



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при плоскоклеточном раке головы и шеи

V. Grégoire¹, J.-L. Lefebvre², L. Licitra³ & E. Felip⁴

¹Department of Radiation Oncology, St-Luc University Hospital, Brussels, Belgium;

²Department of Head and Neck Surgery, Centre Oscar Lambret, Lille, France;

³Medical Oncology Head and Neck Unit, Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy;

⁴Medical Oncology Service, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

Заболеваемость

- В 2002 году заболеваемость плоскоклеточным раком головы и шеи (МКБ-10 C00 – C10, C12 – C14, C32) в странах Европы составила 36 случаев на 100 тыс. чел. в год среди мужчин и 7 случаев на 100 тыс. чел. в год среди женщин, а смертность 18 и 3 на 100 тыс. чел. в год, соответственно. По Европейским данным ежегодно регистрируется 139000 новых случаев плоскоклеточного рака головы и шеи. Более 90% всех злокачественных новообразований головы и шеи относятся к плоскоклеточному раку.
- В Европе относительная выживаемость для плоскоклеточного рака головы и шеи составила 72% (1-летняя) и 42% (5-летняя выживаемость) у взрослых. 5-летняя выживаемость у женщин выше (51%), чем у мужчин (39%). На выживаемость значительное влияние оказывает возраст. Для более молодой возрастной группы (15-45 лет) 5-летняя выживаемость составила 54%, тогда как в группе пожилого возраста (≥75 лет) 35%.

Диагноз

- Гистологический диагноз должен быть установлен на основе биопсийного материала в соответствии с классификацией ВОЗ.
- Стадирование должно быть основано на физикальном осмотре, РГ ОГК, эндоскопическом исследовании органов головы и шеи, компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы и шеи. МРТ более предпочтительна для любой локализации опухоли, кроме гортани и гортаноглотки. КТ ОГК может быть выполнена для выявления метастатического поражения легких или второй опухоли. Применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием 2-¹⁸F-фтор-2-дезоксид-Д-глюкозы или ПЭТ-КТ в целях стадирования изучается. В целом специфичность ПЭТ ниже, чем чувствительность, поэтому этот метод может быть более информативен для выявления метастазов или синхронных опухолей, чем для выявления пораженных лимфоузлов на шее. Стадирование плоскоклеточного рака головы и шеи должно производиться согласно TNM классификации, а группировка по стадиям в соответствии с таблицей №1. По данным 7-го издания классификации AJCC, опухоли T4 стадии делятся на T4a (операбельные) и T4b (неоперабельные). IV стадия подразделяется соответственно на IVa и IVb, а также IVc (при наличии отдаленных метастазов).
- Современная оценка факторов риска должна быть основана на тех же принципах, что и для рака ротоглотки (связь заболевания с вирусом папилломы человека (HPV), курением).

Таблица №1. Классификация TNM для плоскоклеточного рака головы и шеи (TNM, седьмое издание 2009).

Стадия I	T1N0M0
Стадия II	T2N0M0
Стадия III	T3N0M0 T1-3N1M0
Стадия IVA	T1-3N2M0 T4aN0-2M0
Стадия IVB	T4bNлюбаяM0 ЛюбаяN3M0
Стадия IVC	ЛюбаяNлюбая M1

Лечение

- Во всех случаях должен быть использован мультидисциплинарный лечебный подход. Диета пациента должна быть должным образом скорректирована и соблюдена. Перед проведением лучевой терапии пациенты должны быть осмотрены стоматологом и при необходимости получить соответствующее лечение.
- Лечение зависит от локализации первичной опухоли и ее распространенности. Плоскоклеточный рак придаточных пазух носа и носоглотки встречается редко, поэтому пациентов с такими локализациями обычно не включают в клинические исследования, по результатам которых разрабатываются рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины. Таким образом, эти локализации не включены в данные клинические рекомендации. При ранних стадиях заболевания (I-II стадии) хирургическое лечение и дистанционная лучевая терапия (или брахитерапия) одинаково эффективны с точки зрения локорегионарного контроля заболевания. Однако данный вывод основывается только на результатах ретроспективных клинических исследований, поскольку рандомизированных исследований, посвященных этому вопросу, не проводилось. Современная лучевая терапия должна проводиться в трехмерном конформном режиме или с модулируемой интенсивностью.
- Стандартом подхода лечения местнораспространенных операбельных опухолей (III и IV стадии) является хирургическое лечение с реконструкцией и последующей лучевой (ЛТ) или химиолучевой терапией (ХЛТ) с включением производных платины в монорежиме (для пациентов из группы высокого риска: прорастание капсулы лимфоузла или наличие опухолевых клеток по краю резекции) [I,A]. Однако для операбельных пациентов, хирургическое лечение которых, может привести к значительному ухудшению качества жизни и/или при неблагоприятном прогнозе, калечащие операции не оправданы, таким пациентам рекомендовано проведение одновременной ХЛТ.
- Одновременная ХЛТ является стандартом лечения пациентов с неоперабельными опухолями [I,A]. Лучевая терапия, проводимая одновременно с цетуксимабом, продемонстрировала более высокую частоту ответа, безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с лучевой терапией [II, B]. Прямого сравнения эффективности комбинации ЛТ с цисплатином или цетуксимабом не проводилось, что осложняет принятие решения в пользу того или иного подхода. С другой стороны следует помнить о том, что результаты одновременной ХЛТ основаны на большом числе пролеченных пациентов (тысячи), это лечение токсично и его эффективность у пожилых пациентов сомнительна. С другой стороны эффективность комбинации ЛТ с цетуксимабом была оценена на небольшом числе пациентов (двести), эффективность была похожей или бо-

лее высокой, чем для одновременной ХЛТ. Комбинация с цетуксимабом была менее токсичной, однако, ее эффективность у пожилых пациентов также под вопросом.

