

Первая линия лекарственной терапии плоскоклеточного рака головы и шеи. Оптимальная стратегия

Л. В. Болотина, А. Л. Корниецкая, А. Д. Каприн, Е. Ю. Карпенко

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., 3

Контакты: Лариса Владимировна Болотина lbolotina@yandex.ru

Цель исследования — обосновать необходимость формирования индивидуального плана лечения больных местно-распространенным плоскоклеточным раком гортани, гортаноглотки, ротоглотки путем подбора различных режимов индукционной лекарственной терапии с учетом биологических особенностей опухоли и функционального статуса пациента.

Материалы и методы. В представленном клиническом наблюдении для больного плоскоклеточным умеренно дифференцированным раком ротоглотки IV стадии (сT4N2M0) с обширным местным распространением, выраженными клиническими симптомами дыхательной недостаточности, двусторонними конгломератами метастазов в лимфатических узлах разработан индивидуальный план лечения комбинацией паклитаксела (80 мг/м²) и карбоплатина AUC2 в сочетании с цетуксимабом (400 мг/м² нагрузочная доза, далее 250 мг/м²). Лечение исходно носило паллиативный характер. Проведено 6 еженедельных введений.

Результаты. После 6 нед произошла резорбция опухоли более чем на 50 %, что дало возможность провести 2-й этап лечения — химиолучевую терапию с добавлением цетуксимаба по радикальной программе. При обобщении собственного опыта установлено, что при исходно нерезектабельном процессе, но хорошем общем состоянии пациента после 3 курсов терапии в режиме TPF (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил) объективный ответ зафиксирован у большинства больных, из них у половины — полная резорбция опухоли, у 14,2 % — стабилизация процесса. Из данных научной литературы следует, что при проведении химиолучевой терапии с использованием цисплатина до 30 % больных не завершают запланированное лечение из-за токсичности, а его замена на карбоплатин в комбинации с 5-фторурацилом приводит к частому развитию мукозитов и тромбоцитопений. В отличие от этого химиолучевая терапия с цетуксимабом обеспечивает достоверное увеличение 3- и 5-летней выживаемости при хорошей переносимости лечения. При выраженной нутритивной недостаточности, сопутствующей кардиопатологии, полинейропатии, нарушении функции печени необходимо отдавать предпочтение более щадящим режимам терапии.

Заключение. Режимы лекарственной терапии с включением цетуксимаба при плоскоклеточном раке головы и шеи являются наиболее эффективным вариантом лечения и могут использоваться у больных с различным функциональным статусом в зависимости от клинической ситуации.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, рак гортани, рак гортаноглотки, рак ротоглотки, химиотерапия, метастазы, доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил, цетуксимаб, карбоплатин, функциональный статус

Для цитирования: Болотина Л. В., Корниецкая А. Л., Каприн А. Д., Карпенко Е. Ю. Первая линия лекарственной терапии плоскоклеточного рака головы и шеи. Оптимальная стратегия. Опухоли головы и шеи 2018;8(4):14–20.

DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-4-14-20

First-line chemotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. Optimal strategy

L. V. Bolotina, A. L. Kornietskaya, A. D. Kaprin, E. Yu. Karpenko

P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia; 3 2nd BotkinskyProezd, Moscow 125284, Russia

The study objective is to provide a rationale for the development of an individual treatment plan for patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the larynx, hypopharynx, and oropharynx by selecting different regimens of induction chemotherapy according to biological characteristics of the tumor and functional status of the patient.

Materials and methods. We developed an individual treatment plan for a patient with stage IV moderately differentiated oropharyngeal squamous cell carcinoma (сT4N2M0) characterized by extensive local distribution, pronounced clinical symptoms of respiratory failure, and bilateral conglomerates of metastatic lymph nodes. The treatment scheme included paclitaxel (80 mg/m²), carboplatin AUC 2, and cetuximab (400 mg/m² loading dose, then 250 mg/m²). The treatment was initially palliative. The patient received 6 injections once a week.

