

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

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

DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-71-82

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. В силу анатомического расположения часть таких опухолей распространяется на структуры основания черепа с инвазией костных структур и оболочек и реже — вещества головного мозга. Факторами риска развития этих опухолей являются употребление табака, алкоголя, а также инфицирование ВПЧ 16-го типа.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Классификация TNM опухолей головы и шеи имеет свои особенности, связанные с объединением в единую локализацию опухолей нескольких анатомических областей и различных типов. При стадировании заболевания должна быть использована обновлённая классификация TNM (8-е издание, 2018 г.), которая имеет ряд отличий от предыдущего 7-го издания (2010 г.). Три основных изменения в новой классификации включают добавление глубины инвазии для опухолей полости рта, внедрение патоморфологической и клинической системы стадирования для опухолей орофарингеальной зоны высокого риска, ассоциированных с ВПЧ, и оценку выхода опухоли за пределы капсулы лимфоузла при ВПЧ-негативных опухолях орофарингеальной зоны высокого риска и плоскоклеточном раке головы и шеи других локализаций, за исключением рака носоглотки. Градация категории T 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 опре-

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, 2018 (том 8). С. 71–82

деляется единообразно; IV стадия для всех локализаций подразделяется на IVA, IVB, IVC. Наличие отдалённых метастазов соответствует IVC 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 у пациентов младше 55 лет без отдалённых метастазов устанавливается I стадия, а при их наличии — II стадия. Все анапластические карциномы щитовидной железы относят к IV стадии. Категория T включает в себя только символы T4a и T4b.

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 ОГШ;**
- **общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы** (количество 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);
- **R-графия/КТ органов грудной клетки;**
- ЭГДС;
- **биопсия опухоли и тонкоигольная аспирационная биопсия изменённых лимфатических узлов;**
- **гистологическое исследование** (90 % опухолей представляют собой плоскоклеточный рак).

3. ЛЕЧЕНИЕ

Несмотря на визуальную локализацию большинства ОГШ, а также 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 ХЛТ (при высоком риске прогрессирования). При первично резектабельных опухолях ряда локализаций (губа, слизистая оболочка щеки и дна полости рта, подвижная часть языка, альвеолярных отростков верхней и нижней челюстей, ретромолярное пространство, твёрдое нёбо, околоносовые пазухи) рекомендуется начать лечение с радикальной операции с удалением первичной опухоли и ипсилатеральной либо билатеральной шейной лимфодиссекцией, а затем рассмотреть необходимость адъювантной ЛТ или ХЛТ. Для опухолей, располагающихся в области основания черепа и/или сопровождающихся инвазией структур основания черепа и интракраниальных анатомических образований, решение об объёме хирургического вмешательства рекомендуется принимать на консилиуме с участием нейрохирургов. Для реализации эффекта комбинированного лечения оптимальный срок начала лучевой/химиолучевой терапии не должен превышать 6 нед. от момента операции. Факторами риска рецидива, требующими применения адъювантной ХЛТ, для этой группы опухолей являются экстракапсулярное распространение метастатического процесса, позитивные края резекции, лимфоваскулярная инвазия, рТ3 или рТ4, рN2 или рN3. При локализации первичной опухоли в ротоглотке (корень языка, задняя стенка глотки, нёбные миндалины, мягкое нёбо) целесообразно проведение ЛТ или ХЛТ. В отдельных случаях возможно проведение хирургического лечения на первом этапе с последующей ЛТ или ХЛТ. При опухолевых процессах гортани и гортаноглотки целесообразно начать лечение с лучевой/химиолучевой терапии. Неоадъювантная (индукционная) ХТ не является стандартом при лечении резектабельных опухолей органов головы и шеи. Индукционная ХТ (с последующим химиолучевым или хирургическим лечением) может применяться при местнораспространённых опухолях (табл. 1). Решение о применении трёхмодального 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 требуются для проведения каждого из этапов лечения. Основная цель — сохранение органа (гортани) при отсутствии риска ухудшения онкологических результатов. Предоперационные ХЛТ и ЛТ при резектабельных опухолях не показаны.

Таблица 1. Рекомендуемый режим индукционной химиотерапии опухолей головы и шеи

Название режима	Схема проведения
DCF (TPF) ¹	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м ² /сут. в/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед., 3 цикла

¹ Возможная аббревиатура в литературе.

