровод се дренират в тази област.

Запознат със специфичността и зонирането на лимфния дренаж в отделните шийни лимфни нива, лекарят може да се насочи и съсредоточи при локализиране на шийна метастатична туморна маса. Установявайки, че лезията е едностранна или двустранна, клиницистът може да се насочи по-точно към търсене на място на първична локализация. Ако масата на шията е едностранно, основната лезия трябва да се търси в ипсилатерална лигавична или кожна зона (например сливици, скалп и др.). Ако масата на шията е двустранна, окултната първична лезия с голяма вероятност може да произхожда от една от структурите по средна линия (например база на език, супраглотис, назофаринкс). Другото обяснение на двустранна метастатична лимфаденопатия е странично базирана туморна лезия, която се разпростира и преминава средната линия.

Зоната на метастатична лимфаденопатията също може да даде полезна информация на клинициста. Например, 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. Лекарят трябва да разшири търсенето на първичния лезия на базата на хистологията (например аденокарцином е показателен за белодробен тумор).¹⁰

При негативни компютър-томография (КТ) и магнитнорезонансна томография (МРТ) ПЕТ/КТ-сканиране позволява откриване на първични тумори в 5-43% от пациентите. Резолюцията на сканирането с ПЕТ/КТ обикновено се ограничава до 5 mm. Тумори на супраглотичен регион и пръстен на *Waldeyer* са най-трудни да бъдат диагностицирани с FDG-ПЕТ/КТ. Методът демонстрира обща точност в 69-78%, положителна прогностична стойност – в 56-83% и отрицателна прогностична стойност – в 75-86%, при чувствителност – 63-100% и специфичност – 90-94% .

Всички метастатични цервикални лимфни възли, открити от КТ и потвърдени от ПЕТ/КТ, в идеалния случай се биопсират, като биопсията трябва да се извършва след ПЕТ-сканиране. Такава последователност дава възможност за вземане на проби от области, заподозрени от ПЕТ, и се избягва фалшиво положителни ПЕТ-сканирания в областта на биопсията, ако тя е проведена преди изследването. Отделно от откриване на първичен тумор, друго потенциално предимство на ПЕТ е изключване на други метастази. Методът на ПЕТ се използва и след лечение за оценка на шия (избор на пациенти с остатъчна болест) и последващо наблюдение.

Таблица 1. Вероятна локализация на първичен тумор при шийни метастази на нива I-VI.

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

Локално лечение – хирургия и лъчелечение

От определящо значение за обема на хирургичната намеса в областта на шия е възможността за радикално отстраняване на метастазата. За предпочитане е вземане на по-голям обем туморна маса при невъзможност за радикалност на шийната дисекция. В случай на метастази от плоскоклетъчен карцином от много автори се препоръчва ипсилатерална тонзилектомия при липса на съмнителни лезии, тъй като до 25% от първичните тумори се откриват в тази област. Най-висока честота се наблюдава в случай на метастази в субдигастрични лимфни възли, последвано от подчелюстни и в средна югуларна област възли.²⁵ В около 10% се наблюдават контралатерални метастази от тонзиларен карцином, което от някои автори се приема за оправдание на двустранна диагностична тонзилектомия.²⁵

При метастази на шия от ТНПА 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. В случаи с един цялостно екстирпиран метастатичен лимфен възел, без да е провеждана шийна дисекция, може да се извърши самостоятелно лъчелечение (ЛЛ) като се съобщава за висок локален контрол от 88-100%. Модифицирана шийна дисекция се препоръчва във всички случаи след ексцизионна биопсия на шия, като се изтъква, че рецидивите след ЛЛ на шия се представят като дифузни, а при инфилтративни тумори възможностите за спасяваща хирургия са малки.

За случаи със стадий N2-3 се препоръчва провеждане на комбинирано лечение, включващо шийна дисекция и ЛЛ, без значение с кой метод ще се започне третирането. Следоперативно ЛЛ на шия се препоръчва при следните индикации: (1) един цялостно

екстирпиран метастатичен шийен лимфен възел, (2) случаи с $\geq pN2$, (3) всички случаи на екстракапсулна инвазия.

Обемът на прилагано ЛЛ е изключително дискутабилен – цяла шия или едностранно и/или цяла мукоза, което е свързано с висока токсичност и еднакви резултати с радикална шийна дисекция. 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. Използвани дози в облъчвания обем, дали включва цяла шия или едностранно и/или цяла мукоза в зона на вероятна първична локализация, е 60-70 Gy и 50-60 Gy за субклинична област на метастаза. Липсват рандомизирани проучвания, подкрепящи тотално облъчване на мукоза (фарингеална ос) в ерата на модулирано по интензитет ЛЛ.

Системно лечение

Системна терапия трябва да се определя индивидуално според клинично-патологичната подгрупа с определена прогноза, към която пациентът принадлежи. Около 10-15% от пациентите с ТНПА 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-дълга преживяемост. Угължаване на преживяемостта и облекчаване на симптомите при добро качество на живот са единствени реални цели на терапия при тези пациенти. Следователно високорискови пациенти с ТНПА и с добър перформанс статус (PS) трябва да провеждат химиотерапия (ХТ) с ниска токсичност и удобна схема за приложение.

Таблица 3. Лечение за пациенти с метастази от ТНПА с благоприятен риск.

Подтип на НПА	Предложено лечение	Потенциален еквивалентен тумор
Ниско диференцирани невроендокринни карциноми с НПА	Комбинирана химиотерапия платина + <i>etoposide</i>	Ниско диференцирани невроендокринни карциноми с известна първична локализация
Високо диференцирани невроендокринни тумори с НПА	Соматостатинови аналози, <i>streptosocine</i> + <i>5-FU</i> , <i>sunitinib</i> , <i>everolimus</i>	Високо диференцирани невроендокринни тумори с известна първична локализация
Перитонеална аденокарциноматоза на серозен 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	Аксиларна нодална дисекция, мастектомия или облъчване на гърда и адювантна химио-ендокринна терапия	Карцином на гърда (открит в 50-70%) чрез МРТ на гърда
Плоскоклетъчен карцином, включващ ненагключични шийни лимфни възли	Шийна дисекция и/или облъчване на двустранната шийна ос и на оста глава-шия; за напреднали стадии – индукционна ХТ с комбинация на основата на платина или лъчехимиолечение	Плоскоклетъчен карцином на глава и шия
ТНПА с колоректална имунохистохимия (CK20+ CDX2+CK7-) или молекулярен профил	Системно лечение за колоректален карцином	Метастатичен колоректален карцином
Единичен метастатичен депозит от ТНПА	Резекция и/или ЛЛ ± системна терапия	Единична метастаза
Мъже с бластни костни метастази или имунохистохимична/серумна PSA-експресия	Андроген-погтискаща терапия ± ЛЛ	Простатен карцином

Таблица 2. Често използвани палиативни схеми на химиотерапия с ниска токсичност при пациенти с нискорисков карцином и ТНПА.