Results. After a six-week course, we observed tumor resorption by more than 50 %, which allowed the second stage of treatment that included radical chemoradiotherapy with cetuximab. After summarizing our own experience, we found that the majority of patients with initially unresectable tumors, but in good overall physical condition responded to docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil (TPF) — based chemotherapy. Approximately half of them had complete tumor resorption, whereas 14.2 % of them had stabilization of the tumor process. Research

literature shows that up to 30 % of patients receiving chemoradiotherapy with cisplatin fail to complete the planned treatment due to its toxicity; replacement of cisplatin with carboplatin and 5-fluorouracil results in mucositis and thrombocytopenia. By contrast, chemoradiotherapy with cetuximab significantly increases both 3-year and 5-year survival and demonstrates good tolerability. In patients with severe nutritional deficiency, concomitant cardiac diseases, polyneuropathy, and impaired liver function, the preference should be given to less toxic treatment regimens.

Conclusion. Cetuximab-containing chemotherapy regimens are the most effective treatment option in head and neck squamous cell carcinoma. They can be used in patients with different functional status depending on the clinical situation.

Key words: oropharyngeal squamous cell carcinoma, carcinoma of the larynx, carcinoma of the hypopharynx, carcinoma of the oropharynx, chemotherapy, metastases, docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil, cetuximab, carboplatin, functional status

For citation: Bolotina L.V., Kornietkaya A.L., Kaprin A.D., Karpenko E.Yu. First-line chemotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. Optimal strategy. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2018;8(4):14–20.

Введение

Возможности лекарственной терапии плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) (так называемое терапевтическое окно) существенно уже, чем для многих других солидных опухолей. Тем важнее не упустить время, когда противоопухолевые средства могут быть использованы с максимальной эффективностью. Индукционную химиотерапию (ИХТ) применяют в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) в рамках консервативного органосохраняющего подхода или как паллиативное лечение у больных с широкой распространенностью первичной опухоли [1, 2]. Больным ПРГШ с исходно небольшой распространенностью опухоли, первичное лечение которых ограничивалось ЛТ или химиолучевой терапией (ХЛТ), хирургическим вмешательством или их сочетанием, препараты 1-й линии терапии назначают при местном рецидиве или вновь возникших отдаленных метастазах.

При анализе статистических показателей за последние 10 лет обращают на себя внимание устойчиво высокие цифры «запущенности»: несмотря на наружную локализацию многих опухолей и характерные жалобы, у 60–80 % больных диагноз устанавливают только на III–IV стадиях. По статистическим данным, злокачественные опухоли глотки, гортани и полости рта III–IV стадий в 2006 г. диагностированы у 80,8; 61,9 и 63,4 % больных, а через 10 лет, в 2016 г. — у 82,1; 60,0 и 61,2 % соответственно [3]. В связи с этим особенно очевидна огромная ответственность, ложащаяся на специалистов мультидисциплинарной бригады, которая должна определить оптимальную лечебную стратегию для каждого пациента.

При нерезектабельной опухоли, но хорошем общем состоянии больного и отсутствии противопоказаний к применению цисплатина целесообразно назначение ИХТ. Этот подход хорошо зарекомендовал себя в рандомизированном исследовании M.G. Ghi и соавт., которые продемонстрировали статистически значимое преимущество ИХТ в отношении общей выживаемости (ОВ) (отношение рисков (ОР) 0,74; 95 % доверитель-

ный интервал 0,56–0,97, $p = 0,031$) [4]. Медиана общей продолжительности жизни составила 54,7 и 31,7 мес соответственно у пациентов, проходивших и не проходивших ИХТ. Кроме того, данное исследование показало, что положительное влияние ИХТ может быть более выраженным при проведении последующей ХЛТ с использованием цетуксимаба в сравнении с применением для этой цели цитостатиков. ОР оказалось равным 0,57 и 0,83 соответственно для указанных вариантов последующей ХЛТ.

Мы располагаем опытом использования ИХТ в режиме TPF (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил) у 38 пациентов с местно-распространенным раком гортани, гортаноглотки и ротоглотки III–IVb стадий (T2–4N0–3M0). После завершения 3 курсов ИХТ объективный ответ зафиксирован у 28 (80 %) больных, из них у половины произошла полная резорбция опухоли, у 5 (14,2 %) — стабилизация процесса. У 2 (5,7 %) пациентов продолжилось прогрессирование заболевания, что потребовало выполнения органосохраняющего хирургического вмешательства.

