



Клинические рекомендации

# Рак ротоглотки

МКБ 10: C01, C05, C9, C10

Возрастная категория: **взрослые, дети**

Год утверждения: **2018 (пересмотр каждые 3 года)**

Профессиональные ассоциации:

**Ассоциация онкологов России**

**Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи**

**Российское общество клинической онкологии**

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации \_\_

\_\_\_\_\_ 201\_ г.

**Оглавление**

Список сокращений .....	3
Термины и определения .....	4
1. Краткая информация.....	5
2. Диагностика .....	9
3. Лечение.....	11
4. Реабилитация .....	17
5. Профилактика.....	18
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания .....	18
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	18
Список литературы .....	19
Приложение А1. Состав рабочей группы .....	20
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	21
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента .....	24
Приложение В. Информация для пациентов.....	25

**Ключевые слова**

- Рак ротоглотки
- Лучевая терапия
- Системная химиотерапия

**Список сокращений**

ЛУ – лимфатические узлы

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭКГ – электрокардиография

КТ – компьютерная томография

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

ЛТ – лучевая терапия

ХЛТ – химио-лучевая терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

ПХТ – полихимиотерапия

ПЦР – полимеразная цепная реакция л/у

– лимфатические узлы

5-ФУ – 5 фторурацил

HPV 16 – вирус папилломы человека 16 подтип

HPV 18 - вирус папилломы человека 18 подтип

TNM — (аббревиатура от tumor, nodus и metastasis) международная классификация стадий развития раковых опухолей pT послеоперационное стадирование опухоли pN – послеоперационное стадирование регионарных л/у

### **Термины и определения**

**Передняя стенка ротоглотки:** корень языка, валлекулы

**Боковые стенки:** небные миндалины, миндаликовые ямки, передние, задние небные дужки, язычно-миндаликовые борозды

**Задняя стенка ротоглотки:** правая, левая сторона

**Верхняя стенка ротоглотки:** нижняя поверхность мягкого неба, язычок.

## 1. Краткая информация

### 1.1 Определение<sup>1,3</sup>

**Рак ротоглотки** – злокачественная опухоль, развивающаяся из элементов неороговевающего эпителия ротоглотки.

### 1.2 Этиология<sup>1,3,13-18</sup>

Основным этиологическим фактором развития рака ротоглотки считаются:

- Вредные привычки: курение, особенно в сочетании с употреблением крепкого алкоголя, жевание различных смесей (нас, бетель и т.д.).
- HPV в особенности его 16 и 18 подтипы

### 1.3 Эпидемиология<sup>1,2</sup>

В структуре заболеваемости по отношению ко всем злокачественным новообразованиям рак ротоглотки составляет 0,7% у мужчин и 0,09% у женщин России. Чаще всего поражение локализуется в области небных миндалин – 63,7%, у 20,8% - в корне языка, у 9,1% - в области задней стенки глотки, у 5,2% - в области мягкого неба. Наиболее часто заболевание выявляется в возрасте от 40 до 54 лет.

### 1.4 Кодирование по МКБ 10<sup>1,2</sup>

**Злокачественное новообразование миндалины (C09):**

C09.0 - Злокачественное новообразование миндалинковой ямки

C09.1 - Злокачественное новообразование дужки небной миндалины (передней или задней)

C09.8 - Поражение миндалины, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C09.9 - Злокачественное новообразование миндалины неуточненной

**Злокачественное новообразование ротоглотки (C10)**

C10.0 - Злокачественное новообразование ямки надгортанника

C10.1 - Злокачественное новообразование передней поверхности надгортанника

C10.2 - Злокачественное новообразование боковой стенки ротоглотки

C10.3 - Злокачественное новообразование задней стенки ротоглотки

C10.4 - Злокачественное новообразование жаберных щелей

C10.8 - Поражение ротоглотки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C10.9 - Злокачественное новообразование ротоглотки неуточненное

### **Международная гистологическая классификация опухолей ротоглотки. (классификация ВОЗ, 4-е издание, 2010 г)**

#### **Злокачественные эпителиальные опухоли**

- 8070/3 Плоскоклеточный рак, БДУ
- 8051/3 Бородавчатый рак, БДУ
- 8083/3 Базалоидный плоскоклеточный рак
- 8052/3 Папиллярный плоскоклеточный рак
- 8074/3 Плоскоклеточный рак, веретенклеточный
- 8075/3 Плоскоклеточный рак, аденоидный
- 8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак
- 8082/3 Лимфоэпителиальный рак

## **1.5 Классификация<sup>1-3,8</sup>**

Степень распространенности эпителиальных злокачественных опухолей ротоглотки представлена в классификации TNM 2009 г.