Химиотерапия (mg/m ²)	Време	Интервал	Коментар
<i>Cisplatin</i> 60-75 + <i>Gemcitabine</i> 1000	ден 1 ден 1+8	Q3 седмици	Пациенти с добър PS, адекватна хидратация
<i>Cisplatin</i> 75 + <i>Etoposide</i> 100	ден 1 ден 1-3	Q3 седмици	Пациенти с добър PS с ТНПА с невроендокринни тумори, адекватна хидратация
<i>Paclitaxel</i> 175 + <i>Carboplatin</i> AUC 5	ден 1	Q3 седмици	Удобен амбулаторен режим, мониторинг на невротоксичност
<i>Docetaxel</i> 75 + <i>Carboplatin</i> AUC 5	ден 1	Q3 седмици	Удобен амбулаторен режим, мониторинг на невротоксичност
<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

Желателно е пациентите да бъдат насочвани към специализирани центрове с богат опит в лечение на тумори на глава и шия и такива с опит в лечение на ТНПА. На Табл. 2 са посочени най-често използвани схеми за системно лечение.

Последователност на диагностични търсения и лечение

Алгоритъмът на диагностичните търсения и терапевтични избори при ТНПА може да бъде обобщен в следната последователност (Фиг. 2): (1) установен с биопсия метастатичен лимфен възел; (2) клиничен преглед – класически, последван от панендоскопия; (3) визуална диагностика с КТ и/или МРТ; (4) при липса на суспектни участъци за биопсия такава не се провежда преди планиран ПЕТ/КТ; (5) палпация на структури на устна кухина; (6) фиброоптична панендоскопия; при липса на суспектни участъци биопсия не се провежда преди ПЕТ/КТ; (7) при възможност за ПЕТ/КТ биопсия се провежда след визуално изследване; (8) радикална или модифицирана лимфна дисекция; (9) самостоятелно или съчетано с химиотерапия ЛЛ според хистологично и клинично стадирание; (10) системно лечение според рискова група и липса на противопоказания; (11) проследяване с продължаващо търсене на първично огнище.

Заключение

Туморите с неизвестна първична локализация изискват огромен ресурс за диагностика, лечение и проследяване. Добре е пациентите да бъдат насочвани към центрове с опит и потенциал за провеждане на диагностични и терапевтични модули, изискващи се за адекватно поведение при ТНПА.

ЛИТЕРАТУРА

1. ESMO Guidelines Task Force. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cancers of unknown primary site (CUP). *Ann Oncol* 2001; 12: 1057-1058
2. Daugaard G. Unknown primary tumors. *Cancer Treat Rev* 1994; 20: 19-147
3. Saghatchian M, Fizazi K, Borel C, Ducreux M, Ruffie P, Le Chevalier T, et al. Carcinoma of an unknown primary site: a chemotherapy strategy based on histological differentiation – results of a prospective study. *Ann Oncol* 2001; 12: 535-540
4. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Lenzi R, Frost P. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1994; 6: 1272-1280
5. Rades D, Kuhnel G, Wildfang I, Borner AR, Schmoll HJ, Knapp W. Localised disease in cancer of unknown primary (CUP): the value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management. *Ann Oncol* 2001; 12: 1605-1609
6. Strojjan P, Anicin A. Combined surgery and postoperative radiotherapy for cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Radiother Oncol* 1998; 49: 33-40
7. Issing WJ, Taleban B, Tauber S. Diagnosis and management of carcinoma of unknown primary in the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260: 436-443
8. Kirschner MJ, Fietkau R, Waldfahrer F, Iro H, Sauer R. Therapy of cervical lymph node metastases of unknown primary tumor. *Strahlenther Onkol* 1997; 173: 362-368
9. Vaamonde P, Martin Martin C, del Rio Valeiras M, Labella Caballero T. A study of cervical metastases from unknown primary tumor. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002; 53: 601-606
10. Culine S, Kramar A, Saghatchian M, Bugat R, Lesimple T, Lortholary A, et al. French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4679-4683
11. Tong C-C, Luk M-Y, Chow S-M, Ngan K-C, Lau W-H. Cervical nodal metastases from occult primary: undifferentiated carcinoma versus squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2002; 24: 361-369

12. PDQ. Carcinoma of unknown primary. Available at: www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/unknownprimary.
13. Bernier J, Cooper JS. Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence? *Oncologist* 2005; 10: 215-224
14. Bernier J, Dommange C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945-1952
15. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350: 1937-1944
16. Yalin Y, Pingzhang T, Smith GI, Hankovan V. Management and outcome of cervical lymph node metastases from unknown primary sites: a retrospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002; 40: 484-487
17. Haas I, Hoffman TK, Engers R, Ganzer U. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002; 259: 325-333
18. Ikeda Y, Kubota A, Furukawa M, Tsukuda M. Cervical lymph node metastasis from an unknown primary tumor. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2000; 103: 524-528
19. Talmi YP, Wolf GT, Hazuka M, Krause CJ. Unknown primary of the head and neck. *J Laryngol Otol* 1996; 110: 353-356
20. Percodani J, Serrano E, Woisard V, Bachaud JM, Daly-Schveitzer N, Pessey JJ. Metastatic cervical adenopathies of unknown primary site. Long-term course. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1996; 113: 212-218
21. Oen AL, de Boer MF, Hop WC, Knegt P. Cervical metastasis from unknown primary tumor. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995; 252: 222-228
22. Koivunen P, Laranne J, Virtaniemi J, Back L, Makitie A, Pulkkinen J, et al. Cervical metastasis of unknown origin: a series of 72 patients. *Acta Otolaryngol* 2002; 122: 569-574
23. McMahan J, Hruby G, O'Brien CJ, McNeil EB, Bagia JS, Clifford AR, et al. Neck dissection and ipsilateral radiotherapy in the management of cervical metastatic carcinoma from an unknown primary. *Aust NZ J Surg* 2000; 70: 263-268
24. Sinnathamby K, Peters LJ, Laidlaw C, Hughes PG. The occult head and neck primary: to treat or not to treat? *Clin Oncol* 1997; 9: 322-329
25. Lapeyre M, Malissard L, Peiffert D, Hoffstetter S, Toussaint B, Renier S, et al. Cervical lymph node metastasis from an unknown primary: is a tonsillectomy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 291-296
26. Iganey S, Kagan R, Anderson P, Rao A, Tome M, Wang R, et al. Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from an unknown primary: management options and patterns of failure. *Head Neck* 2002; 24: 236-246
27. Berker JL, Zhen WK, Hoffman HT, McCulloch TM, Buatti JM. Squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from unknown primary: a changing disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (Suppl): 320
28. Colletier PJ, Garden AS, Morrison WH, Goepfert H, Geara F, Ang KK. 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
29. 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* 2000; 55: 121-129
30. www.ahns.info/clinicalresources/
31. www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/unknownprimary/
32. [www.esmo.org/reference/reference Guidelines/](http://www.esmo.org/reference/reference%20Guidelines/)
33. www.ieo.it/
34. www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp/
35. Friesland S, Lind MG, Lundgren J, Munck-Wikland E, Fernberg J-O. Outcome of ipsilateral treatment for patients with metastases to neck nodes of unknown origin. *Acta Oncol* 2001; 40: 24-28
36. Million RR, Cassisi NJ, Mancuso AA. The unknown primary. In: Million RR, Cassisi NJ, editors. Management of head and neck cancer: A multidisciplinary approach. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott; 1994. p. 311-321