- Роль индукционной терапии была пересмотрена, поскольку комбинация на основе таксанов и производных платины (TRF) продемонстрировала более высокую эффективность в лечении местно-распространенного рака по сравнению с комбинацией платины и фторурацила (PF) [I, A]. Однако, в настоящее время, индукционная химиотерапия не считается стандартным подходом в лечении местно-распространенного рака. Индукционная химиотерапия с последующей ХЛТ (так называемая последовательная ХЛТ) все еще изучается. Токсичность данного метода может быть значительной, что негативно отражается на результатах лечения.
- Индукционная химиотерапия по схеме TRF с последующей лучевой терапией может быть вариантом органосохранного лечения местнораспространенного рака гортани или гортаноглотки у пациентов, ответивших на лечение, в противном случае выполняется ларингэктомия [II, A]. Другой вариант лечения — это ХЛТ. По данным одного рандомизированного исследования одновременная ХЛТ позволяет добиться более высокой частоты сохранения гортани в течение первых двух лет после окончания лечения, не влияя при этом на выживаемость, по сравнению с индукционной ХТ + ЛТ (у пациентов, ответивших на лечение) или только ЛТ [II A].
- Выбор органосохранного лечения, на основе индукционной ХТ или одновременной ХЛТ зависит от различных факторов (анатомическая локализация, предполагаемая комплаентность пациента/переносимость лечения, соматический статус и др.). Кроме того, не каждому пациенту может быть проведено органосохранное лечение. Пациентам с массивной опухолью, распространяющейся на хрящи гортани, такое лечение не показано. Оба варианта лечения (на основе индукционной ХТ или одновременной ХЛТ) не оказывают негативного влияния на безрецидивную и общую выживаемость, поскольку в случае неэффективности возможно проведение хирургического вмешательства по жизненным показаниям [II, A]. Не смотря на это, у пациентов подвергнутых комбинированным методам лечения, отмечено снижение частоты отдаленного метастазирования.

Локо-региональный рецидив и отдаленные метастазы

- В отдельных случаях при локализованных рецидивах могут быть рассмотрены хирургический подход (при операбельной опухоли) или повторная лучевая терапия. Для большинства больных стандартным методом является паллиативная химиотерапия. Пациентам с хорошим соматическим статусом в качестве первой линии терапии может быть рекомендована комбинация цетуксимаба с цисплатином или карбоплатином + 5-ФУ, которая продемонстрировала увеличение продолжительности жизни, по сравнению с PF [II, A]. Пациентам, которые не смогут перенести полихимиотерапию, может быть проведена монохимиотерапия.
- Стандартным может считаться еженедельное введение метотрексата [I, A]. Поскольку не было проведено прямого сравнения эффективности метотрексата и таксанов в монотерапии, сложно утверждать о целесообразности применения последнего в монорежиме. Цетуксимаб менее токсичен, а его активность сравнима с метотрексатом.

Наблюдение

- Ответ на лечение должен оцениваться путем клинического обследования и применением КТ или МРТ области головы и шеи в зависимости от метода, который применялся до лечения.
- Оценка ответа на ЛТ или одновременную ХЛТ может быть выполнена при помощи ФДГ-ПЭТ (или ПЭТ-КТ), на основании которых можно решить вопрос о целесообразности шейной лимфодиссекции.
- Цель наблюдения — раннее выявление потенциально курабельных локорегиональных рецидивов и вторых опухолей. Физикальное обследование с радиологическими методами визуализации должны быть выполнены при подозрении на рецидив. При неоднозначных результатах обследования особенно после ХЛТ может быть применен ФДГ-ПЭТ. В таких ситуациях прогностическая ценность отрицательного результата более значима, чем положительного.
- В то же время особое внимание должно быть уделено побочным эффектам от лечения, среди которых нарушение глотания и дыхания. Ежегодно должно проводиться рентгеновское исследование органов грудной клетки. Через 1, 2 и 5 лет после облучения шеи рекомендуется оценивать функцию щитовидной железы (уровень сывороточного ТТГ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. Lyon: IARC Press 2005.
2. Bernier J, Dornge C, Ozsahin M et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945–1952.
3. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer: 5-year survival data from a phase III randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11: 21–28.
4. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350: 1937–1944.
5. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5, version 2.0*. Lyon: IARC Press 2004.
6. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091–2098.
7. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1245–1251.
8. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8636–8645.
9. Pignon Auré lie le Maitre JP, Maillard E et al. 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: 4–14.
10. Posner MR, Herschock DM, Blajman CR et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1705–1715.
11. Sant M, Allemani C, Santaquilani M et al. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009; 45: 931–991.
12. Vermorken JB, Remener E, van Herpen C et al. Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1695–1704.
13. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1116–1127.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: июнь 2002 г.

Обновленная версия: февраль 2010 г.

Перевод с английского: Н. Н. Петенко