3.2. Резектабельные местнораспространенные опухоли

Стандартным лечебным подходом при плоскоклеточном раке головы и шеи является ХЛТ с введением цисплатина в дозе 100 мг/м² каждые 3 нед. в процессе ЛТ. Режим еженедельного введения цисплатина в дозе 40 мг/м² (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 DCF. Ещё одним вариантом ХЛТ может быть использование двухкомпонентного режима цитостатиков: карбоплатин 70 мг/м² в/в в 1-й день и 5-фторурацил 600 мг/м² в/в в 1–4-й дни каждые 3 нед. Однако такая методика ХЛТ сопряжена с высокой частотой токсических реакций, среди которых преобладают мукозиты. Альтернативным вариантом может быть одновременное с ЛТ назначение цетуксимаба (400 мг/м² — за неделю до начала ЛТ, далее — по 250 мг/м² еженедельно в процессе ЛТ), что обеспечивает увеличение общей продолжительности жизни и улучшает локорегионарный контроль в сравнении с ЛТ без усугубления токсичности. По данным последних исследований, такой вариант одновременного лечения является равноценной заменой ЛТ с одновременным 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 том случае, когда пациент ранее не получал ЛТ, в зависимости от общего состояния рекомендуется ХЛТ. 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 распространённостью процесса или наличием отдалённых метастазов) рекомендуется паллиативная ХТ. Возможно повторного проведения ЛТ при рецидиве заболевания может рассматриваться у ограниченной категории больных с учётом ранее подведённых доз, общего состояния, осложнений заболевания и предшествовавшей терапии.

3.4.1. Плоскоклеточный рак

Схемы ХТ, рекомендуемые для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи, представлены в табл. 2. При прогрессировании (рецидиве или метастатическом процессе) во время или после предшествующей терапии на основе производных платины для больных в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1) необходимо рассмотреть вопрос о назначении МАТ, блокирующих рецептор PD-1 (табл.2).

Таблица 2. Рекомендуемые режимы химиотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи

Название режима	Схема проведения
PF	Цисплатин 75–100 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м ² /сут. в/в в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед.
	Карбоплатин AUC-5 в/в в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м ² в/в в 24-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед.
DCF ¹	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м ² /сут. в/в в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед.
PtxCarbo	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC-5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
	Паклитаксел 60–80 мг/м ² в/в еженедельно + карбоплатин AUC-2 в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
DC	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
PF + цетуксимаб	Цисплатин 75–100 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м ² /сут. в/в в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед. + цетуксимаб 400 мг/м ² (нагрузочная доза), далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно; после 6 курсов ХТ в случае отсутствия прогрессирования рекомендовано продолжить поддерживающую терапию цетуксимабом 250 мг/м ² в/в еженедельно
DC + цетуксимаб	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. + цетуксимаб 400 мг/м ² (нагрузочная доза), далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно; после 6 курсов ХТ в случае отсутствия прогрессирования рекомендовано продолжить поддерживающую терапию цетуксимабом 250 мг/м ² в/в еженедельно
PtxCarbo + цетуксимаб ²	Паклитаксел 100 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + карбоплатин AUC 2,5 в/в в 1-й и 8-й дни + цетуксимаб 400 мг/м ² в/в (2-часовая инфузия) в 1-й день 1-го курса, затем — 250 мг/м ² 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 ² в/в еженедельно

Название режима	Схема проведения
	Паклитаксел 80 мг/м ² еженедельно + карбоплатин AUC-2 в/в еженедельно + цетуксимаб 400 мг/м ² в/в (2-часовая инфузия) в 1-й день, далее 250 мг/м ² — еженедельно. Длительность ХТ определяется индивидуально, обычно проводится 12 еженедельных введений; после завершения ХТ в случае отсутствия прогрессирования рекомендовано продолжить поддерживающую терапию цетуксимабом 250 мг/м ² в/в еженедельно
Ниволумаб ³	Ниволумаб 3 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед. (30- или 60-минутная инфузия) до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Пембролизумаб ³	Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 нед. (30-минутная инфузия) до прогрессирования или неприемлемой токсичности

¹ Только для пациентов в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл), в качестве индукционной ХТ.

² Для ослабленных пациентов (общее состояние по шкале ECOG 2 балла).

³ При прогрессировании на фоне или после платиносодержащей ХТ.