Эпителиальные злокачественные опухоли ротоглотки в основном представлены 2 морфологическими вариантами: плоскоклеточный рак и лимфоэпителиома.

#### **Символ T содержит следующие градации:**

T<sub>x</sub> – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T<sub>is</sub> – преинвазивная карцинома (интраэпителиальная инвазия или инвазия собственной пластинки слизистой оболочки).

T<sub>1</sub> – опухоль 2 см или менее в наибольшем измерении

T<sub>2</sub> – опухоль более 2 см., но не более 4 см. в наибольшем измерении

T<sub>3</sub> – опухоль более 4 см. в наибольшем измерении или распространение на язычную поверхность надгортанника.

T<sub>4a</sub> – опухоль распространяется на гортань, глубокие мышцы языка, медиальную крыловидную мышцу, твердое небо или нижнюю челюсть.

T<sub>4b</sub> – опухоль распространяется на латеральную крыловидную мышцу, крыловидные отростки, боковую поверхность носоглотки, основание черепа или на внутреннюю сонную артерию.

**Символ N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных л/у**

N<sub>x</sub> – недостаточно данных для оценки регионарных л/у.

N<sub>0</sub> – поражения регионарных л/у нет.

N<sub>1</sub> – метастазы в одном л/у на стороне поражения не более 3-х см. в наибольшем измерении

N<sub>2</sub> – метастазы в одном л/у на стороне поражения более 3-х см. но не более 6 см. в наибольшем измерении; или в нескольких л/у на стороне поражения не более 6 см. в наибольшем измерении; двухстороннее или контралатеральное поражение л/у не более 6 см в наибольшем измерении

N<sub>2a</sub> – метастазы в одном л/у на стороне поражения более 3-х см. но не более 6 см. в наибольшем измерении.

N<sub>2b</sub> – метастазы в нескольких л/у на стороне поражения не более 6 см. в наибольшем измерении.

N<sub>2c</sub> – двухстороннее или контралатеральное метастазы в л/у не более 6 см в наибольшем измерении

N<sub>3</sub> – метастазы в л/у более 6 см в наибольшем измерении

**Символ M характеризует наличие или отсутствие**

**отдаленных метастазов M<sub>0</sub> – отдаленных метастазов**

нет.

M<sub>1</sub> – наличие отдаленных метастазов.

**Таблица 1 – Группировка по стадиям  
p16 - (отриц)**

Стадия	T	N	M
0	is	0	0
I	1	0	0
II	2	0	0
III	3	0	0
	1	1	0
	2	1	0
	3	1	0
IVA	4a	0	0
	4a	1	0
	4a	2	0
	1	2	0
	2	2	0
	3	2	0
IVB	любое T	3	0
	4b	любое N	0
IVC	любое T	любое N	1

**p16 HPV (полож)**

Стадия	T	N	M
I	1	0	0
	2	0	0
	1	1	0
	2	1	0
II	1	2	0
	2	2	0
	3	0	0
	3	1	0
	3	2	0
III	1	3	0
	2	3	0
	3	3	0
	4	0	0
	4	1	0
	4	2	0
	4	3	0
IV	Любое	любое	1

## 2. Диагностика<sup>2,4,19</sup>

### 2.1 Жалобы и анамнез<sup>2,4,19</sup>

- Всем пациентам раком ротоглотки проводится сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения. Среди факторов риска необходимо выделить следующие: вредные бытовые привычки (курение, употребление крепких спиртных напитков), производственные вредности, хроническая инфекция (хронический фарингит, тонзиллит, частые ангины).

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - IIb)

### 2.2 Физикальное обследование<sup>2,4,19</sup>

- Всем пациентам раком ротоглотки проводится физикальный осмотр, включающий осмотр и пальпацию (бимануальную) очага поражения и регионарных ЛУ оценка нутритивного статуса.

**Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств - IV)

### 2.3 Лабораторная диагностика<sup>2,4,19</sup>

- Всем пациентам раком ротоглотки рекомендуется выполнять развернутые клинический и биохимический анализы крови, исследование свёртывающей системы крови, анализ мочи, определение вируса папилломы человека HPV 16 и 18 подтипов в биоптатах опухоли методом ПЦР.

**Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств - IV)

### 2.4 Инструментальная диагностика<sup>2,4,19</sup>

- Всем пациентам раком ротоглотки рекомендуется проведение фиброскопии верхних дыхательных и пищеварительных путей с взятием биопсии и мазков отпечатков с поверхности эрозий, изъязвлений, пунктатов уплотнений без признаков изъязвлений и увеличенных шейных л/у для цитологического и гистологического исследования.

**Уровень убедительности рекомендаций – С** (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется выполнить УЗИ л/у шеи с пункцией непальпируемых л/у.

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - III)

**Комментарий:** Регионарные метастазы диагностируются в 80% случаев и нередко является первым клиническим проявлением заболевания<sup>19</sup>

- Рекомендуется выполнить УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

**Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется выполнить рентгенографию грудной клетки.

**Уровень убедительности рекомендаций - С** (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется выполнить ПЭТ-КТ при подозрении на диссеминированный процесс.

**Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)**

- Рекомендуется выполнить ЭКГ.

**Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)**

- Рекомендуется выполнить КТ костей лицевого скелета с внутривенным контрастированием в случае подозрения распространения опухоли на нижнюю/верхнюю челюсти, парафарингеальное пространство, основание черепа<sup>19</sup>.

**Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia)**

- Рекомендуется выполнить остеосцинтиграфию при подозрении на метастатическое поражение костей скелета.

**Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)**

- Рекомендуется выполнить ТАБ под контролем УЗИ при подозрении на метастазы л/у шеи

**Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)**

- Рекомендуется при подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям проводить дополнительное обследование: эхокардиографию, холтеровское мониторирование сердечной деятельности, исследование функции внешнего дыхания, УЗИ сосудов шеи и нижних конечностей, консультации кардиолога, эндокринолога, невропатолога.

**Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)**

## **2.5 Иная диагностика**<sup>2,4,19</sup>

- Всем пациентам раком ротоглотки рекомендуется проводить гистологическое исследование хирургически удаленного опухолевого препарата, при этом в морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры:
  1. Размеры опухоли;
  2. Глубина инвазии опухоли
  3. Гистологическое строение опухоли;
  4. Степень дифференцировки опухоли;
  5. Наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован
  6. pT;
  7. pN (с указанием общего числа исследованных и поражённых лимфоузлов, признаков экстранодального распространения опухоли);
  8. Наличие поражения краев резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
  9. Определение ДНК HPV 16 и 18 подтипов в опухоли методом ПЦР

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – IV)**

### 3. Лечение<sup>5,6,7,19,21</sup>

Рекомендуется рассматривать хирургическое вмешательство как основной метод радикального лечения больных раком ротоглотки.

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ia)

**Комментарии:** по показаниям дополнительно проводится адъювантная/неoadъювантная химио-лучевое лечение.

- **p16 – (отриц) T1–T2, N0-1** рекомендуется выполнение органосохранного открытого или трансорального оперативного вмешательства с одно или двухсторонней шейной лимфодиссекцией.

**Комментарии:** В случае выявления при плановом гистологическом исследовании одного метастаза в ЛУ рекомендуется ЛТ при наличии дополнительных неблагоприятных гистологических признаков: прорастание опухоли капсулы ЛУ, положительные края, несколько метастазов в ЛУ, периневральная инвазия, сосудистая эмболия рекомендуется конкурентная ХЛТ или повторное оперативное вмешательство (в случае положительных краев резекции).

- При невозможности выполнения органосохранного радикального оперативного вмешательства на первом этапе проводится курс ДЛТ или конкурентной ХЛТ (только для T2, N1). При наличии остаточной опухоли и/или метастатических ЛУ после окончания лечения рекомендовано хирургическое лечение. В случае полной регрессии метастатических узлов после использования консервативных методов лечения показано динамическое наблюдение

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - IIa)

- **p16 – (отриц) T3,T4a, N0-1;** рекомендуется выполнение органосохранного открытого или трансорального оперативного вмешательства с одно/двухсторонней шейной лимфодиссекцией и последующей послеоперационной ЛТ.

**Комментарии:** В случае выявления при плановом гистологическом исследовании неблагоприятных гистологических признаков: прорастание опухоли капсулы ЛУ, положительные края резекции, метастазы в ЛУ IV или V уровня, периневральная и сосудистая инвазия рекомендуется конкурентная (одновременная) ХЛТ.