ДИАГНОСТИЧНО-ТЕРАПЕВТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ПРИ ШИЙНИ МЕТАСТАЗИ

37. Jungehulsing M, Scedhauer K, Damm M, Pietrzyk U, Eckel H, Schicha H, et al. 2[F]-Fluoro-2- deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 294-301
38. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head-and-neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 55-63
39. Klop WM, Balm AJ, Keus RB, Hilgers FJ, Tan IB. Diagnosis and treatment of 39 patients with cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of unknown origin referred to Netherlands Cancer Institute/Antoni van Leeuwenhoek Hospital, 1979-1998. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 1355-1356
40. 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
41. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head-and-neck mucosal site treated with radiation therapy with palliative intent. *Radiother Oncol* 2001; 59: 319-321
42. Regelink G, Brouwer J, de Bree R, Pruijm J, van der Laan BF, Vaalburg W, et al. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: Value of FDG-PET versus conventional modalities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1024-1030
43. Robbins KT, Cole R, Marvel J, Fields R, Wolf P, Goepfert H. The violated neck: cervical node biopsy prior to definitive treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 94: 605-610
44. Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Orecchia R. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 153-164
45. Jones AG, Cook JA, Philips DE, Roland NR. Squamous carcinoma presenting as an enlarged cervical lymph node. *Cancer* 1993; 72: 1756-1761
46. Nieder C, Gregoire V, Ang KK. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get apple. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 727-733
47. Schechter NR, Gillenwater AM, Byers RM, Garden AS, Morrison WH, Nguyen LN, et al. Can positron emission tomography improve the quality of care for head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 4-9
48. Stoeckli SJ, Mosna-Firlejczyk K, Goerres GW. Lymph node metastasis of squamous cell carcinoma from an unknown primary: impact of positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 411-416
49. Greven KM, Keyes JW Jr, Williams DW 3rd, McGuirt WF, Joyce W 3rd. Occult primary tumors of the head and neck: lack of benefit from positron emission tomography imaging with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Cancer* 1999; 86: 114-118
50. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Kroger S, Sonnemann U, Buchert R, Werner JA, et al. FDG PET detection of unknown primary tumors. *J Nucl Med* 2000; 41: 816-822
51. Safa AA, Tran LM, Rege S, Brown CV, Mandelkern MA, Wang MB, et al. The role of positron emission tomography in occult primary head and neck cancers. *Cancer J Sci Am* 1999; 5: 214-218

////////////////////////////////////
**ХРАНИТЕЛНА И МЕТАБОЛИТНА ПОДДРЪЖКА ПРИ
ПАЦИЕНТИ СЪС ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ТУМОРИ НА
ГЛАВА И ШИЯ**
////////////////////////////////////

д-р Георги Павлов

Клиника по анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛ *Св. Георги* – Пловдив

ХРАНИТЕЛНА И МЕТАБОЛИТНА ПОДДРЪЖКА ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

д-р Георги Павлов

Клиника по анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛ Св. Георги – Пловдив

ОБЗОР

Малнутрицията е чест феномен сред пациенти със злокачествени епителни тумори на глава и шия и се явява втори най-значим прогностичен фактор, определящ далечна прогноза и краен изход. Приложението на съвременните мултимодални стратегии за лечение е свързано със значими допълнителни негативни ефекти върху хранителния прием и нутритивния статус на пациентите, което води до по-дълъг болничен престой, по-висока смъртност и по-висока цена на диагностично-лечебния процес. Това определя значението на хранителната и метаболитната поддръжка като витален компонент на съвременното лечение, насочен към задоволяване на специфичните енергийни и пластични нужди и към редуциране на негативните последици на малнутрицията.

Увод

Около 60% от пациентите с епителни тумори на глава и шия (ЕТГШ) се представят с различна степен на малнутриция още при поставяне на диагнозата.^{1,2} Редукцията на тегло и изявата на малнутриция при тях е резултат основно от понижен хранителен внос поради механични или психологични фактори. Метаболитните промени в резултат на развитие на неопластичния процес също допринасят за изявата на нарушения в нутритивния статус. Не на последно място лечението на ЕТГШ е в състояние да задълбочи допълнително нарушенията в хранителния прием и по този начин да пови-

ши риска от изява на различни усложнения в хода на диагностично-лечебния процес.²⁻⁴

Причини за намален хранителен внос и загуба на тегло

Причините за понижения хранителен внос и редукцията на тегло при пациенти с ЕТГШ са много и комплексни (Табл. 1). Тяжното действие се засилва допълнително от метаболитния отговор на организма, провокиран от неопластичния процес, който се характеризира с нарушен глюкозен толеранс, засилен протеинов търновър и повишено мастно окисление. Установено е, че

Таблица 1. Причини за понижен хранителен внос и редукция на тегло.

Причина за малнутриция	
Анорексия	Резултат от повишена цитокинна продукция (IL1, TNF α) в отговор на неопластичния процес
Психологични фактори	Депресия и безпокойство
Алкохолна злоупотреба	Предизвиква поттискане на апетита Изключване на нутриенти от диетата Тиаминов дефицит и синдром на <i>Wernicke-Korsakoff</i> при хроничен алкохолизъм
Дисфагия и/или тризмус	Водят до дефицит на всички макро- и микронутриенти
Лоша орална хигиена или орална инфекция	Поради ограничения от тумора или развитие на опортюнистични инфекции
Промени във вкуса	Развиват се при 70% от пациентите в резултат на тумора, лъче- или химиотерапия
Стоматит или мукозит	Причиняват се от лъчелечение или химиотерапия
Болка при гъвкане и гълтане	Може да е резултат от тумора, лечението или инфекция
Ксеростомия	Често се развива след лъчелечение на слюнчена жлеза

важна роля за изявата на посочените метаболитни промени играе повишената продукция на проинфламаторни цитокини – IL1, IL6, TNF, и тумор-специфични кахектични фактори.⁵⁻⁷ Хирургичните интервенции и свързаният с тях травматичен стрес, както и септичните усложнения, могат допълнително да повишат метаболитните нужди, да засилят протемния катаболизъм и азотните загуби, водейки по този начин до изчерпване на тъканния протеинов резерв и редукция на телесното тегло с всички проузтичащи от това негативни последици. Широкото приложение на лъчехимиолечението и хиперфракционираното лъчелечение също допринасят за загубата на тегло в хода на лечение.^{8,9}

Позитивни ефекти на нутритивното подпомагане

Въпреки че приложението на изкуствено нутритивно подпомагане (НП) при пациенти с ЕТГШ може да подобри нутритивния и мета-

болитен статус на организма, ефектите могат да не бъдат така отчетливи, както при липса на подлежаща неопластична болест.¹⁰ Клинични проучвания доказват, че продължително ентерално хранене може да окаже позитивен ефект върху нутритивния статус, крайния изход и качеството на живот при пациенти с ЕТГШ по няколко начина.¹¹

Периоперативно нутритивно подпомагане

Установено е, че е свързана с редукция на заболяемостта и смъртността, като ефектът вероятно е по-добър сред пациенти с тежка малнутриция в сравнение с тези с по-добър изходен нутритивен статус.¹² Резултатите от проведените до момента проучвания сочат, че позитивни ефекти върху крайния изход могат да бъдат наблюдавани, ако периоперативното НП стартира 7 до 15 дни преди хирургичната интервенция.^{1,13} По правило периоперативното ентерално хранене (ЕХ) е еднакво ефективно с парентерално-

то, когато е точно дозирано и се прилага при стриктно спазване на показанията за това: функциониращ гастроинтестинален тракт и добър толеранс към ентералната хранителна формула. Ето защо към настоящия момент ентералното хранене се разглежда като метод на избор за неволева хранителна поддръжка при пациенти с ЕТГШ.