Если же больной не является кандидатом на получение 3-модальной терапии, ему наиболее часто предлагают ХЛТ в качестве стартовой. Доказана эффективность 3 режимов ХЛТ для пациентов с ПРГШ: ЛТ + цисплатин в дозе 100 мг/м² 1 раз в 3 нед; ЛТ + комбинация карбоплатина и 5-фторурацила; ЛТ + еженедельное введение цетуксимаба [5–7]. Однако при использовании цисплатина до 30 % больных не завершают запланированное лечение из-за токсичности [5]. Замена цисплатина на карбоплатин в комбинации с 5-фторурацилом на фоне ЛТ приводит к частому развитию мукозитов и гематологических побочных эффектов, в том числе тромбоцитопений [8]. Проведение ХЛТ с цетуксимабом, напротив, обеспечивает статистически значимое увеличение 3- и 5-летней выживаемости, а также медианы ОВ без развития выраженных токсических реакций, что позволяет 90 % больных полностью выполнить лечебный план [9]. В исследовании J.A. Bonner и соавт. такой вариант терапии обеспечил

3-летний локорегионарный контроль и выживаемость без прогрессирования в 47 и 42 % случаев, 5-летняя ОВ составила 46 %, медиана общей продолжительности жизни — 49 мес [7, 10]. Важно, что преимущества от добавления цетуксимаба к ЛТ в отношении ОВ находятся в том же диапазоне, что и при проведении ХЛТ с применением цитостатиков (ОР 0,75 для препаратов платины и 5-фторурацила; 0,74 для препаратов платины; 0,73 для цетуксимаба) [10, 11]. Необходимо отметить, что существует когорта больных, у которых ХЛТ с цетуксимабом обеспечивает максимальное преимущество в сравнении с изолированной ЛТ. Это больные, у которых в клетках опухоли обнаружен вирус папилломы человека 16-го типа. У них ОР в отношении ОВ составило 0,38, 3-летняя выживаемость — 88 % [12].

Однако помимо особенностей опухоли на выбор оптимального варианта лечения существенно влияет и функциональный статус самого пациента. В ряде случаев ПРГШ диагностируют у больных с выраженной нутритивной недостаточностью, сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, нарушением функции печени, полинейропатией. Все это может ограничивать возможность использования цисплатина и длительных инфузий 5-фторурацила, вынуждая отдавать предпочтение более щадящим режимам терапии. Особенно актуально это для больных с обширными опухолями, у которых невозможно формирование адекватных полей облучения, что заставляет прибегнуть к применению противоопухолевых препаратов как единственному варианту лечения.

В качестве иллюстрации разработки индивидуального плана лечения пациента со сниженным функциональным статусом представляем клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Больной Т., 45 лет. Диагноз: рак ротоглотки IV стадии (сT4N2M0). Из анамнеза: считает себя больным с декабря 2017 г., когда впервые обнаружил образование в полости рта слева. В течение 2 мес к врачу не обращался. В связи с ростом образования, увеличением лимфатических узлов (ЛУ) с обеих сторон обратился к хирургу. Выполнена биопсия образования.

Гистологическое исследование от 06.02.2018. Плоскоклеточный умеренно дифференцированный рак (G₂).

При обращении в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена пациент предъявлял жалобы на нарушение дыхания, артикуляции. Исходное общее состояние оценивалось в 2 балла по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа). Потеря массы тела за время болезни составила 10 кг. Наблюдалась выраженная интоксикация, повышение температуры тела до 39 °С. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности наложили трахеостому, вскрыли абсцесс

