

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

**Коллектив авторов:** Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., Новик А.В., Романов И.С.

**DOI:** 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-66-76

**Ключевые слова:** опухоли головы и шеи, плоскоклеточный рак, рак носоглотки, рак щитовидной железы, химиотерапия, лучевая терапия.

К опухолям головы и шеи (ОГШ) относят рак полости рта, различных отделов глотки и гортани и околоносовых пазух. Факторами риска развития этих опухолей являются употребление табака, алкоголя, а также инфицирование ВПЧ 16-го типа.

## I. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

При стадировании заболевания должна быть использована классификация TNM (7-е издание, 2010 г.). Классификация TNM опухолей головы и шеи имеет свои особенности, связанные с объединением в единую локализацию опухолей нескольких анатомических областей и различных типов.

Градация категории Т различается для отдельных анатомических структур и описывает взаимоотношения опухоли с прилежащими тканями и органами.

Категория N определяется для всех ОГШ единообразно, за исключением опухолей носоглотки и щитовидной железы. Поражение лимфатических узлов надключичной области при раке носоглотки относят к категории N3. Регионарными лимфатическими узлами для опухолей щитовидной железы являются лимфатические узлы шеи и лимфатические узлы верхнего средостения.

Категория M для всех ОГШ определяется единообразно; IV стадия для всех локализаций подразделяется на IVA, IVB, IVС. Наличие отдаленных метастазов соответствует IVС стадии процесса, за исключением папиллярной и фолликулярной карциномы щитовидной железы. Дополнительные особенности стадирования предусмотрены для карциномы щитовидной железы, при которой помимо размеров опухоли и состояния лимфатических узлов учитывается морфологическая структура опухоли и возраст пациента. Так при папиллярной и фолликулярной карциноме щитовидной железы без отдаленных метастазов устанавливается I стадия, а при их наличии – II стадия. Все анапластические карциномы щитовидной железы относят к IV стадии. Категория Т включает в себя только символы Т4а и Т4б.

---

**Цитирование:** Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., Новик А.В., Романов И.С. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи // Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С. 66–76.

## 2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и включает в себя:

- **сбор анамнеза и осмотр хирурга, специализирующегося в области лечения опухолей головы и шеи;**
- **общий анализ крови с определением формулы (число лимфоцитов позволяет оценить нутритивный статус);**
- **биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, уровня общего белка и альбумина (два последних показателя позволяют оценить нутритивный статус);**
- эндоскопическое исследование верхних дыхательно-пищеварительных путей;
- **УЗИ шейных лимфатических узлов и печени;**
- КТ/МРТ головы и шеи (предпочтительно выполнять КТ с контрастированием магистральных сосудов, а не МРТ, так как изображение на МРТ чаще искажается при данной локализации опухоли);
- **Р-графия/КТ органов грудной клетки;**
- ЭГДС;
- **биопсия опухоли и тонкоигольная аспирационная биопсия измененных лимфатических узлов;**
- **гистологическое исследование (90% опухолей представляют собой плоскоклеточный рак).**

## 3. ЛЕЧЕНИЕ

Несмотря на визуальную локализацию большинства ОГШ, а также очень характерные первые симптомы заболевания, более 50% больных на момент установления диагноза не подлежат радикальному хирургическому лечению. Особое место среди ОГШ занимает рак носоглотки, который имеет особенности течения и отличается высокой чувствительностью к консервативным методам лечения (ЛТ и ХТ). Его лечение рассмотрено в разделе 3.5.

### 3.1. Резектабельные опухоли

Стандартным подходом является хирургическое лечение с последующей ЛТ или химиолучевой терапией (при высоком риске прогрессирования). В случае изначально резектабельных опухолей ряда локализаций (губа, слизистая оболочка щеки и дна полости рта, подвижная часть языка, альвеолярных отростков верхней и нижней