Толеранс към лечението

Редица проучвания, макар и не всички, са показали позитивни ефекти от ПН по отношение на токсичността на химио- или лъчелечението върху пациентите, включващи понижени нужди от медикаменти за контрол на нежелани реакции и симптоми, по-малка продължителност на провокирани от химиотерапията гагене и повръщане, по-добър толеранс към химиотерапия и по-рядко отлагане на лечението.¹⁰ Счита се, че това оказва значим ефект върху цялостния контрол на болестта, тъй като отлагането на лечението е свързано с доказано по-лош краен изход.

Малнутрицията при пациенти с епителни ТГШ е свързана и с нарушена имунна реактивност и компетентност, въпреки че проучванията до момента не са успели да докажат значимо подобрение в имунната функция в резултат на хранителната интервенция, включително и след приложение на обогатени с имунонутриенти хранителни формули.^{1, 14}

Адекватното НП под форма на гастростомно ентерално хранене при пациенти с ТГШ, подлежащи на лъчелечение, е свързано с поддръжане на по-добър нутритивен статус и по-добро качество на живот по време и след лечение.^{1, 11, 15}

Нутритивен скрининг и оценка на нутритивния статус

Диагностичният процес за туморна малнутриция включва два последовател-

ни етапа – нутритивен скрининг и оценка на нутритивен статус. Всички пациенти с ЕТГШ подлежат на нутритивен скрининг и оценка на нутритивния статус още при първото си посещение в лечебно заведение за болнична помощ, като тези от тях с изявена малнутриция или с умерен и висок риск трябва да бъдат консултирани със специалист, квалифициран в областта на клиничното хранене.¹ Счита се, че почти всички пациенти с ЕТГШ се нуждаят от консултация относно хранителния режим в хода на тяхната болест и лечение. Изработването, утвърждаването и приложението на локални протоколи и алгоритми, основани на принципите на медицината на доказателствата и правилата за добра клинична практика, е свързано с оптимизиране на НП при тази категория пациенти.^{16, 17}

Нутритивният скрининг е първи етап на диагностичния процес за туморна малнутриция и има за цел да идентифицира пациентите с риск от развитие. Той трябва да бъде осъществяван с помощта на валидирани и стандартизирани протоколи и скали, които са бързи и лесни за приложение, каквито са MUST (Malnutrition Universal Screening Tool), NRS (Nutritional Risk Screening), SGA (Subjective Global Assessment) и др. В това отношение изключително 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: редукцията на телесно тегло и наличие на затруднения при прием на храна.^{1, 17}

Редукция на телесно тегло. Неволевата редукция на телесно тегло с 10% и повече трябва да се разглежда като клинично значима и да налага незабавно стартиране на адекватна хранителна интервенция. При пациенти с наднормено тегло и отчетена неволева загуба на тегло развитието на малнутриция може да продължи ако не бъде стартирано адекватно НП.¹⁷

Затруднения при прием на храна. Те могат да бъдат представени като загуба на апетит или затруднения при гъвкането или гълтането на храна. Добър ориентир за това е получаването на информация от пациента за възможността да приема храна с нормална консистенция, както и за брой и количество на обичайни порции, които приема на ден. Пациенти, които не са в състояние да приемат храна за повече от 24 часа, се нуждаят от спешна консултация и незабавно стартиране на адекватно НП.^{1, 17}

Всички пациенти с ЕТГШ 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 е подробен и отнемащ време процес. Той се провежда при всички пациенти с нутритивен риск от квалифициран в областта на клиничното хранене персонал. За оценка на нутритивния статус 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 мускулна функция, както и различни лабораторни и инструментални методи. Оценката на тези показатели обикновено отнема време и не винаги е с достатъчна чувствителност, за да позволи идентифициране на пациенти с нужда от консултация и провеждане на НП.¹⁷

Нутритивни нужди

Нутритивните нужди на пациенти с ЕТГШ обикновено са повишени във връзка с метаболитния отговор на организма към карциномна кахексия, проведено оперативно лечение и съпътстващи септични усложнения.^{6, 7, 17}

Енергийни нужди. Могат да варират от 30 до 40 kcal/kg/24h, като в случаи на крайно тежка карциномна кахексия могат да превишават горната граница на този ди-

апазон.¹⁰ За определяне на размера на началната енергийна доставка се препоръчва тя да се изчислява като 30-35 kcal/kg или това да става с помощта на емпирични предсказващи формули за оценка на базални енергийни нужди, напр. формула на *Schofield, Harris-Benedict* и пр.^{1, 17, 18}

Азотни нужди. Поддържането на нормален азотен баланс изисква едновременно адекватна енергийна и азотна доставка. Пациентите с ЕТГШ в ранен следоперативен период обикновено не са в състояние да поддържат азотния си баланс поради метаболитни ефекти на оперативния стрес и свързаната с това травма. Азотните им нужди варират от 0.17 до 0.30 g/kg/24 h или представени като протеини – от 1.0 до 1.9 g/kg/24h.^{1, 17} Хипоалбуминемията често пъти е резултат от системния възпалителен отговор към хирургичния стрес и инфекция и обикновено не се повлиява от провежданата хранителна интервенция.¹⁹ Поради приоритетно повишената продукция на позитивни реактанти от острата фаза в черния дроб хипоалбуминемията се съчетава с повишена плазмена концентрация на острофазови протеини, като CRP. Ето защо измерването на плазмените нива на острофазовите протеини може да се използва като критерий за разграничаване на хипоалбуминемия в резултат на остър метаболитен стрес от такава в резултат на малнутриция.

Течностни нужди. 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.¹⁷

Витамини и микроелементи. Основна цел е те да бъдат внасяни още от първия ден в дози, съответстващи на дневните им нужди.^{1, 17, 20} Те могат да бъдат прилагани и като добавки към нормално орално хранене при специални изисквания към вноса на опреде-

лени микронутриенти. При част от пациентите със злокачествени ЕТГШ е необходимо приготвяне и приложение на специални течни форми на микронутриенти. Така например, парентерално приложение на тиамин (витамин В1) се препоръчва при пациенти с тиаминов дефицит вследствие на висок алкохолен внос. Резултати от няколко проучвания сочат ползи от допълнителното приложение на витамин С и цинк в процеса на оздравяване на декубитални рани и язви по крайниците при малнутритивни пациенти без злокачествени болести.^{21, 22} Доказването на потенциални ползи от подобна интервенция при карциномно болни пациенти се оказва трудна задача поради липса на проучвания и доказателства с достатъчна статистическа значимост, че карциномно болните се представят с абнормно ниски плазмени нива на витамини и микроелементи.²³ Опитите за поддържане на супранормални нива на микронутриенти не са показали ползи по отношение на крайния изход, дори напротив – установено е, че приложението на витамини и микроелементи във високи дози може да наруши метаболизма на други. Например добавката на високи дози цинк е свързано с нарушения в метаболизма на медта.^{17, 24, 25} Доказано е също така, че добавката на някои витамини, като алфа-токоферол и бета-каротен, може да повиши риска от изява на втори първичен ТГШ.²⁶ Ето защо доставката на микронутриенти трябва да бъде адекватна и да съответства на дневните нужди, като не се допуска както микронутриентен дефицит, така и супранормални нива на витамини и минерали.^{1, 17}

Режими на нутритивно подпомагане

Хранителното подпомагане при пациенти с ЕТГШ може да бъде осъществявано под форма на добавка към орално, ентерално, парентерално или смесено хранене. Изборът на режим на НП се определя от функцио-

налното състояние на стомашночревния тракт, адекватността на пероралния хранителен внос и толеранса към ентералната хранителна формула.

Орално хранене. Пациентите, които са в състояние да презлъщат 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 презлъщат и безопасността на оралния прием. Съществуват специални хранителни формули за перорално приложение с високо съдържание на суроватъчен протеин, както и различни специализирани хранителни формули за приложение при онкологично болни.¹⁷

Ентерално сонгово хранене. Показано е за приложение при пациенти с малнутриция или нутритивен риск, с функциониращ стомашночревен тракт и добър или умерен ентерален хранителен толеранс. Сред пациентите с ЕТГШ кандидати за ентерално сонгово хранене са: (1) пациенти с дисфагия; (2) с тежък мукозит; (3) с нарушен гълтателен рефлекс и аспирационен риск; (4) пациенти, които не трябва да се хранят орално за определен период от време (напр. постоперативно); (5) пациенти, със запазен гълтателен рефлекс, но неадекватен орален хранителен прием.

Парентерално хранене. Показано е за приложение при пациенти с малнутриция или нутритивен риск и неадекватен ентерален хранителен прием или нефункциониращ гастроинтестинален тракт. Парентералното хранене може да се прилага в две разновидности: (1) тотално парентерално хранене – при нефункциониращ стомашночревен тракт и противопоказания за ентерално хранене (перитонит, илеус, чревна исхемия, перфорации, кървене от гастроинтестинален тракт); (2) компонент на смесено хране-

не (добавъчно парентерално хранене) – при умерен толеранс към ентералното хранене и неадекватен ентерален калорийнопротеинов внос (< 60% от дневните нутритивни нужди > 3 дни).

Техники на ентерално сонгово хранене

Съществуват различни техники на ентерално сонгово хранене, което осигурява голяма свобода на избор на най-подходящ подход при всеки конкретен пациент. Според позицията на върха на сондата, сонгОВОТО ентерално хранене бива два вида. Гастричното ентерално хранене 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 ентералната храна. Вторият вид е дуоденално/йеюналното. Подходящо е при пациенти с аспирационен риск, гагене и повръщане и стомашна пареза. Техниката е по-трудна, необходима е инфузионна помпа, защото червата толерират само продължителна инфузия на ентерална храна и не толерират болусни апликации.

Според начина на въвеждане на сондата ентерално хранене бива два вида. Храненето с назален достъп е назогастрално, назодуоденално, назойеюнално (обикновено при продължителност до 2-4 седмици). Вторият вид е хранене с перкутанен достъп (при продължителност > 4 седмици); перкутанният достъп може да бъде осъществен по ендоскопски път, перкутанна ендоскопска гастростома (PEG), перкутанна ендоскопска йеюностома (PEJ), перкутанна ендоскопска гастро-йеюностома (PEG/J), по хирургичен път (хирургична гастростома, хирургична йеюностома), иглена катетърна йеюностома (NCJ) или под рентгенографски контрол.

Назогастричното хранене. То е 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, 27} За потвърждаване правилната позиция на върха на назогастричната сонда се препоръчва извършване на рентгенография, особено при пациенти с променена анатомия в областта на глава и шия или с нарушен гълтателен или кашличен рефлекс, за да се избегнат инциденти на аспирационен синдром. Всички назогастрични сонди трябва да бъдат надеждно фиксирани към носа и лицето с помощта на адхезивни превръзки, за да се избегне инцидентното им изваждане.

Подходящи за назогастрично хранене са пациенти след понесени парциална глосектомия, мандибулектomia или максилектомия. Пациенти, получаващи брахитерапия или конвенционално лъчелечение, без нарушения в гълтането преди лечение, също могат да бъдат кандидати за временно ентерално назогастрично хранене. При пациенти, обект на хирургично лечение с последващи курсове лъчелечение, се препоръчва поставяне на назогастрична сонда още по време на първата хирургична интервенция с цел да се избегне многократно поставяне на сондата преди всеки период, изискващ ентерална поддръжка, както и да не се допуска забавяне на хранителната интервенция с последващи неблагоприятни ефекти върху хранителния статус.¹⁷

Трахеоезофагеално катетърно хранене. То е показано при пациенти след трахеоезофагеална пункция като основна техника за фиксиране на гласови клапи и протези, при които непосредствено следоперативно през пункционното място се въвежда катетър в езофага. Тук се включват пациенти след ларингектомия или фаринголарингектомия. Препоръчва се катетърът да бъде използван за хранително подпомагане в продължение

ХРАНИТЕЛНА И МЕТАБОЛИТНА ПОДДРЪЖКА ПРИ ПАЦИЕНТИ

на около 7 дни при пациенти без предоперативно лъчелечение и около 10 дни при тези, понесли лъчелечение преди оперативната намеса. След възстановяване на добър гълтателен рефлекс и адекватен орален прием следоперативно катетърът се премахва и се заменя с гласова протеза или клапа, напр. Blom-Singer valve.¹⁷

Гастростомно хранене. Поставянето на гастростомна сонда и стартиране на гастростомно ентерално хранене е показано 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.^{15, 17} Пример в това отношение са пациенти, кандигати за тотална глосектомия, хемиларингектомя, разширено или хиперфракционирано лъчелечение или лъчехимиолечение. Гастростомното ентерално хранене е предпочитано също така и при пациенти след орофарингеална резекция и последващо пластично възстановяване, когато поставянето на назогастрична сонда трябва да бъде избягвано. Гастростомните сонди са козметично неприемливи за пациентите и избягват някои от усложненията, свързани с продължителния престой на назогастричните устройства.