в подчелюстной области слева, сформировавшийся вследствие распада метастазов в ЛУ.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) лицевого отдела черепа с динамическим контрастированием от 07.02.2018. Визуализирована деформация и сужение просвета глотки на всем протяжении за счет опухолевого образования, расположенного по левой боковой стенке в проекции небной миндалины (не дифференцируется) и распространяющегося на мягкое небо, корень языка, мягкие ткани дна полости рта, слизистую оболочку альвеолярной дуги слева, каудально в область левой валекулы до черпало-надгортанной складки. Поперечные размеры образования 52 × 46 мм, длина — не менее 80 мм. Надгортанник деформирован, левые отделы лепестка смещены вправо. Черпало-надгортанные складки асимметричны (левая толще правой), с признаками отека. Просвет гортани на уровне вестибулярного отдела деформирован, сужен. Визуализируются многочисленные измененные ЛУ: по ходу сосудов шеи слева на всем протяжении — конгломерат размерами 30 × 26 мм, по ходу сосудов верхней трети шеи справа — 24 × 20 мм, в левой подчелюстной области — 26 × 20 мм. Структура ЛУ неоднородная из-за кистозных включений. Заключение: МРТ-картина соответствует опухоли ротоглотки (местно-распространенному процессу) с измененными ЛУ (рис. 1).

Видеоларингоскопия от 07.02.2018. Корень языка резко увеличен в объеме за счет левой половины, слизистая оболочка гипертрофирована, гладкая, без явных признаков инфильтрации (вероятен эндофитный рост опухоли). Стекловидный отек надгортанника, его смещение вправо. Также выраженный отек слизистой оболочки левого грушевидного синуса. Заключение: с учетом клинических данных картина соответствует раку слизистой оболочки полости рта (левой ретромолярной области) с распространением на корень языка и эндофитным типом роста.

Ультразвуковое исследование шеи, брюшной полости от 08.02.2018. В мягких тканях шеи с 2 сторон выявлены конгломераты метастазов, охватывающие все группы ЛУ, с тенденцией к слиянию, размерами 115 × 76 мм справа, 108 × 80 мм слева. По периферии конгломератов находятся отдельные метастатически измененные ЛУ с максимальным размером 30 мм.

После завершения дезинтоксикационной и антибактериальной терапии выработан индивидуальный план противоопухолевого лечения. С 26.02.2018 начата терапия комбинацией паклитаксела в дозе 80 мг/м² и карбоплатина АUC2 в сочетании с цетуксимабом в нагрузочной дозе 400 мг/м², далее 250 мг/м². Проведено 6 еженедельных введений, отмечена выраженная положительная динамика.

МРТ лицевого отдела черепа с динамическим контрастированием от 12.04.2018. Выявлено уменьшение размеров образования в ротоглотке и ЛУ шеи

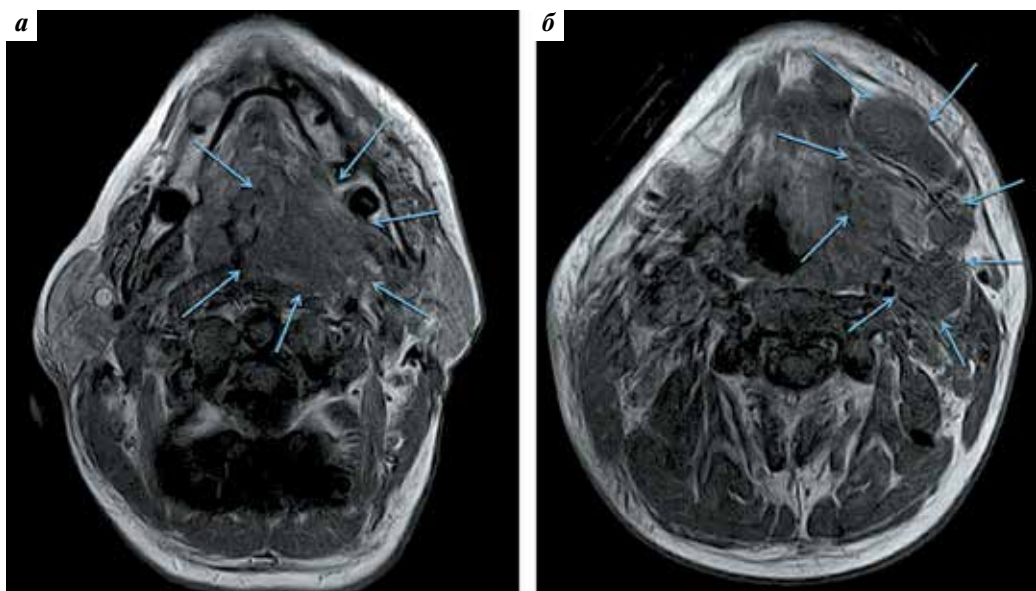


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография пациента Т. до начала лечения: а – первичная опухоль ротоглотки; б – конгломерат метастатических лимфатических узлов подчелюстной области и верхней трети шеи слева