челюстей, ретромолярное пространство, твердое небо, околоносовые пазухи) предпочтительно начать лечение с радикальной операции с удалением первичной опухоли и ипсилатеральной либо билатеральной лимфодиссекцией, а затем рассмотреть необходимость адьювантного лучевого или химиолучевого лечения. Для реализации комбинированного лечения оптимальный срок начала лучевой/химиолучевой терапии не должен превышать 6 нед. после операции. Факторами риска рецидива, требующими применения адьювантного химиолучевого лечения этой группы опухолей, являются экстракапсулярное распространение метастатического процесса, позитивные края резекции, лимфоваскулярная инвазия, pT3 или pT4, pN2или pN3. При локализации первичной опухоли в ротоглотке (корень языка, задняя стенка глотки, небные миндалины, мягкое небо), а также в надскладочном и складочном отделах гортани целесообразно начать лечение с лучевой/химиолучевой терапии. Неоадьювантная (индукционная) ХТ не является стандартом при лечении резектабельных опухолей органов головы и шеи. Индукционная ХТ (с последующим химиолучевым или хирургическим лечением) может применяться при местнораспространенных опухолях (табл. 1). Решение о применении трехмодального подхода (индукционная ХТ, химиолучевая/лучевая терапия, операция) принимается мультидисциплинарной командой до начала лечения. Такой подход может быть реализован в специализированных центрах, которые имеют в своей структуре все необходимые отделения, специалисты которых задействованы в проведении каждого из этапов лечения. Основная цель – сохранение органа (гортани) при отсутствии риска ухудшения онкологических результатов. Проведение предоперационной химиолучевой/лучевой терапии при резектабельных опухолях не показано.

**Таблица 1. Рекомендуемый режим индукционной химиотерапии опухолей головы и шеи**

Название режима	Схема проведения
DPF	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 + 5-фторурацил 1000 мг/м <sup>2</sup> /сут. в/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед., 3 цикла

## 3.2. Нерезектабельные местнораспространенные опухоли

Стандартным лечебным подходом при плоскоклеточном раке головы и шеи является химиолучевая терапия. Стандартной схемой конкурентного химиолучевого лечения является введение **цисплатина 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед.** в процессе ЛТ. Снижение дозы цисплатина до 40 мг/м<sup>2</sup> еженедельно (в сочетании с ЛТ) позволяет снизить токсичность, но при этом ухудшает общую продолжительность жизни. Применение карбоплатина AUC 1,5–2,0 еженедельно в процессе ЛТ рекомендуется только при противопоказаниях к лечению цисплатином или после индукционной ХТ по схеме DPF. Еще одним вариантом химиолучевой терапии может быть использование двухкомпонентного режима цитостатиков: карбоплатин 70 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и 5-фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup> в 1–4-й дни каждые 3 нед. Однако такая методика химиолучевой терапии сопряжена с высокой частотой токсических реакций, среди

которых преобладают мукозиты. Альтернативным вариантом может быть одновременное с ЛТ назначение *цетуксимаба* ( $400 \text{ мг/м}^2$  – за неделю до начала ЛТ, далее – по  $250 \text{ мг/м}^2$  еженедельно в процессе ЛТ), что обеспечивает увеличение общей продолжительности жизни и улучшает локорегионарный контроль в сравнении с ЛТ, но не увеличивает токсичность. По данным последних исследований, такой вариант одновременного лечения является равноценной заменой ЛТ с конкурентным введением *цисплатина* или *карбоплатина* в схемах последовательного химиолучевого лечения после индукционной ХТ.

Рекомендуемый алгоритм лечения резектабельных и местнораспространенных опухолей головы и шеи представлен на рис. 1.

### 3.3. Рецидивы

При резектабельном рецидиве рекомендуется хирургическое лечение. При нерезектабельном процессе и в случае, если пациент ранее не получал ЛТ, в зависимости от общего состояния рекомендуется химиолучевое лечение. Для пациентов с рецидивами, которые не подлежат хирургическому лечению или ЛТ, рекомендуется лечение, аналогичное тому, которое проводят при метастатическом процессе. При возможности целесообразно включение пациента в клинические исследования.

### 3.4. Метастатический процесс

При невозможности проведения локальной терапии (ЛТ уже проводилась, а хирургическое вмешательство не показано в связи с местной распространенностью процесса или наличием отдаленных метастазов) назначается паллиативная ХТ. Возможность повторного проведения ЛТ при рецидиве заболевания может рассматриваться у ограниченной категории больных с учетом ранее подведенных доз, общего состояния, осложнений заболевания.

#### 3.4.1. Плоскоклеточный рак

Схемы ХТ, рекомендуемые для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи, представлены в табл. 2.