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 высокую 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

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

¹ Кумулятивная доза доксорубицина не должна превышать 450–500 мг/м²

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 химиолучевой терапии рака носоглотки

Вид воздействия	Режим
Химиотерапия	Цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й, 22-й и 43-й дни
	Цисплатин 40 мг/м ² в/в еженедельно, до 7 введений
Лучевая терапия	РОД 2,0 Гр в день, СОД 68-72 Гр — на видимый объём опухоли, 56-60 Гр — на зоны высокого риска, 50-54 Гр — на зоны низкого риска

У больных с III стадией процесса, начинающих лечение с ХТ, по завершении ХЛТ рекомендуется 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	Цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м ² /сут. в/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед., 6–8 циклов
PtxCarbo	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин АUC-5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 6–8 циклов
DC	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 6–8 циклов
GemCis	Гемцитабин 1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 70–75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 6–8 циклов

NB! При раке носоглотки введение цеткусимаба не показано.

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 (¹³¹I). Радиойодтерапия является основным методом лечения больных высокодифференцированным раком щитовидной железы с отдалёнными метастазами, позволяя у 90% больных достичь 10-летней выживаемости без прогрессирования. Однако у 25–66% больных высокодифференцированным раком щитовидной железы с отдалёнными метастазами имеется первичная или развившаяся в процессе лечения частичная или полная резистентность к терапии ¹³¹I, 10-летняя выживаемость в этой подгруппе составляет около 10%.

Под высокодифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к терапии ¹³¹I, понимается присутствие опухолевого очага, который не накапливает радиоактивный йод при радиоактивном сканировании, выпол-

ненном на фоне обеднённой 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 ≥ 1 очага высокодифференцированного рака щитовидной железы, не подлежащего хирургическому удалению, визуализируемого на КТ/МРТ/18F-ФДГ-ПЭТ, не накапливающего терапевтическую активность ^{131}I при условии адекватно выполненной радиойодтерапии и постлечебной сцинтиграфии всего тела, желательна с использованием однофотонной эмиссионной КТ/КТ;
- доказанное согласно системе RECIST 1.1 прогрессирование опухолевого процесса через ≤ 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 ^{131}I более 22 Гбк (600 мКи).

Необходимо 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. 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:

- таргетная терапия в качестве I линии лечения;
- лечение в рамках клинического исследования;
- химиотерапия.

ХТ 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 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
PtxCarbo	Паклитаксел 135 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC-5 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
	Паклитаксел 60–80 мг/м ² в/в еженедельно + карбоплатин AUC-2 в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
AD (AT) ¹	Доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + доцетаксел 60 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
	Доксорубин 20 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни + доцетаксел 20 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни, каждые 3 нед.
Паклитаксел	Паклитаксел 60–90 мг/м ² в/в еженедельно до прогрессирования
	Паклитаксел 135–175 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
Доксорубин ¹	Доксорубин 20–25 мг/м ² в/в еженедельно, до прогрессирования
	Доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.

¹ Кумулятивная доза доксорубина не должна превышать 450–500 мг/м²

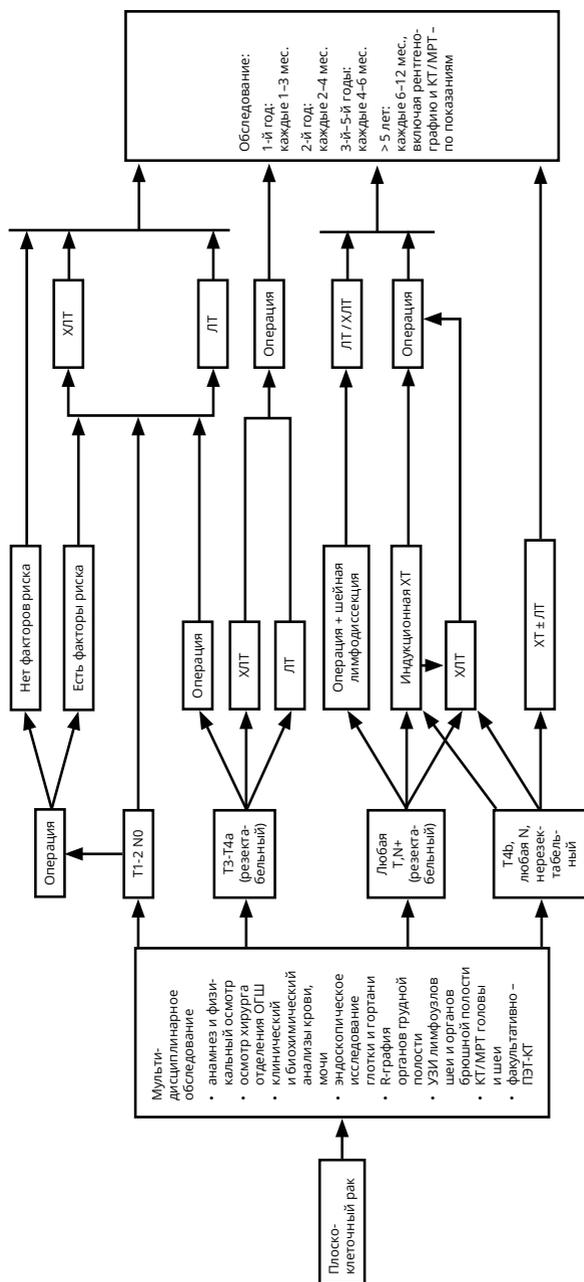


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечения резектабельных и местнораспространенных опухолей головы и шеи.