- При невозможности выполнения органосохранного радикального оперативного вмешательства на первом этапе проводится конкурентная ХЛТ или индукционная химиотерапия с последующей конкурентной ХЛТ. При наличии остаточной опухоли и/или метастатических ЛУ после окончания лечения рекомендовано хирургическое лечение. В случае полной регрессии метастатических узлов после использования консервативных методов лечения показано динамическое наблюдение

**Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)**

- **p16 – (отриц) любое T N2-3** рекомендуется выполнение органосохранного открытого или трансорального оперативного вмешательства с одно/двухсторонней шейной лимфодиссекцией и последующей послеоперационной ЛТ.

**Комментарии:** В случае выявления при плановом гистологическом исследовании неблагоприятных гистологических признаков: прорастание опухолью капсулы ЛУ, положительные края резекции, метастазы в ЛУ IV или V уровня, периневральная и сосудистая инвазия конкурентная ХЛТ.

- При невозможности выполнения органосохранного радикального оперативного вмешательства на первом этапе проводится конкурентная ХЛТ или индукционная химиотерапия с последующей конкурентной ХЛТ. При наличии остаточной опухоли и/или метастатических ЛУ после окончания лечения рекомендовано хирургическое лечение. В случае полной регрессии метастатических узлов после использования консервативных методов лечения показано динамическое наблюдение.

**Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)**

- **p16 HPV (полож.) T1–T2, N0-1** рекомендуется выполнение органосохранного открытого или трансорального оперативного вмешательства с одно или двухсторонней шейной лимфодиссекцией.

**Комментарии:** В случае выявления при плановом гистологическом исследовании положительных краев резекции рекомендовано повторное оперативно вмешательство, при наличии дополнительных неблагоприятных гистологических признаков: прорастание опухолью капсулы ЛУ, несколько метастазов в ЛУ, периневральная инвазия, сосудистая эмболия рекомендуется конкурентная ХЛТ.

При невозможности выполнения органосохранного радикального оперативного вмешательства на первом этапе проводится курс ДЛТ или конкурентной ХЛТ (только для T2, N1). При наличии остаточной опухоли и/или метастатических ЛУ после окончания лечения рекомендовано хирургическое лечение. В случае полной регрессии метастатических узлов после использования консервативных методов лечения показано динамическое наблюдение

**Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)**

- **p16 HPV (полож) T3,T4a, N0-1 (единичный л/у менее 3 см);** рекомендуется выполнение органосохранного открытого или трансорального оперативного вмешательства с одно/двухсторонней шейной лимфодиссекцией.

**Комментарии:** В случае выявления при плановом гистологическом исследовании дополнительных неблагоприятных гистологических признаков: прорастание опухоли капсулы ЛУ, несколько метастазов в ЛУ, периневральная инвазия, сосудистая эмболия, положительные края резекции рекомендуется конкурентная ХЛТ.

- При невозможности выполнения органосохранного радикального оперативного вмешательства рекомендован курс индукционной химиотерапии с последующей конкурентной ХЛТ. При наличии остаточной опухоли и/или метастатических ЛУ после окончания лечения рекомендовано хирургическое лечение. В случае полной регрессии метастатических узлов после использования консервативных методов лечения показано динамическое наблюдение

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - Па)

- **p16 HPV (полож) любое T N1 (единичный л/у более 6 см или несколько л/у на стороне поражения менее 3 см) N 2-3** рекомендуется выполнение органосохранного открытого или трансорального оперативного вмешательства с одно/двухсторонней шейной лимфодиссекцией и последующей послеоперационной ЛТ.

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - Па)

- **Локальный рецидив или остаточная опухоль без предшествующей лучевой терапии.** Рекомендовано хирургическое вмешательство или конкурентная химио-лучевая терапия или индукционная химиотерапия с последующей конкурентной химио-лучевой терапией.

*Комментарии:* В случае выявления после хирургического вмешательства при плановом гистологическом исследовании неблагоприятных гистологических признаков (прорастание опухоли капсулы ЛУ, наличие периневральной инвазии, опухолевых эмболов в сосудах) рекомендована конкурентная ХЛТ, при положительных краях резекции – рекомендовано рассмотреть вопрос о повторном оперативном вмешательстве или проведении ЛТ.