**Таблица 2. Рекомендуемые режимы химиотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи**

Название режима	Схема проведения
PF	<b>Цисплатин</b> $75\text{--}100 \text{ мг/м}^2$ в/в в 1-й день + <b>5-фторурацил</b> $1000 \text{ мг/м}^2/\text{сут.}$ в/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед.
	<b>Карбоплатин</b> АUC-5 в/в в 1-й день + <b>5-фторурацил</b> $1000 \text{ мг/м}^2$ в/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед.
DPF	<b>Доцетаксел</b> $75 \text{ мг/м}^2$ в/в в 1-й день + <b>цисплатин</b> $75 \text{ мг/м}^2$ в/в в 1-й день + <b>5-фторурацил</b> $1000 \text{ мг/м}^2/\text{сут.}$ в/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед.

Название режима	Схема проведения
PC	<i>Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + карбоплатин АUC-5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.</i> <i>Паклитаксел 60–80 мг/м<sup>2</sup> в/в еженедельно + карбоплатин АUC-2 в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности</i>
DP	<i>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 нед.</i>
GP	<i>Гемцитабин 1250 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, каждые 3 нед.</i>
PF + цетуксимаб	<i>Цисплатин 75–100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup>/сут. в/в в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед. + цетуксимаб 400 мг/м<sup>2</sup> (нагрузочная доза), далее – 250 мг/м<sup>2</sup> в/в еженедельно</i>
DP + цетуксимаб	<i>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 нед. + цетуксимаб 400 мг/м<sup>2</sup> (нагрузочная доза), далее – 250 мг/м<sup>2</sup> в/в еженедельно</i>
Метотрекат (монотерапия)	<i>Метотрекат 40 мг в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности</i>
Цетуксимаб (монотерапия)	<i>Цетуксимаб 400 мг/м<sup>2</sup> (нагрузочная доза), далее – 250 мг/м<sup>2</sup> в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности</i>

Рекомендуемый алгоритм лечения рецидива плоскоклеточного рака головы и шеи представлен на рис. 2.

### 3.4.2. Железистый рак

Железистый рак головы и шеи составляет не более 5–10% всех ОГШ. При данном морфологическом варианте сохраняется принцип приоритета хирургического вмешательства при резектабельных процессах. Однако, учитывая большую агрессивность железистых раков, ХТ, несмотря на невысокую эффективность, часто применяется как один из этапов лечения нерезектабельных опухолей (табл. 3). Рекомендуемый алгоритм лечения железистого рака головы и шеи представлен на рис. 3.

**Таблица 3. Рекомендуемые режимы химиотерапии железистого рака головы и шеи**

<i>Доксорубицин<sup>1</sup> 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + цисплатин 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, каждые 3 нед.</i>
<i>Доксорубицин<sup>1</sup> 30 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед.</i>
<i>Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + карбоплатин АUC-5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.</i>
<i>Паклитаксел 60–80 мг/м<sup>2</sup> в/в еженедельно + карбоплатин АUC-2 в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности</i>
<i>Доксорубицин<sup>1</sup> 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + блеомицин 15 мг в/в в 1-й день + цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, каждые 3 нед.</i>
<i>Доксорубицин<sup>1</sup> 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + блеомицин 10 мг в/в в 1–5-й дни + винкрестин 1,4 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед.</i>

<sup>1</sup> Кумулятивная доза доксорубицина не должна превышать 450–500 мг/м<sup>2</sup>

### 3.5. Рак носоглотки

Хирургический метод рекомендуется только с целью выполнения лимфодиссекции при поражении лимфатических узлов после реализации всего объема консервативного лечения. При раке носоглотки I–II стадии стандартным методом лечения является лучевая или химиолучевая терапия (табл. 4).

**Таблица 4. Рекомендуемый режим конкурентной химиолучевой терапии рака носоглотки**

Вид воздействия	Режим
Химиотерапия	<b>Цисплатин</b> 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 22-й и 43-й дни
	<b>Цисплатин</b> 40 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно, до 6 введений
Лучевая терапия	РОД 2,0 Гр в день, СОД 68–72 Гр – на видимый объем опухоли, 56–60 Гр – на зоны высокого риска, 50–54 Гр – на зоны низкого риска

При III стадии в случае, если лечение не начинается с самостоятельной ХТ, по завершении химиолучевой терапии рекомендовано продолжить лекарственное лечение (2–3 цикла) в режиме PF (табл. 2). При метастатическом раке носоглотки или обширном распространении, в том числе при наличии интракраниального роста, не позволяющего применить ЛТ, используется ХТ (табл. 5). При достижении эффекта в результате ХТ целесообразно повторно рассмотреть вопрос о ЛТ на втором этапе.