Поставянето на гастростомни сонди може да бъде осъществено с помощта на три техники: хирургично, под рентгенов контрол или ендоскопски (най-често). Сондите, поставяни по ендоскопски път, се означават като перкутанни ендоскопски гастростомии (ПЕГ сонди); те варират по размер от 9 до 22 French и се прикрепят към стомашната стена с помощта на флапец или балон. Перкутанната ендоскопска гастростомия може да бъде затруднена при

пациенти с авансирала болест или стриктури, непозволяващи свободно преминаване на гастроскопа или флапеца или балона на гастростомната тръба през езофага. В тези случаи поставянето на сондата се съществува посредством отворена хирургична гастротомия или по рядко под рентгенов контрол. Поставянето на гастростомна сонда под рентгенов контрол изисква предварително раздуване на стомаха с въздух, което е проблем при пациенти с големи тумори или изразена фиброза.¹⁷

Заболеваемостта, свързана с поставяне на ПЕГ-сондите, е обикновено под 10%, като най-честото усложнение е инфекция в мястото на поставяне, кървене или лошо уплътняване и изтичане на стомашно съдържимо около сондата.^{28, 29} По-сериозните потенциални усложнения включват некротизиращ фасциит 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 (Табл. 2).^{1, 17, 30}

Йеюностомно хранене. Показано е при пациенти след хирургия на горния стомашночревен тракт, при които поставянето на гастростомна сонда е противопоказано, или при пациенти със сериозно компрометирано изпразване на стомаха. За целта се използват тънки йеюностомни сонди, въвеждани след пункция с помощта на катетър в йеюнома през предна коремна стена. В зависимост от техниката на поставяне се различават хирургична йеюностомия, перкутанна ендоскопска йеюностомия, перкутанна ендоскопска гастроейеюностомия и иглена катетърна йеюностомия. Задължително изискване на йеюностомното хранене е приложение на ентерална формула посредством непрекъснатата инфузия с помощта на инфузионна помпа, тъй като тънкото черво не толерира болусно приложение на храна.^{1, 17}

Таблица 2. Грижи за ПЕГ-сондите и зоната им.

ПЕГ-сондата и външният фиксатор остават в позиция, гарантираща плътно прилепване на стомашната към коремната стена за 24 часа след поставянето им.
Грижите за мястото на гастростомата започват в първите 24 часа след поставянето на ПЕГ-сондата.
Позицията на външния фиксатор на ПЕГ-сондата се отбелязва и ежедневно се следи за промяна в положението му.
Почистването на кожата в областта на гастростомата се осъществява със стерилен разтвор на NaCl след освобождаване на външния фиксатор.
ПЕГ-сондата се завърта ежедневно на 360°, за да се поддържа проходимостта на стомата.
Кожата около ПЕГ-сондата трябва да се поддържа суха.
При промяна на телото на пациента позицията на външния фиксатор на ПЕГ-сондата се коригира с цел да се поддържа адекватно прикрепяне на стомашната към коремната стена.
При липса на инфекциозни и механични усложнения след 7 ден след поставянето на ПЕГ-сондата не е необходимо стерилно поддържане на кожата около сондата.

Ентерални хранителни формули

За провеждане на назогастрично, гастростомно или йеюностомно ентерално хранене се препоръчват фабрично приготвени ентерални хранителни формули, тъй като те са стерилни и с фиксиран и известен нутриентен състав. Домашно приготвените храни имат редица недостатъци и не се препоръчват за рутинно приложение – вариращ състав на нутриентите, високо съдържание на мазнини, липса на витамини, микроелементи и електролити, често запушване на сондите, висок риск от бактериална контаминация, трудности при приготвянето, висока цена.^{1, 17}

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 пациенти със специфични клинични и метаболитни нужди. Най-общо, за пациенти с ЕТГШ се препоръчват стандартни изокалорични полимерни хранителни формули. Те се състоят от макро-нутриенти под форма на нативен протеин,

триглицериди и полизахариди. 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 пациенти в състояние на тежък катаболен стрес и септични усложнения.¹⁷

Полимерните хранителни формули съдържат нативен протеин, добит от казеин, соя или пшеница, яйчен или лакталбумин. Като източник на въглехидрати се използват глюкозни полимери на базата на скорбяла и нейни хидролизати. Мазнините са от растителен произход (царевично или соево масло) и съдържат дълговерижни триглицериди. Задължително изискване към фабрично приготвените хранителни формули е те да съдържат всички есенциални микро-нутриенти (витамини и микроелементи) 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.

ХРАНИТЕЛНА И МЕТАБОЛИТНА ПОДДРЪЖКА ПРИ ПАЦИЕНТИ

Според предназначението си ентералните хранителни формули биват стандартни и адаптирани. Стандартните ентерални формули 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 пациенти с необходимост от течностна рестрикция. Те се използват 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.

Мономерните и олигомерните ентерални хранителни формули са показани при малдигестия и нарушено смилане на храната в тънките черва, най-често в резултат на тежка панкреасна недостатъчност. Те намират рядко приложение при пациенти с ЕТГШ, освен при такива с хилозна фистула, при които се използват мономерни храни с

много ниско съдържание на средноверижни триглицериди. Тези храни имат следните недостатъци: те са нестабилни, имат висок осмоларитет, лош толеранс, кратък срок на годност, трудно се съхраняват и имат висока цена.

Съществуват и ентерални храни, обогатени с имунонутриенти, като аргинин и омега-3-полиненаситени мастни киселини, създадени с цел да се постигне по-добър ефект върху нутритивния статус и крайния изход, както и да се понижи риска от усложнения в следоперативния период. Към момента липсват убедителни клинични доказателства от големи рандомизирани контролирани клинични проучвания за ползи от имунонутриция при пациенти с ЕТГШ.^{17, 31, 32}

Техники на въвеждане на ентерални хранителни формули

Изборът на техника при всеки конкретен пациент се определя от индивидуалния толеранс към ентералното хранене, позицията на върха на хранителната сонда (сто-

Таблица 3. Техники за въвеждане на ентерални хранителни формули.

Техника на ентерално хранене	Предимства	Недостатъци
Продължителна инфузия с помпа за ентерално хранене	<ul style="list-style-type: none"> Лесен контрол на скоростта По-добър толеранс от ГИТ и по-ниска честота на усложнения Минимален стрес върху ССС, ДХ и ПОС 	<ul style="list-style-type: none"> Пациентът е ограничен от връзката му с помпата през по-голямата част от деня
Интермитентна инфузия с помпа или гравитачно капково	<ul style="list-style-type: none"> Пациентът има периоди от деня, свободни от хранене Технически по-лесно приложение Някои хранения могат да се прилагат през нощта 	<ul style="list-style-type: none"> Възможни прояви от ГИТ (ранно насищане) Храненето през нощта не е подходящо при пациенти с аспирационен риск
Болусно приложение	Значимо редуциране на времето, свързано с храненето и по-голяма независимост на пациента	<ul style="list-style-type: none"> Повишен риск от нежелани симптоми от ГИТ и усложнения Не е подходящо за йелюнално хранене

Съкращения: ГИТ – гастроинтестинален тракт; ССС – сърдечносъдова система; ДХ – дихателна система; ПОС – полови-отделителна система

машно или тнъкочревно хранене), както и от стила на живот и социалната и трудова ангажираност на пациента.