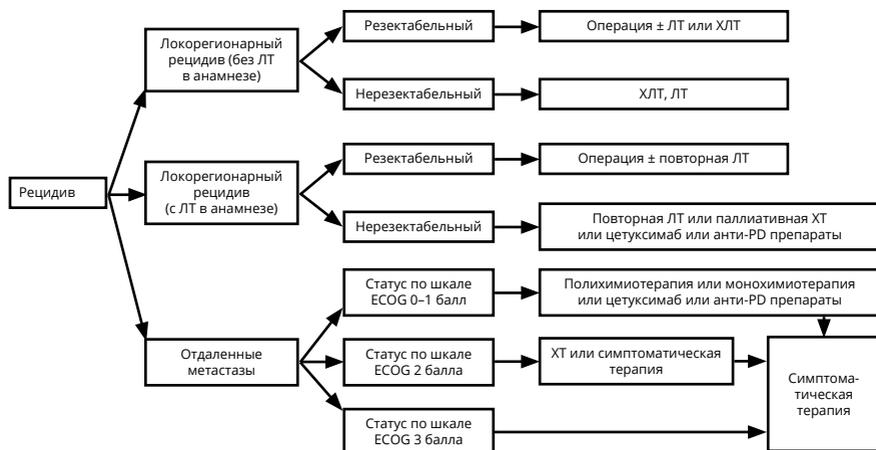


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения рецидива плоскоклеточного рака головы и шеи.

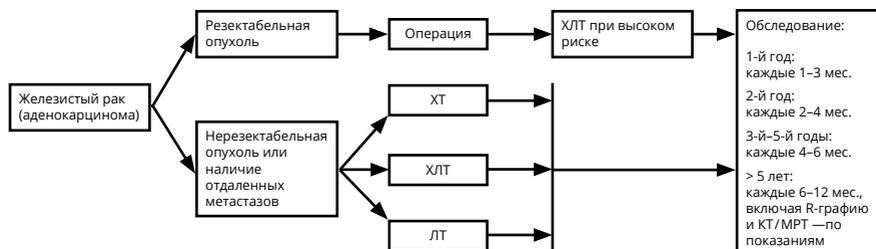


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения железистого рака головы и шеи.

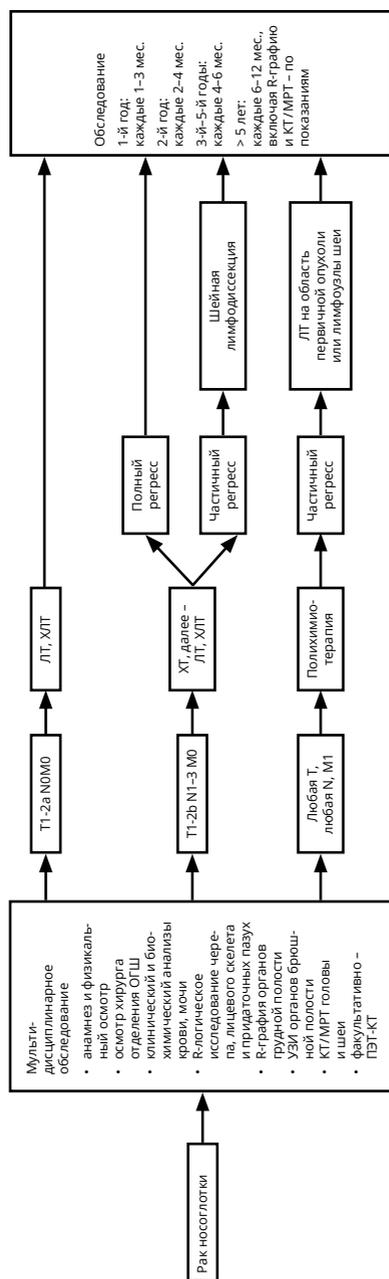


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечения рака носоглотки.