Fig. 1. Patient T. Magnetic resonance images taken prior to treatment initiation: а – primary oropharyngeal tumor; б – conglomerate of metastatic lymph nodes in the submandibular area and the left upper third of the neck

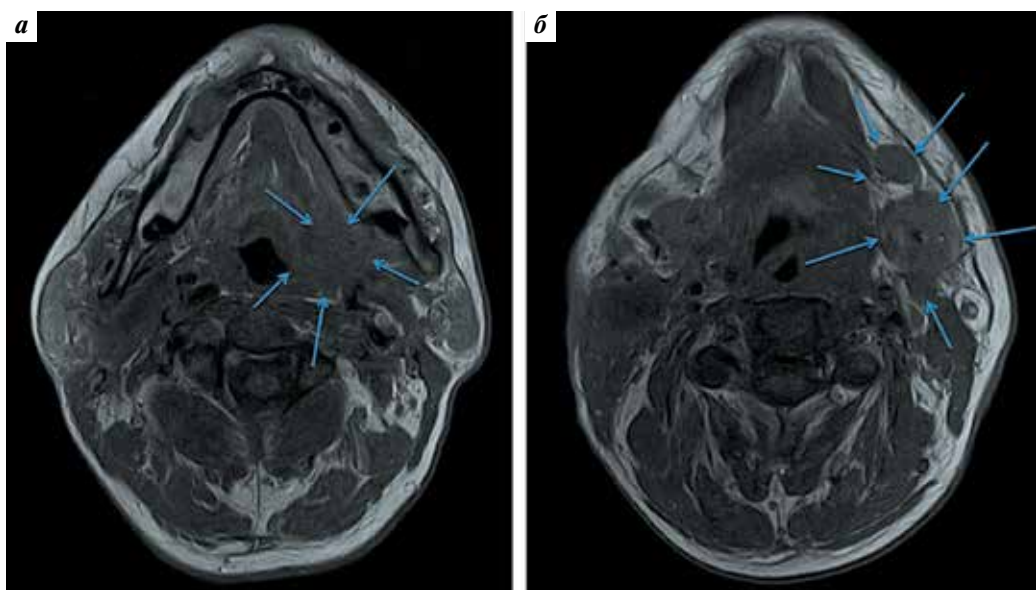


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография пациента Т. через 12 нед терапии: а – резорбция первичного очага; б – резорбция конгломерата лимфатических узлов

Fig. 2. Patient T. Magnetic resonance images taken after 12 weeks of therapy: а – resorption of the primary tumor; б – resorption of the conglomerate of metastatic lymph nodes

и подчелюстной области, а также выраженности отека мягких тканей переднебоковых отделов шеи. Визуализировано образование по левой боковой стенке ротоглотки с поперечными размерами 30×18 мм (ранее 52×46 мм) и длиной 32 мм (ранее 80 мм), которое распространяется на корень языка, слизистую оболочку альвеолярного отростка слева, капсулу левой подчелюстной слюнной железы без вовлечения мягкого неба и вестибулярного

отдела гортани (ранее были вовлечены). Сохраняются измененные ЛУ: ретрофарингеально слева – размерами 11×6 мм (без динамики), по ходу сосудов верхней трети шеи слева – 16×10 мм (ранее на всем протяжении был конгломерат максимальными поперечными размерами 30×26 мм), по ходу сосудов верхней трети шеи справа – 36×18 мм (кистозной структуры), в левой подчелюстной области – 14×10 мм (ранее 26×20 мм). В правой

подчелюстной области определяются ЛУ размерами 13×8 мм (ранее 12×6 мм), которые визуальны не изменены. Заключение: МРТ-картина соответствует остаточной опухоли ротоглотки с измененными ЛУ вышеуказанной локализации. Положительная динамика (см. рис. 2).