**Таблица 5. Рекомендуемые режимы химиотерапии рака носоглотки**

Название режима	Схема проведения
PF	<b>Цисплатин</b> 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>5-фторурацил</b> 1000 мг/м <sup>2</sup> /сут. в/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед., 6–8 циклов
PC	<b>Паклитаксел</b> 175 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>карбоплатин</b> AUC-5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 6–8 циклов
DP	<b>Доцетаксел</b> 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>цисплатин</b> 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 6–8 циклов
GP	<b>Гемцитабин</b> 1250 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + <b>цисплатин</b> 70–75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 6–8 циклов

Рекомендуемый алгоритм лечения рака носоглотки представлен на рис. 4.

### 3.6. Рак щитовидной железы

Основным методом лечения рака щитовидной железы является хирургический. В зависимости от стадии заболевания при папиллярном и фолликулярном раке дополнительно решается вопрос о проведении диагностики/лечения радиоактивным йодом. Радиойодтерапия (радиоактивным йодом<sup>131</sup>) является основным методом лечения больных высокодифференцированным раком щитовидной железы с отдаленными метастазами, позволяя у 90% больных достичь 10-летней выживаемости без прогрессирования. Однако у 25–66% больных высокодифференцированным раком щитовидной железы с отдаленными метастазами имеется первичная или развившаяся

в процессе лечения частичная или полная резистентность к терапии радиоактивным йодом<sup>131</sup>, 10-летняя выживаемость в этой подгруппе составляет около 10%.

Под высокодифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к терапии радиоактивным йодом, понимается присутствие опухолевого очага, который не накапливает радиоактивный йод при радиоактивном сканировании, выполненном на фоне обедненной йодом диеты и адекватного уровня ТТГ либо на фоне стимуляции рекомбинантным человеческим ТТГ. В настоящее время в Российской Федерации приняты следующие критерии рефрактерности к радиойодтерапии высокодифференцированного рака щитовидной железы, которые совпадают с рекомендациями Американской и Европейской тиреологических ассоциаций:

- наличие  $\geq 1$  очага высокодифференцированного рака щитовидной железы, не подлежащего хирургическому удалению, визуализируемого на КТ/МРТ/18F-ФДГ-ПЭТ, не накапливающего терапевтическую активность радиоактивного йода при условии адекватно выполненной радиойодтерапии и постлечебной скинтиграфии всего тела, желательна с использованием однофотонной эмиссионной КТ/КТ;
- доказанное согласно системе RECIST 1.1 прогрессирование опухолевого процесса через  $\leq 12$  мес. на фоне радиойодтерапии активностями не менее 3,7 ГБк при условии полноценной абляции остатка щитовидной железы;
- отсутствие регрессии очагов опухоли при суммарной лечебной активности радиоактивного йода более 22 ГБк (600 мКи).

Дополнительно важно выделить группу пациентов с местнораспространенным опухолевым процессом, которым по каким-либо причинам невозможно выполнить тиреоидэктомию, при этом проведение радиойодабляции также противопоказано. Тактику лечения таких больных нужно выбирать по тем же принципам, что и у пациентов с радиойодрефрактерным высокодифференцированным раком щитовидной железы.

Важно отметить, что часть пациентов с радиойодрефрактерным высокодифференцированным раком щитовидной железы имеют латентное течение опухолевого процесса и могут длительное время не иметь клинических симптомов прогрессирования опухолевых очагов по данным радиологических методов исследования. Пациентам с радиойодрефрактерным высокодифференцированным раком щитовидной железы без признаков прогрессирования (при стабилизации опухолевого процесса) показано динамическое наблюдение с соответствующей ТТГ-супрессивной терапией и контрольными обследованиями каждые 3–12 мес. При выявлении клинических симптомов прогрессирования заболевания или прогрессирования опухолевых очагов по данным радиологических методов исследования (увеличение размеров по шкале RECIST 1.1 более чем на 20%) рекомендуется проведение одного из следующих вариантов системной терапии:

- в рамках клинического исследования;
- химиотерапии;
- таргетной терапии как I линии лечения.