Важно изискване при пациенти с поставена назогастрична сонда е верифициране на правилната позиция на върха на сондата в стомаха преди всеки ентерален хранителен внос, както и поставяне на пациента в позиция на Fowler (с повдигната главова част в леглото). Въвеждането на ентералната храна при пациенти с 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. Осигуряването на осемчасова нощна пауза при тази техника е свързано с редуциране на честотата на механичните, септичните и метаболитни усложнения. При интермитентна капкова инфузия въвеждането на всяка хранителна 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 на пациента (гадене, повръщане, подуване и болки в корема, диария) и измерване на стомашен остатъчен обем преди всеки последващ болус. Крайна цел е постигане на 5-6-дневни приеми по 300-400 ml от стандартната хранителна формула. В периода на стартиране на ентералното хранене до постигане на дневните нутритивни цели е необходимо стриктна оценка на течностните нужди и допълването им посредством венозни инфузии на кристалоидни разтвори в случаи с недостатъчен ентерален хранителен прием. С постигането на адекватен и достатъчен ентерален внос обемът на венозните инфузии се редуцира, като във всеки един момент се провежда стриктна оценка на водния баланс

като се отчитат не само текущите нужди, но и всички патологични загуби, които трябва да бъдат компенсирани.^{1, 17}

При пациенти с хирургично поставени гастростомни сонди стартирането и адаптирането на ентералното хранене се осъществяват на същия принцип, както при тези с назогастрични сонди, като първият ентерален хранителен опит се отлага за 48 часа след хирургичната интервенция, което е необходимо за матурацията на стомата и възстановяване на чревната функция.^{1, 17}

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 при едновременна оценка на толеранса. При добър толеранс се стартира въвеждане на стандартна ентерална формула по 50 ml/h, като на всеки 4 часа се мониторира стомашен остатъчен обем, търсят се субективни оплаквания и при добър толеранс ентералното хранене се увеличава както при назогастрично хранене.^{1, 17}

При пациенти с хранителни сонди в тънко черво (назоїеюнални, хирургична їеюността, перкутанна ендоскопска їеюността, иглена катетърна їеюността) ентералното хранене се осъществява само посредством техниките на интермитентна или продължителна инфузия, тъй като тънките черва не толерират болусно приложение на ентерални храни. Въвеждането на храна може да се осъществява капково (гравитачно) с помощта на специални фабрично приготвени сетове или с помощта на ентерална хранителна помпа (за предпочитане). С усъвършенстването на апаратостроенето и производството на модерни софистицирани високотехнологични компютърно-контролирани портативни инфузионни помпи продължителната инфузия като техника за ентерална хранителна поддръжка се налага все повече като предпочитана, особено при необходимост от продължителен изкуствен нутритивен съ-

ХРАНИТЕЛНА И МЕТАБОЛИТНА ПОДДРЪЖКА ПРИ ПАЦИЕНТИ

порт, включително и в амбулаторни условия, позволявайки по-голяма мобилност, свобода и по-добро социално функциониране на пациентите. Стартирането на назоинтестинално (назоудоенално или назойеоенално) хранене се осъществява непосредствено след поставяне на сондата, а при пациенти с перкутанна ендоскопска или хирургична ъеуностомия – след 12-24 часа от поставянето на сондата, като за целта се използват само изокалорични ентерални храни с нисък осмоларитет (< 400

mOsm/l), тъй като тънките черва не толерират хиперкалорични (хиперосмоларни) хранителни формули. Началната скорост на инфузия е около 10-15 ml/h, като тя се повишава на всеки 8-24 часа в зависимост от индивидуалния толеранс до достигане на прицелната скорост на инфузия. Инфузията на ентералната смес при тънкочревното ентерално хранене продължава от 12 до 24 часа на денонощие.^{1, 17}

Провеждането на ентерално хранене при пациенти с ЕТГШ може да бъде свързано

Таблица 4. Усложнения при ентерално хранене.

Усложнение	Вероятна причина	Подход за справяне
Диария	Прием на антибиотици Бактериална инфекция Хипоалбуминемия Хиперосмоларна формула Нарушена интестинална функция Медикаменти (Mg, химиотерапия) Приложение на лаксативи Медикаменти, съдържащи сорбитол	Преценка на антибактериална терапия Вземане на копрокултури Намаляване скоростта/обема на въвеждане на ентералната формула Намаляване на осмоларитета на хранта Използване на храни с фибри Включване на антидиарични средства
Констипация	Приложение на опиоиди Приложение на храни без фибри Неадекватен течностен внос	Приложение на лаксативни средства Клизма Включване на обогатени с фибри храни Периферни опиоидни антагонисти Повешен внос на течности
Гадене	Медикаменти Бързо приложение на храната Хиперосмоларна формула	Приложение на антиеметици Намаляване скоростта на въвеждане Използване на изотонични формули
Аспирация	Количествени нарушения в съзнанието Булбарна парализа Разместване на сондата	Оценка на стомашен резидуален обем на всеки 4 часа Постпилорично (тънкочревно) хранене Приложение на прокинетици (<i>metoclopramide, erythromycin</i>) Повдигане на главовата част на тялото на поне 45° в леглото
Запушване на сондата	Недобро хомогенизиране на храната Остатъчни материји в сондата след проведено хранене	1. Инжектирай 5 ml топла вода в сондата, клампирай за 5 мин. и след това промиј с вода. При неуспех: 2. Инжектирай болус въздух (20-30 ml); при успех промиј с 30-50 ml топла вода, кока кола или сок от червена боровинка до изчистване на сондата. При неуспех: 3. Разтвори 1 капсула панкреатични ензими с 5-10 ml 8.4% NaHCO ₃ , инжектирай разтвора в сондата и клампирай за 5 мин., след което промиј с вода. При неуспех от горните действия смени сондата.

с изява на различни механични, инфекциозни, метаболитни и други усложнения, по-важните от които са представени на Табл. 4.

Мониторирание на ентерално хранене

Пациентите на ентерално сонгово хранене трябва да бъдат мониторирану периодично като за целта се проследяват следните показатели: телесно тегло, урея и електролити, пълна кръвна картина, толеранса към храненето (субективни оплаквания – подувание на корема, гадене, повръщане, диария, коремна болка и пр., както и 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). Честотата на мониториране на посочените показатели се определя от времето на провеждане на хранителното подпомагане, състоянието на пациента и от това дали е в болнични или амбулаторни условия. Честотата на проследяване на посочените показатели намалява с напредване на времето на провеждане на ентералното хранене, но мониторирането продължава задължително и след изписване от лечебното заведение. Промените в нутритивния статус в хода на хранителното подпомагане налагат преоценка на нутритивните нужди и промяна в режима на хранене.

Провеждането на ентерално сонгово хранене налага стриктна оценка на адекватността му в първите дни. При всички пациенти, при които с помощта на ентерално 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 ентерално хранене

Ентералното сонгово 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 гела на ентералното и пропорционално повишаване на пероралния хранителен внос, под непрекъснат контрол и оценка от страна на специалист, квалифициран в областта на клиничното хранене. Отстраняването на хранителните сонди се осъществява в зависимост от техниката им на поставяне и препоръките на фирмите производители.^{1, 17}

Домашно ентерално 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 ентерално хранене в домашни условия. Счита се, че около 10% от пациентите с ЕТГШ с преживяемост над 5 години се нуждаят от перманентно ентерално хранене. Необходимо е осигуряване на достатъчно време за обучение и адаптация на пациента за осъществяване на акуратна техника на ентерално хранене и грижи за гастростомната сонда преди изписването му в дома. Режимът на ентерален хранителен внос трябва да бъде съобразен с битовите условия, индивидуалния ентерален хранителен толеранс и социалната и професионална ангажираност на пациента. Необходимо е осигуряване на периодичен контрол и мони-

торинг от страна на квалифициран персонал в зависимост от конкретните ресурси на здравеопазната система.

Парентерално хранене

Препоръчва се да бъде прилагано при пациенти с противопоказания за ентерално хранене (нефункциониращ гастроинтестинален тракт или неадекватен ентерален хранителен внос, т.е. под 60% от дневните нутритивни нужди за повече от 10 дни). Приложението му при пациенти с ЕТГШ е рядко, тъй като в повечето случаи те се представят с интактен гастроинтестинален тракт.^{17, 33}

Основни показания за приложение на парентерално хранене при пациенти с епителни тумори на глава и шия са: (1) пациенти, при които приложението на всички методи на ентерално хранене са неподходящи и са свързани с неадекватен хранителен внос; (2) пациенти с невъзможен достъп до гастроинтестинален тракт и невъзможност за поставяне на хранителна сонда; (3) пациенти, при които е необходимо осигуряване на пълен покой на гастроинтестинален тракт.

Инфузията на хранителната смес започва веднага след приготвянето ѝ и приключва за максимален период от 24 часа. Инфузията се извършва с еднаква скорост с помощта на инфузионна помпа.

Заклучение

Развитието на малнутриция при пациенти с ЕТГШ е комплексен и многофакторен процес, който, оставен без контрол, води до тежки нарушения в неврохуморалното обкръжение, метаболитния телесен модел и нутритивния статус на организма. В този аспект хранителната и метаболитна поддръжка се разглеждат като витален компонент на съвременно мултимодално лечение на тази категория пациенти, насочен към задоволяване на техните специфични енергийни и пластични нужди и редуциране на негативните последици на малнутрицията. Пациентите с карциномна

малнутриция не толерират грешки в нутритивната интервенция, поради което последната трябва да бъде точно дозирана, навременно приложена и адекватно мониторирана.

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 WAJJM 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 and Neck* 2007; 29: 137-42
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. 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
11. Schattner MA, Willis HJ, Raykher A, et al. Long-term

- enteral nutrition facilitates optimization of body weight. *JEPN* 2005; 29: 198-203
12. Heys SD, Park KGM, Garlick PJ, et al. Nutrition and malignant disease: implications for surgical practice. *Br J Surg* 1992; 79: 614-623
 13. Campos ACL, Meguid MM. A critical appraisal of the usefulness of perioperative nutritional support. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 117-130
 14. Brookes GB, Clifford P. Nutritional status and general immune competence in patients with head and neck cancer. *J R Soc Med* 1981; 74 : 132-139
 15. 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
 16. Wood K. Audit of nutritional guidelines for head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. *J Hum Nutr Dietet* 2005; 18: 343-351
 17. 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
 18. Schofield WN, Schofield C, James WPT. Basal metabolic rate: review and prediction. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985; 39c (Suppl 1): 5-96
 19. Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS. Serum albumin. *Hepatology* 1988; 8: 385-401
 20. 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
 21. Taylor TV, Rimmer S, Day B, et al. Ascorbic acid supplementation in the treatment of pressure sores. *Lancet* 1974; ii : 544-546
 22. Hallbook T, Lanner E. Serum zinc and healing of venous leg ulcers. *Lancet* 1972; ii: 780-782
 23. Doerr TD, Prasad AS, Marks SC, et al. Zinc deficiency in head and neck cancer patients. *J Am Coll Nutr* 1997; 16: 418-422
 24. Food Standards Agency. Food standards agency expert group on vitamins and minerals. Safe upper levels for vitamins and minerals. London: Food Standards Agency, 2003
 25. Walsh CT, Sandstead HH, Prasad AS, et al. Zinc: health effects and research priorities for the 1990s. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 2): 4-46
 26. Behl D, Jatoi A. Pharmacological options for advanced cancer patients with loss of appetite and weight. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 1085-1090
 27. 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
 28. 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
 29. 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
 30. Lüscher C, Aschl G, Heßbuterne X, et al. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition – Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Clin Nutr* 2005; 24: 848-861
 31. 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
 32. 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
 33. Thomas B, Bishop J, eds. Parenteral nutrition. In: Manual of dietetic practice. Oxford, UK: Blackwell Scientific, 2007: 113-119



МОРЕ
2016
ЭКСПЕРТЕН БОРД

ЕКСПЕРТЕН БОРД

*Клинично поведение при малигнени епителни тумори
на глава и шия*

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

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
ОЦ Унихоспитал – 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 Юлиан РАНГАЧЕВ
УМБАЛ Царица Йоанна – София

ДАРЗАЛАС

СИМВОЛИЧЕН ПОКРОВИТЕЛ НА



Дарзалас е велик древнотракийски бог на гетите, считан за покровител на античния град Одесос, днешна Варна. Археологически находки с изображението му датират от III в. пр. Хр.

В божественото име на Дарзалас е вложен индоевропейският корен *ther* — смел. Ономастиката твърди, че старобългарският език го е пренесъл през вековете в глагола *дръзовати* – осмелявам се, дръзвам, дерзая. Древните историци на Одесос наричат Дарзалас *Смелия бог*, а придошлите елини го почитат с прозвището *Teos Megas* (Великия бог).

В Одесоския храм на Дарзалас жреци обучавали своите неофити в мистериите на творческата воля и безстрашието. Преминалите през посвящение се увенчавали с Венец на смелост.

Според късноантичния историк Йорданес, през 347 г. пр. Хр., по време на обсадата на Одесос от Филип II Македонски, баща на Александър III Велики, срещу завоевателите излязла процесия от жреци, облечени в бели дрехи, които пеели химни на своя велик бог, акомпанирайки на лири. Поразен от магическата им сила, Филип II заповядал да се вдигне обсадата и да се върне заграбеното.

Векове след тези събития, през гръкоримската епоха (до III в. сл. Хр.), култът към Дарзалас продължава да бъде почитан в Одесос под формата на ежегодни тържествени процесии, монетни емисии с образа му и всенародни спортни състезания, наречени *Дарзалеи*.

ОЧАКВАЙТЕ РЪКОВОДСТВАТА НА



**ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МАЛИГНЕНИ
ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ**



**ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЕН
И АНАЛЕН КАРЦИНОМ в.2 2016**

**КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ
ПРИ МАЛИГНЕНИ
ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ
НА ГЛАВА И ШИЯ**

Текстове за продължаващо медицинско обучение

Българска. Първо издание

Редактор: *доц. д-р Димитър Калев, д.м.*

Графичен и компютърен дизайн: *Петър Желев*

"АРТ ТРЕЙСЪР" ООД
Варна, 2016

ISBN 978-619-7094-24-4



9 786197 094244



БЪЛГАРСКО
ОНКОЛОГИЧНО
НАУЧНО
ДРУЖЕСТВО



СБАЛОЗ ВАРНА



МЕДИЦИНСКИ
УНИВЕРСИТЕТ
ВАРНА



MORE
2017

www.more-conference.com

МУЛТИДИСЦИПЛИНАРНИ
ОНКОЛОГИЧНИ
РАЗГОВОРИ И
ЕКСТРАКТИ

ОСМА
НАЦИОНАЛНА
КОНФЕРЕНЦИЯ

ПРЕДИКТИВНИ
ТУМОРНИ
БИОМАРКЕРИ –
ТЕСТВАНЕ И
КЛИНИЧНА ИНТЕРПРЕТАЦИЯ



19–21 октомври 2017, Варна

MERCK

SANOFI 

Lilly



**Boehringer
Ingelheim**

Roche

 **CHIMIMPORT**
PUBLIC HOLDING COMPANY



9 786197 094145