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - Па)

- **Локальный рецидив или остаточная опухоль после лучевой терапии.** Рекомендовано хирургическое вмешательство с обсуждением вопроса о повторной лучевой терапии или повторная лучевая терапия с последующей противорецидивной химиотерапией

### Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- **Локальный рецидив или остаточная опухоль с отдаленными метастазами**
- При оценке общего состояния пациента по шкале Карновского 0-1 рекомендовано рассмотреть вопрос о противорецидивной полихимиотерапии или монотерапии
- При оценке общего состояния пациента по шкале Карновского 2 рекомендована монокимиотерапия или симптоматическое лечение
- При оценке общего состояния пациента по шкале Карновского 3 рекомендовано симптоматическое лечение

### Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств

#### 3.1 Принципы хирургического лечения<sup>5,6,7,19,21</sup>

- **Оценка** Всех пациентов до лечения должен оценивать хирург-онколог, специализирующийся на опухолях головы и шеи, которому следует предпринять следующие действия: рассмотреть адекватность биопсийного материала, стадирования и визуализации опухолевого процесса (КТ, МРТ) для определения степени распространения опухоли, исключить наличие синхронной первичной опухоли, оценить текущий функциональный статус и возможность хирургического лечения, если первичное лечение было нехирургическим, разработать проспективный план наблюдения, который будет включать адекватное обследование зубов, питания и здорового образа жизни, а также вмешательства и любые другие дополнительные исследования, которые необходимы для полной реабилитации. Для пациентов, которым выполняют плановые операции, необходимо проработать хирургическое вмешательство, края резекции клинически определяемой опухоли со свободными от опухоли хирургическими краями. Хирургическое вмешательство не следует модифицировать на основании клинического ответа, полученного до лечения, при настоящем осмотре (регрессии опухоли), за исключением случаев прогрессии опухоли, которая вынуждает проводить более обширную операцию для охвата всей опухоли во время окончательной резекции.
- **Оценка операбельности** Поражение опухолью следующих структур связано с плохим прогнозом или классифицируется как стадия T4b (например, неоперабельность, ассоциированная с технической невозможностью получить чистые края резекции): значительное поражение крыловидно-небной ямки, тяжелые тризмы из-за инфильтрации опухолью крыловидных мышц; макроскопическое распространение опухоли на основание черепа (например, эрозия крыловидных пластинок или основной кости, расширение овального отверстия и др.); возможная инвазия (охват) стенки общей или внутренней сонной артерии. Охват обычно оценивается радиологически (по данным КТ и МРТ) и диагностируется, если опухоль окружает  $\geq 270^\circ$  окружности сонной артерии; непосредственное

распространение опухоли из регионарных ЛУ с поражением кожи, прямое распространение на структуры средостения предпозвоночную фасцию или шейные позвонки

- **Удаление первичного очага.** По возможности необходимо выполнять удаление первичной опухоли единым блоком. Необходимо планировать хирургическое удаление в зависимости от степени распространения первичной опухоли, установленной при клиническом исследовании, и тщательной интерпретации соответствующих радиографических снимков. Предпочтительно выполнять трансоральные резекции при помощи СО2 лазера и под оптическим увеличением. В случае если опухоль прилежит к двигательному или сенсорному нерву, не исключено наличие периневральной инвазии. В данной ситуации следует выделить нерв в проксимальном и дистальном направлениях и выполнить его резекцию для получения чистого края резекции. Подтверждено, что для получения ткани, свободной от опухоли, рекомендуется диагностика проксимального и дистального краев нерва методом замороженных срезов (срочное гистологическое исследование).
- **Края резекции** Адекватное удаление определяется как расстояние от края резекции до макроскопически видимой опухоли  $\geq 2$  см или отрицательный край замороженного среза. В целом оценку замороженных срезов обычно проводят интраоперационно, если зона, макроскопически свободная от опухоли по краю резекции составляет  $< 2$  см, невозможно определить линию резекции в связи с нечеткой границей опухоли или имеется подозрение на наличие резидуальной опухоли. Необходимо включать подробное описание края резекции в операционный журнал. Края можно оценить по удаленному препарату или, как альтернатива, из ложа опухоли с правильным ориентированием. Чистый край определяется как расстояние от инвазивного края опухоли, который составляет  $\geq 5$  мм от края резекции. Близкий край определяется как расстояние от инвазивного края опухоли до края резекции, равное  $< 5$  мм. Первичную опухоль следует пометить таким образом, чтобы патологоанатом мог адекватно оценить ориентацию препарата. Шейную диссекцию необходимо ориентировать или выполнять срезы по порядку для определения уровня ЛУ, включенных в зону диссекции. Реконструкцию хирургических дефектов нужно проводить с использованием конвенциональной техники по усмотрению хирурга. По возможности рекомендуется первичное ушивание, но при этом не следует пренебрегать широкими краями резекции, свободными от опухоли. По усмотрению хирурга выполняется пластическое ушивание с применением местных/регионарных лоскутов, свободных лоскутов, расщепленного кожного лоскута или других лоскутов с/без реконструкции нижней челюсти.

**Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)**

### **3.2 Принципы лучевой терапии**<sup>5,6,7,19,21</sup>

**Послеоперационная ЛТ:** Интервал между оперативным вмешательством и сроком начала послеоперационной ЛТ не должен превышать 6 недель. Высокий риск – наличие неблагоприятных морфологических признаков – 60-66 Гр (2 Гр/фракция) ежедневно с понедельника по пятницу в течение 6-6,5 недель. Низкий или средний риск клинически не измененные ЛУ от 50 Гр (2.0 Гр/фракция).

- **ЛТ в самостоятельном варианте:** Рекомендована ЛТ на первичный очаг и клинически определяемые регионарные метастазы 66-70 Гр (2 Гр/фракция) ежедневно с понедельника по пятницу в течении 6-7 недель; на клинически не измененные ЛУ 50 Гр (2.0 Гр/фракция)

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - IIa)

- **Конкурентная ХЛТ:** Рекомендована ЛТ на первичный очаг и клинически определяемые регионарные метастазы – 70Гр (2,0 Гр/фракция) ежедневно с понедельника по пятницу в течении 6-7 недель; на клинически неизмененные ЛУ 50 Гр (2.0 Гр/фракция).

**Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - Ia)

### **3.3 Принципы системной химиотерапия**<sup>5,6,7,19,21</sup>

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

- **Индукционная ХТ с последующей последовательной ХЛТ** Рекомендована индукционная ПХТ: Доцетаксел 75мг/м<sup>2</sup> 1-й день + цисплатин 75мг/м<sup>2</sup> 1-й день + 5-ФУ 1000мг/м<sup>2</sup>/сут 1-4 дни, всего 2-3 курса ХТ с интервалом 3 недели. В качестве конкурентной (одновременная) ХЛТ после индукции рекомендовано проведение ХТ с включением цисплатина 100мг/м<sup>2</sup> 1-й, 22-й, 43-й дни, однако учитывая высокую токсичность указанной схемы конкурентной терапии предпочтительно еженедельное введение карбоплатина 1,5-2,0 АУС или цетуксимаба 400мг/м<sup>2</sup> за неделю до начала ЛТ и 250мг/м<sup>2</sup> еженедельно во время проведения ЛТ.

**Уровень убедительности рекомендаций – 2В** (уровень достоверности доказательств - Ia)

- 

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ia)

- **Одновременная (самостоятельная) ХЛТ.** Цисплатин (предпочтительно) или карбоплатин или цетуксимаб + ЛТ. ЛТ на первичный очаг и клинически определяемые регионарные метастазы – 70Гр (2,0 Гр/фракция) ежедневно с понедельника по пятницу в течении 6-7 недель; на клинически неизмененные ЛУ 44-60 Гр (2.0 Гр/фракция); Цисплатин в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> на фоне гипергидратации в 1, 22 и 43-й дни ЛТ (суммарная доза во время ЛТ – 300 мг/м<sup>2</sup>) или возможно еженедельное введение карбоплатина 1,5-2,0 АУС или

цетуксимаба 400мг/м<sup>2</sup> за неделю до начала лучевой терапии и 250мг/м<sup>2</sup> еженедельно во время проведения ЛТ

### **Уровень убедительности рекомендаций – 2В (уровень достоверности доказательств - Ia)**

• **Противорецидивная химиотерапия** Рекомендовано в качестве полихимиотерапии первой линии один из следующих режимов:

• **DC+цетуксимаб** - Доцетаксел 75 мг\м<sup>2</sup> в/в в 1-й день+ цисплатин 75 мг\м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, каждые 3 недели + цетуксимаб 400 мг\м<sup>2</sup> (нагрузочная доза), далее - 250 мг\м<sup>2</sup> в/в еженедельно; после 6 курсов ХТ в случае отсутствия прогрессирования рекомендовано продолжить поддерживающую терапию цетуксимабом еженедельно.