Химиотерапия с включением доксорубина и цисплатина обладает низкой эффективностью, а кратковременный эффект зачастую сопровождается выраженной токсичностью. Для лечения нерезектабельного местнораспространенного или метастатического папиллярного или фолликулярного рака щитовидной железы при развитии радиойодрезистентности рекомендуется назначение сорафениба 800 мг/сут. или ленватиниба 24 мг/сут. Для лечения нерезектабельного местнораспространенного или метастатического медуллярного рака щитовидной железы показано назначение вандетаниба 300 мг/сут. Длительность лечения определяется достигнутым эффектом, терапию следует продолжать до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Рекомендуемые режимы паллиативной ХТ анапластического рака щитовидной железы представлены в табл. 6.

**Таблица 6. Рекомендуемые режимы паллиативной химиотерапии анапластического рака щитовидной железы**

Название режима	Схема проведения
РС	Паклитаксел 135 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + карбоплатин АUC-5 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
	Паклитаксел 60–80 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно + карбоплатин АUC-2 в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
AD <sup>1</sup>	Доксорубин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + гоцетаксел 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
	Доксорубин 20 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни + гоцетаксел 20 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни, каждые 3 нед.
Паклитаксел	Паклитаксел 60–90 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно до прогрессирования
	Паклитаксел 135–175 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
Доксорубин <sup>1</sup>	Доксорубин 20–25 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно, до прогрессирования
	Доксорубин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день, каждые 3 нед.

<sup>1</sup> Кумулятивная доза доксорубина не должна превышать 450–500 мг/м<sup>2</sup>



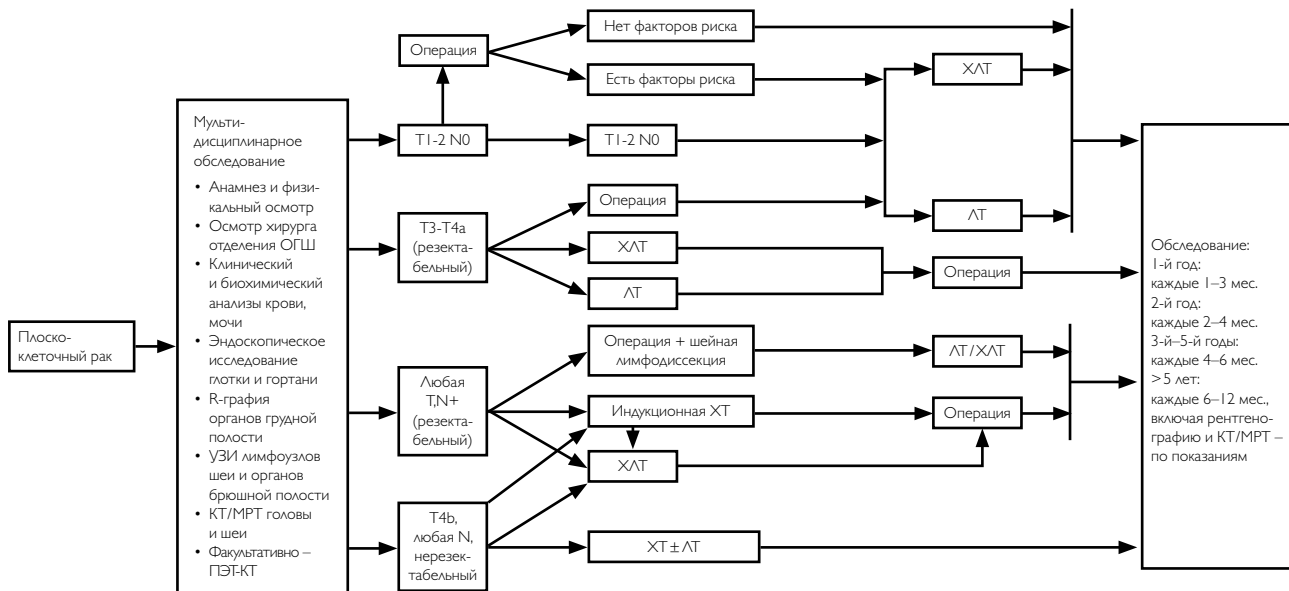
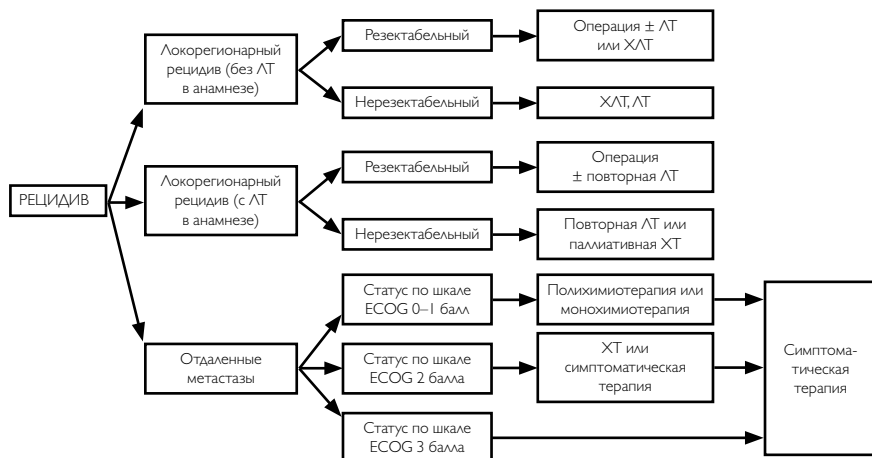
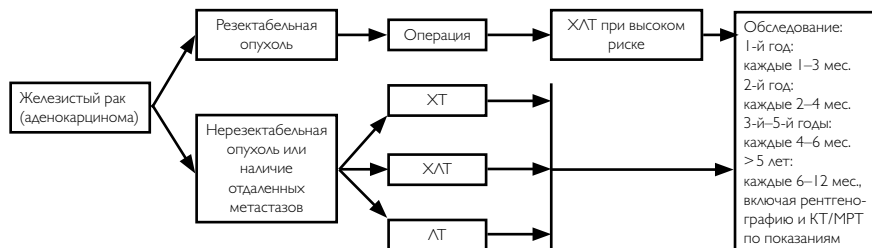


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечения резектабельных и местнораспространенных опухолей головы и шеи



**Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения рецидива плоскоклеточного рака головы и шеи**



**Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения железистого рака головы и шеи**

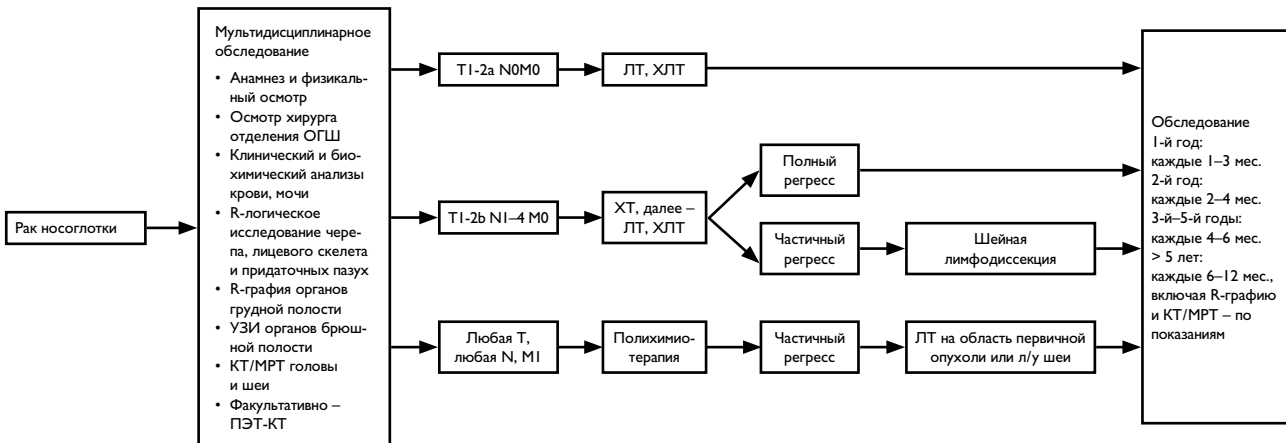


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечения рака носоглотки