Ультразвуковое исследование шеи, брюшной полости от 10.04.2018. В проекции корня языка справа визуализировано остаточное опухолевое образование размерами 30×16 мм с нечеткими неровными контурами и небольшим количеством жидкости. В правой подчелюстной области определяются единичные суспензионные ЛУ размерами $12 \times 7,6$ и 12×6 мм. В мягких тканях шеи слева от подчелюстной области до надключичной расположены измененные ЛУ максимальными размерами (сверху вниз): 14×10 ; $13 \times 8,5$; 15×8 ; 14×6 ; 12×5 ; 8×5 ; 10×12 мм.

Видеоларингоскопия от 17.04.2018. Наблюдается существенная положительная динамика: корень языка не увеличен в объеме, слизистая оболочка гладкая, без признаков инфильтрации. Отек надгортанника не выражен. Левый грушевидный синус свободен. Симметричные правые отделы гортани без особенностей. Заключение: состояние после лекарственной терапии по поводу рака ротоглотки. Положительный эффект проведенного лечения в виде резорбции опухоли более чем на 50 %.

Учитывая достигнутый эффект и возможность сформировать адекватные поля облучения, на 2-м этапе комбинированного лечения рекомендовано проведение ХЛТ с цетуксимабом.

Обсуждение

Представленный пример иллюстрирует необходимость формирования индивидуального плана лечения в отдельных клинических ситуациях, что позволяет подобрать наиболее адекватный вариант лечения для, казалось бы, инкурабельных больных, обеспечив достижение хороших онкологических результатов.

Несмотря на широкие возможности первичного лечения, выбор которого зависит от характеристик опухоли, целей лечения и функционального статуса больных, для многих пациентов в тот или иной период времени встает вопрос о назначении лечения в связи с прогрессированием опухоли.

В случае нерезектабельного местного рецидива или отдаленных метастазов после ранее проведенного радикального лечения (операции с последующей ЛТ/ХЛТ) или ХЛТ лечение приобретает паллиативный характер, а производные платины остаются препаратами выбора. В экспериментальных исследованиях получены данные о синергичном эффекте цисплатина и цетуксимаба, которые при совместном применении сильнее угнетают рост опухоли [13]. Современные рекомендации по выбору терапии рецидивного или исходно метастатического ПРГШ предполагают оценку функционального состояния больного, тяжести со-

путствующей патологии для решения вопроса о возможности проведения интенсивного лечения [14]. У этих пациентов терапию следует проводить с использованием цитостатических платиносодержащих препаратов в сочетании с цетуксимабом. Примером такой терапии может служить режим из исследования EXTREME [15]. Данный режим продемонстрировал хорошие результаты в исследовании III фазы, поэтому представляется оптимальным для терапии 1-й линии. Кроме него в клинической практике могут использоваться схемы без суточных инфузий 5-фторурацила с заменой его, например, на паклитаксел, а также другие платиносодержащие режимы. Однако наилучшим вариантом считается все-таки комбинация цисплатина (100 мг/м^2 внутривенно в 1-й день цикла) или карбоплатина ($\text{AUC } 5 \text{ мг/мл/мин}$ в 1-й день цикла) с 5-фторурацилом (1000 мг/м^2 внутривенно в 1–4-й дни цикла) каждые 3 нед (не более 6 циклов) и еженедельными введениями цетуксимаба. В случае достижения ответа введение цетуксимаба продолжается и после завершения химиотерапии до прогрессирования заболевания. Добавление цетуксимаба позволило практически удвоить частоту объективного ответа (36 % против 20 %), что расценивается как важный результат, так как уменьшает тяжесть симптомов. Применение такой терапии обеспечило контроль над заболеванием у 81 % (против 60 % в группе ХТ без цетуксимаба). Но важнейшим показателем эффективности лечения стало увеличение выживаемости. Режим с включением цетуксимаба позволил добиться статистически значимого увеличения выживаемости без прогрессирования и ОВ в сравнении с применением только цитостатиков (5,6 мес против 3,3 мес, ОР 0,54, $p = 0,001$; 10,1 мес против 7,4 мес, ОР 0,80, $p = 0,04$). При длительном наблюдении установлено, что 14 % больных пережили 2-летний рубеж. Клиницисты, занимающиеся лечением больных с опухолями головы и шеи, хорошо знают, насколько тяжелыми могут быть симптомы, особенно при прогрессировании болезни. В связи с этим крайне важными оказались сведения о том, что добавление цетуксимаба уменьшает выраженность многих симптомов: статистически значимо улучшает функцию глотания и уменьшает интенсивность боли в сравнении с режимом PF (цисплатин, 5-фторурацил) ($p = 0,0162$ и $p = 0,0027$ соответственно) [15].

В аспекте влияния включающих цетуксимаб режимов терапии на ОВ заслуживают внимание результаты исследования II фазы GORTEC. Изученный режим TREx (доцетаксел, цисплатин, цетуксимаб) представляется весьма перспективным не только в силу удобства применения (не требует длительных инфузий 5-фторурацила), но и благодаря высокой эффективности. Так, 1-годичная выживаемость при применении этого режима составила 59,3 % [16].

В настоящее время проводится исследование III фазы, которое позволит сравнить эффективность режимов EXTREME (современного стандарта лечения) и TPEX [17]. Возвращаясь к исследованию J. V. Vermorken и соавт. [15], важно отметить, что его результаты оказались воспроизводимыми в клинической практике. В ретроспективных рандомизированных исследованиях были получены близкие значения выживаемости без прогрессирования, которая колебалась от 4,3 до 8,8 мес, и ОВ, которая варьировала от 8,8 до 12,6 мес [18–25].

Заключение

В течение 10 лет режим EXTREME остается наиболее эффективным вариантом лечения, что подтверждено данными как международных, так и наблюдательных исследований. Он рекомендован больным рецидивным

и метастатическим ПРГШ, которым могут быть назначены препараты платины.

Благодаря биологическим особенностям клеток ПРГШ, для которых характерен высокий уровень мутационной нагрузки [26], при прогрессировании опухоли на фоне режима EXTREME открываются перспективы применения ингибиторов контрольных точек как 2-й и последующих линий терапии [1, 27]. Монотерапия этими препаратами продемонстрировала многообещающие результаты в отношении ОВ и приемлемый профиль токсичности, что ставит перед клиницистами вопрос об оптимальной последовательности использования цитостатиков и ингибиторов контрольных точек у больных, которым не могут быть назначены препараты платины, для максимального продления жизни и сохранения ее качества.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. NCCN guidelines for head and neck cancers, version 1.2018. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
2. Болотина Л. В., Владимировна Л. Ю., Деньгина Н. В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли 2017;7(3-S2):66–76. [Bolotina L. V., Vladimirova L. Yu., Dengina N. V. et al. Guidelines for medicamental treatment of malignant tumors of the head and neck. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant tumors 2017;7(3-S2):66–76. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-66-76.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2017. 236 с. [State of cancer care in Russia in 2016. Ed. by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, G. V. Petrova. Moscow, 2017. 236 с. (In Russ.)].
4. Ghi M. G., Paccagnella A., Ferrari D. et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II–III trial. *Ann Oncol* 2017;28(9):2206–12. DOI: 10.1093/annonc/mdx299. PMID: 28911070.
5. Adelstein D. J., Li Y., Adams G. L. et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(1):92–8. DOI: 10.1200/JCO.2003.01.008. PMID: 12506176.
6. Denis F., Garaud P., Bardet E. et al. Final results of the 94–01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(1):69–76. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.021. PMID: 14657228.
7. Bonner J. A., Harari P. M., Giral J. et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354(6):567–78. DOI: 10.1056/NEJMoa053422. PMID: 16467544.
8. Calais G., Alfonsi M., Bardet E. et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(24):2081–6. PMID: 10601378.
9. Curran D., Giral J., Harari P. M. et al. Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2191–7. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.8005. PMID: 17538164.
10. Bonner J. A., Harari P. M., Giral J. et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11(1):21–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70311-0. PMID: 19897418.
11. Pignon J. P., le Maître A., 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(1):4–14. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014. PMID: 19446902.
12. Rosenthal D. I., Harari P. M., Giral J. et al. Association of human papillomavirus and p16 status with outcomes in the IMCL-9815 phase III registration trial for patients with locoregionally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 2016;34(12):1300–8. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.5970. PMID: 26712222.
13. Fan Z., Baselga J., Masui H., Mendelsohn J. Antitumor effect of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies plus cis-diamminedichloroplatinum on well established A431 cell xenografts. *Cancer Res* 1993;53(19):4637–42. PMID: 8402640.
14. Argiris A., Harrington K. J., Tahara M. et al. Evidence-based treatment options in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck *Front Oncol* 2017;7:72. DOI: 10.3389/fonc.2017.00072. PMID: 28536670.
15. Vermorken J. B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656. PMID: 18784101.
16. Guigay J., Fayette J., Dillies A. F. et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study. *Ann Oncol* 2015;26(9):1941–7. DOI: 10.1093/annonc/mdv268. PMID: 26109631.
17. Platinum-cetuximab combined with docetaxel or with 5FU in patients with recurrent/metastatic HNSCC (TPEXtreme). *ClinicalTrials.gov Identifier*:

- NCT02268695. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02268695>.
18. De Mello R.A., Gerós S., Alves M.P. et al. Cetuximab plus platinum-based chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: a retrospective study in a single comprehensive European cancer institution. *PLoS One* 2014;9(2):e86697. DOI: 10.1371/journal.pone.0086697. PMID: 24516537.
 19. Burgy M., Barthélémy P., Lefevre F. et al. Cetuximab-carboplatin-5-fluorouracil regimen in elderly patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma: a French retrospective survey. *Oncology* 2017;93(1):11–7. DOI: 10.1159/000454732. PMID: 28423384.
 20. Nakano K., Marshall S., Taira S. et al. A comparison of cetuximab-containing regimens for recurrent/metastatic squamous cell head and neck carcinoma: the clinical significance of weekly paclitaxel and cetuximab, *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 6). DOI: 10.1093/annonc/mdw376.55.
 21. Van der Linden N., Buter J., Pescott C.P. et al. Treatments and costs for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in the Netherlands. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273(2):455–64. DOI: 10.1007/s00405-015-3495-y. PMID: 25876000.
 22. Hecht M., Hahn D., Beutner D. et al. Cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy or radiotherapy in recurrent and/or metastatic SCCHN in a non-selected patient cohort (interim analysis of the phase IV SOCCER trial). *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 6):328–50.
 23. Pinto L., Teixeira M., Casalta J. et al. PO-077: Chemotherapy with cetuximab for head and neck squamous cell carcinoma: a retrospective study. *Radiother Oncol* 2015;114(Suppl 1):40. DOI: 10.1016/S0167-8140(15)34837-4.
 24. Regnier-Gavier O., Coliat P., Carinato H. et al. Recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (RM HNSCC): what about second-line chemotherapy combining cetuximab and platinum-doublet after EXTREME protocol? *Eur J Cancer* 2017;72(Suppl 1):S113. DOI: 10.1016/S0959-8049(17)30453-7.
 25. Guo Y., Shi M., Yang A. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab first-line for Asian patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: results of an open-label, single-arm, multicenter trial. *Head Neck* 2015;37(8):1081–7. DOI: 10.1002/hed.23707. PMID: 24710768.
 26. Lawrence M.S., Stojanov P., Polak P. et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013;499(7457):214–8. DOI: 10.1038/nature12213. PMID: 23770567.
 27. Ferris R.L., Blumenschein G. Jr, Fayette J. et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856–67. PMID: 27718784.

Вклад авторов

Л. В. Болотина: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;
 А. Л. Корниецкая: получение данных для анализа;
 А. Д. Каприн: организационная поддержка, анализ полученных данных;
 Е. Ю. Карпенко: получение данных для анализа.

Authors' contributions

L. V. Bolotina: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;
 A. L. Kornietzkaya: obtaining data for analysis;
 A. D. Kaprin: organizational support, analysis of the obtained data;
 E. Yu. Karpenko: obtaining data for analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

Л. В. Болотина/L. V. Bolotina: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 02.11.2018. Принята к публикации: 12.12.2018.

Article received: 02.11.2018. Accepted for publication: 12.12.2018.