• **PtxCarbo+цетуксимаб** - Паклитаксел 100 мг / м<sup>2</sup> в / в в 1-й и 8-й дни + карбоплатин АUC 2,5 в / в в 1-й и 8-й дни + цетуксимаб 400 мг / м<sup>2</sup> в/в (2-часовая инфузия) в 1-й день 1-го курса, затем — 250 мг / м<sup>2</sup> в / в (1-часовая инфузия) в 8-й и 15-й дни первого курса и в 1-й день последующих курсов; продолжительность курса 21 день; после завершения ХТ в случае отсутствия прогрессирования рекомендовано продолжить поддерживающую терапию цетуксимабом 250 мг / м<sup>2</sup> в / в еженедельно

• В качестве монокимиотерапии первой линии рекомендован один из следующих препаратов: цисплатин, карбоплатин, паклитаксел, доцетаксел, 5-ФУ, Метотрексат, Цетуксимаб, Гемцитабин.

• В качестве химиотерапии 2-й линии рекомендован один из режимов, перечисленных выше или ниволумаб (в случае прогрессии после или на фоне химиотерапии, содержащей платину), пембролизумаб (в случае прогрессии после или на фоне химиотерапии, содержащей платину) или афатиниб (в случае прогрессии после или на фоне химиотерапии, содержащей платину)

### **Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIa)**

#### **4. Реабилитация<sup>19</sup>**

- Рекомендуется проводить реабилитацию, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациентов после проведенных хирургических вмешательств и/или химиотерапии.

### **Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV)**

## 5. Профилактика<sup>19</sup>

- Рекомендуется соблюдать следующую периодичность и методы наблюдения после завершения лечения:

В первые 1-2 года физикальный осмотр и сбор жалоб рекомендуется проводить каждые 36 месяцев, на сроке 3-5 лет – 1 раз в 6-12 месяцев. После 5 лет с момента операции визиты один раз в год или при появлении жалоб. У пациентов с высоким риском рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращен.

Объем обследования:

1. Анамнез и физикальное обследование
2. Фиброскопия
3. УЗИ л/у шеи с 2-х сторон, органов брюшной полости и малого таза каждые 3-6 мес. в зависимости от риска прогрессирования;
4. Рентгенография органов грудной клетки каждые 12 мес.

**Уровень убедительности рекомендаций - А** (уровень достоверности доказательств - Ia)

**Комментарии:** задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью раннего начала химиотерапии или хирургического лечения резектабельных метастатических очагов, рецидивных опухолей, а также выявление метастатических опухолей головы и шеи.

## 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

### Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено ультразвуковое исследование регионарных лимфатических узлов при стадии Т3 - Т4 (при установлении диагноза)	Да/Нет
2	Выполнена рентгенография органов грудной клетки и/или компьютерная томография органов грудной клетки при стадии Т3 - Т4 (при установлении диагноза)	Да/Нет
3.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства и/или компьютерная томография органов брюшной полости и/или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости при стадии Т3-Т4 (при установлении диагноза)	Да/Нет
4	Выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза и/или компьютерная томография органов малого таза и/или магнитно-резонансная томография органов малого таза (при установлении диагноза).	Да/Нет

5.	Выполнено морфологическое и/или иммуногистохимическое исследование препарата удаленных тканей (при хирургическом вмешательстве)	Да/Нет
6.	Выполнена химиотерапия и/или таргетная терапия и/или лучевая терапия при наличии морфологической верификации диагноза (при химиотерапии и/или таргетной терапии и/или лучевой терапии)	Да/Нет
7.	Выполнена дозиметрическая верификация рассчитанного плана (при лучевой терапии)	Да/Нет
8.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый не более, чем за 5 дней до начала курса химиотерапии и/или таргетной терапии и/или лучевой терапии	Да/Нет
9.	Начат первый курс химиотерапии и/или таргетной терапии не позднее 30 дней от момента выявления прогрессирования или метастатической болезни (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

### Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017., с.11, 15, 16
- Давыдов М.И. Энциклопедия клинической онкологии Москва, ООО «РЛС-2004», 2004
- Л.Х. Собин, М. Господарович, К. Виттекинд. TNM. Классификация злокачественных опухолей.- 7-е издание – М.: Логосфера, 2011, стр. 45-49.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cancer of the Oral Cavity. Cancer of the Supraglottic Larynx. Version 1.2016.
- Haddadin KJ, Soutar DS, Oliver RJ, et al. Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection. Head Neck 1999;21(6):517–525
- Teymoortash, A. Current advanced in diagnosis and surgical treatment of lymph node metastasis in head and neck cancer / A. Teymoortash, J.A. Werner // GMS Curr. Top Otorhinolaryngol. Head Neck Surg. — 2012. — Vol. 11. — P. 04.
- Жуманкулов А.М., Остринская Т.В., Литвинов А.П., Лебедева Ж.С. Брахитерапия злокачественных опухолей полости рта и ротоглотки. Опухоли головы и шеи. 2015;5(4):41-47.
- American Joint Committee on Cancer. Pharynx. In: AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York, Springer: 2010; 41–49. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med. 2010;363:24–
- Atkinson JC, Harvey KE, Domingo DL, et al. Oral and dental phenotype of dyskeratosis congenita. Oral Dis. 2008;14:419–427.
- Brown LM, McCarron P, Freedman DM. New Malignancies Following Cancer of the Buccal Cavity and Pharynx. In: Curtis RE,

11. Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, Tucker MA, Fraumeni JF Jr. (eds). *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*. National Cancer Institute. NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda, MD, 2006.
12. Bsoui SA, Huber MA, Terezhalmay GT. Squamous cell carcinoma of the oral tissues: A comprehensive review for oral healthcare providers. *J Contemp Dent Pract*. 2005;4:1–16.
13. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 10;29(32):4294-4301. Epub 2011 Oct 3.
14. Cogliano V, Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Smokeless tobacco and tobacco-related nitrosamines. *Lancet Oncol*. 2004;5:708.
15. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007;356:1944–1956.
16. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, Tong ZY, Xiao W, Kahle L, Graubard BI, Chaturvedi AK. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA*. 2012;307(7):693-703. Epub 2012 Jan 26.
17. Henley SJ, Thun MJ, Connell C, Calle EE. Two large prospective studies of mortality among men who use snuff or chewing tobacco (United States). *Cancer Causes Control*. 2005;16:347–358.
18. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(23):1772-1783.
19. Koch WM, Stafford E, Bajaj G. Cancer of the Oral Cavity. Part A: General Principles and Management. In: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK, eds. *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins; 2009: 250–265.
20. Kutler DI, Auerbach AD, Satagopan J, et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:106–112.
21. Mendenhall WM, Werning JW, Pfister DG. Treatment of head and neck cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2011:729–780.

#### **Приложение А1. Состав рабочей группы**

1. **Алиева Севил Багатуровна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник, отделение радиационной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи»
2. **Алымов Юрий Владимирович** врач-онколог, аспирант кафедры онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, исполнительный директор Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи»
3. **Болотин Михаил Викторович**, к.м.н., научный сотрудник, отделение хирургическое № 11 опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи»

4. **Мудунов Али Мурадович**, д.м.н., заведующий отделением хирургическим № 11 опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи»
5. **Подвизников Сергей Олегович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, вице-президент Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи»

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи –онкологи;
2. Врачи-хирурги;
3. Врачи-радиологи;
4. Врачи-химиотерапевты;
5. Врачи-генетики;
6. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме РБ в РФ и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

**Таблица П1** – Уровни достоверности доказательств в соответствии с классификацией Агентства по политике медицинского обслуживания и исследований (АНСРР, 1992)

Уровни достоверности доказательств	Описание
Ia	Доказательность, основанная на мета-анализе рандомизированных
	контролируемых исследований
Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
IIa	Доказательность, основанная как минимум на одном крупном нерандомизированном контролируемом исследовании
IIb	Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном

III	Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном, типа сравнительных исследований, корреляционных исследований и исследований случай-контроль
IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов

**Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций в соответствии с классификацией Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (AHRQ, 1994)**

Уровень убедительности рекомендации	Уровни достоверности доказательств	Описание
A	Ia, Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
B	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях
C	IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.**

### Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

### Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

### Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать, прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка: Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Обновления клинических рекомендаций: актуализация проводится не реже чем один раз в три года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов с опухолями головы и шеи. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

## Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Схема 1. Блок-схема диагностики и лечения больного раком ротоглотки



## Приложение В. Информация для пациентов

### Рекомендации при осложнениях химиотерапии - связаться с химиотерапевтом.

#### 1). При повышении температуры тела 38°C и выше:

- Начать прием антибиотиков: по рекомендации химиотерапевта

#### 2). При стоматите.

- Диета – механическое, термическое щажение;
- Частое полоскание рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей, смазывать рот облепиховым (персиковым) маслом;
- Обрабатывать полость рта по рекомендации химиотерапевта

#### 3). При диарее.

- Диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку. Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питье.
- Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта

#### 4). При тошноте.

Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта