

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-09>

Цитирование: Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В. и соавт. Опухоли головы и шеи. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):193–219.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).

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

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, плоскоклеточный рак, рак носоглотки, рак щитовидной железы, злокачественные новообразования слюнных желез, лекарственная терапия, 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 как костных структур, так и оболочек, и реже — вещества головного мозга. Факторами риска развития этих опухолей являются употребление табака, алкоголя, а также инфицирование ВПЧ 16 типа и вирусом Эпштейна–Барр для рака носоглотки.

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 обновленная классификация TNM (8-е издание, 2018 г.).

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. В последней версии TNM классификации произведено разделение опухолей ротоглотки на p16-позитивные и p16-негативные. При T1–2N0–1M0 p16-позитивных опухолей устанавливается



I стадия; при распространенности T1–2N2M0 и T3N0–2 диагностируется II стадия, а при T1–3N3M0 и T4N0–3M0 — III стадия. Для p16-положительных опухолей IV стадия заболевания устанавливается только при наличии отдаленных метастазов. Категория M для всех ОГШ определяется единообразно; IV стадия для всех локализаций (за исключением p16-положительных опухолей ротоглотки) подразделяется на IVA, IVB, IVC. Наличие отдаленных метастазов соответствует IVC стадии процесса, за исключением дифференцированной 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 отдаленных 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:

Обязательное обследование:

- сбор анамнеза и осмотр хирурга, специализирующегося в области лечения опухолей головы и шеи;
- общий анализ крови с определением формулы (количество лимфоцитов позволяет оценить нутритивный статус; оценка нутритивного статуса необходима для определения потенциальной переносимости противоопухолевого лечения);
- 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, т. к. больные с плоскоклеточным раком органов головы и шеи имеют высокие риски первично-множественных синхронных опухолей головы и шеи, а также первично-множественных плоскоклеточных раков других локализаций, например, рака пищевода и рака легкого (ЭГДС, ФЛС);
- УЗИ шейных лимфатических узлов и печени;
- КТ/МРТ головы и шеи (предпочтительно выполнять КТ с контрастированием магистральных сосудов, а не МРТ, так как изображение при МРТ чаще искажается при данной локализации опухоли);
- Rg-графия/КТ органов грудной клетки.

Исследования по показаниям

- КТ органов грудной клетки с контрастированием при выявлении злокачественных опухолей слюнных желез;
- ¹⁸F-ФДГ-ПЭТ-КТ для распространенного плоскоклеточного рака; для диссеминированного рака слюнных желез, для анапластического рака щитовидной железы, радиоiodрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы;
- биопсия первичной опухоли и тонкоигольная аспирационная биопсия измененных лимфатических узлов;
- гистологическое исследование (90% опухолей представляют собой плоскоклеточный рак за исключением злокачественных новообразований слюнных желез и щитовидной железы);
- цитологическое исследование материала аспирационной биопсии;
- определение белка p16 методом ИГХ или ДНК (РНК) ВПЧ 16 типа методом ПЦР или ISH при раке полости рта, ротоглотки и гортаноглотки;
- определение количества копий ДНК вируса Эпштейна–Барр в плазме при раке носоглотки;
- определение уровня экспрессии PD-L1 (TPS, CPS) в образце опухолевой ткани при плоскоклеточном раке;
- при железистом раке у больных с метастатическим процессом или обширным нерезектабельным местным рецидивом — определение экспрессии HER2;
- при секреторных аденокарциномах слюнных желез у больных с метастатическим процессом или обширным нерезектабельным местным рецидивом определение транслокаций NTRK (gene fusion);
- при железистом раке у больных с метастатическим процессом или обширным нерезектабельным местным рецидивом — определение экспрессии рецепторов андрогенов;
- при железистом раке у больных с метастатическим процессом или обширным нерезектабельным местным рецидивом при возможности выявления наличие/отсутствия признаков микросателлитной нестабильности (MSI);
- при дифференцированном и медуллярном раке щитовидной железы с отдаленными метастазами — определение RET-мутаций (герминальная или соматическая мутация для медуллярного рака и RET fusion для дифференцированного рака);
- при анапластическом раке щитовидной железы — определение BRAF-мутации.

Оценка эффективности терапии

Для всех больных, получающих лечение при наличии опухолевых очагов, необходима регулярная оценка эффективности терапии не реже 1 раза в 3 мес. Предпочтительным является использование критериев RECIST 1.1 или их модификации для иммунотерапии (iRECIST) для оценки эффективности проводимого лечения и определения тактики ведения пациента.

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.

К плоскоклеточному раку, не подлежащему локальным методам лечения, часто относят некоторые опухоли, имеющие на момент диагностики обширную местную распространенность T4b (M0), нерезектабельный массив пораженных лимфоузлов, обычно N3, отдаленные метастазы (M1), рецидивный/продолженный рост опухоли после ранее проведенного лечения. Для некоторых клинических ситуаций при впервые установленном местно-распространенном, но нерезектабельном процессе лечебной целью может являться излечение. Для рецидивных опухолей радикальное лечение может быть основной целью в случае возможности хирургического или лучевого лечения, а для пациентов, которым не могут быть предложены локальные методы, целью является паллиативная помощь, за исключением случаев, когда после лекарственной терапии достигается выраженный ответ, позволяющий на следующем этапе применить локальные методы. Для больных с метастатическим процессом основная цель терапии — паллиативная или симптоматическая для улучшения качества жизни. Варианты лечения зависят от общего функционального статуса — пациентам в удовлетворительном общем состоянии могут быть предложены разнообразные лечебные опции в отличие от больных с функциональным статусом ECOG > 2 баллов. Методы локального лечения (операция, ЛТ, различные аблятивные методики) могут быть рассмотрены в индивидуальном порядке при наличии отдаленных олигометастазов.

3.1. Резектабельные опухоли

Стандартным подходом является хирургическое лечение с последующей ЛТ или ХЛТ (при высоком риске прогрессирования). В случае изначально резектабельных опухолей ряда локализаций (околоносовые пазухи, губа, слизистая оболочка полости рта (щека, дно полости рта, подвижная часть языка, альвеолярный отросток верхней и альвеолярная часть нижней челюсти, ретромолярное пространство, твердое небо) предпочтительно начать лечение с радикального хирургического вмешательства, включающего удаление первичной опухоли и ипсилатеральной либо билатеральной шейной лимфодиссекцией, а затем рассмотреть необходимость адъювантного лучевого или химиолучевого лечения (при наличии факторов неблагоприятного прогноза, см. ниже). Для опухолей, располагающихся в области основания черепа и/или сопровождающихся инвазией структур основания черепа и интракраниальных анатомических образований, решение об объеме хирургического вмешательства рекомендовано принимать на консилиуме с участием

нейрохирургов. Для реализации комбинированного лечения оптимальный срок начала лучевой/химиолучевой терапии не должен превышать 6–8 нед. после операции. Рекомендуемые дозы адъювантной ЛТ: 66 Гр на зоны высокого риска (в том числе, позитивный край резекции), возможные зоны субклинического распространения — 54–60 Гр, зоны низкого риска — 46–50 Гр. Факторами риска рецидива, требующими применения адъювантного химиолучевого лечения для этой группы опухолей, являются экстракапсулярное распространение метастатического процесса, позитивные края резекции, лимфоваскулярная инвазия, pT3 или pT4, pN2 или pN3, глубина инвазии > 1 см для опухолей полости рта. Назначение ХЛТ обсуждается индивидуально при наличии 2 факторов риска, с учетом возраста и состояния пациента. При локализации первичной опухоли в ротоглотке (корень языка, задняя стенка глотки, небные миндалины, мягкое небо) T1–2N0–1 целесообразно проведение лучевой или одновременной химиолучевой терапии. В отдельных случаях возможно проведение хирургического лечения на первом этапе с последующей лучевой или одновременной химиолучевой терапией. При раке ротоглотки, соответствующей по степени распространенности T3–T4N0–1 и T любая N2–3, особенно при p16-позитивных типах, у больных с хорошим функциональным статусом лечение предпочтительно начинать с индукционной ХТ с последующей одновременной ХЛТ. В случае невозможности проведения индукционной ХТ лечение должно быть начато с одновременной ХЛТ.

При опухолевых процессах гортани и гортаноглотки в случае сохранения функции органа целесообразно начать лечение с лучевой/химиолучевой терапии. Через три месяца после завершения радикального химиолучевого лечения рекомендовано выполнение ¹⁸ФДГ-ПЭТ-КТ. При наличии остаточной опухоли показано проведение хирургического вмешательства на первичном очаге и/или зонах регионарного метастазирования. При раке гортани с распространенностью опухоли T1–2N0 хирургическое органосохраняющее лечение может рассматриваться как альтернатива ЛТ.

Неoadъювантная (индукционная) ХТ в объеме 3 курсов (с последующей лучевой, одновременной ХЛТ или хирургическим лечением) может применяться при локальных и местно-распространенных опухолях, соответствующих T2–4aN любое, в случае если основной целью лечения является сохранение гортани у больных с хорошим функциональным статусом при отсутствии стеноза гортани (МКЗ 0–B). Основной целью применения индукционной химиотерапии в таких случаях является оценка чувствительности опухоли к предстоящему химиолучевому лечению и снижение риска отдаленного метастазирования. При стабилизации или прогрессировании опухолевого процесса рекомендуется выполнение радикального хирургического вмешательства с последующим лучевым или химиолучевым лечением. Индукционная ХТ может также назначаться больным с меньшей распространенностью опухоли (T3N0–1), у которых невозможно выполнение органосохраняющей операции на первом этапе, а проведение ХЛТ представляется недостаточным (табл. 1). Решение вопроса о применении трехмодального подхода (индукционная ХТ, ХЛТ, 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 ХЛТ/ЛТ при резектабельных опухолях не показано.

При неплоскоклеточных редких морфологических формах ЗНО, например, низкодифференцированных нейроэндокринных опухолях, в случае местно-распространенного процесса с сомнительной возможностью выполнения на 1 этапе операции R0 может быть рассмотрен вопрос о проведении неоадъювантной химиотерапии (НАХТ)¹. В силу редкости патологии проведение масштабных РКИ затруднено. В серии клинических наблюдений было показано, что проведение 2 курсов НАХТ по схеме EP (этопозид + цисплатин) позволило добиться ЧОО 80% и выполнения хирургического лечения у 48% пациентов.

Таблица 1. Рекомендуемый режим индукционной химиотерапии плоскоклеточных карцином головы и шеи (режимы для рака носоглотки рассмотрены в разделе 3.5)¹

Название режима	Схема проведения
DCF (TPF ²) (МКЗ 0-В)	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
PCF	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 100 мг/м ² в/в в 2-й день + 5-фторурацил 500 мг/м ² /сут. в/в 96-часовая инфузия в 2–6-й дни, каждые 3 нед., 3 цикла

¹ Индукционная ХТ рекомендована только для пациентов в хорошем функциональном состоянии (ECOG 0–1).

² Возможная аббревиатура в литературе.

3.2. Нerezектабельные местно-распространенные опухоли

Стандартным лечебным подходом при плоскоклеточном раке головы и шеи является одновременная ХЛТ. Стандартной схемой ХЛТ является введение цисплатина 100 мг/м² каждые 3 нед. в процессе ЛТ (МКЗ I-A). Рекомендуемые дозы на первичный очаг в дозе 68–72 Гр (по 2 Гр за фракцию) и клинически определяемые регионарные метастазы в дозе 60–64 Гр (2 Гр за фракцию) ежедневно в течение 6–7 нед; на локорегионарные зоны, включая регионарные ЛУ (зона низкого риска) в дозе 50–54 Гр (2 Гр за фракцию) с целью повышения показателей выживаемости. Модификация режима с введением цисплатина в дозе 40 мг/м² еженедельно (в сочетании с ЛТ) позволяет снизить токсич-

¹ Термин «индукционная химиотерапия» относится к лекарственной терапии, проводимой перед лучевой или ХЛТ. В случае выполнения после химиотерапии операции используется термин «неоадъювантная химиотерапия».

ность, но при этом ухудшает общую продолжительность жизни (данная схема введения цисплатина рекомендована к использованию только при раке носоглотки). Применение карбоплатина АUC1,5 еженедельно в процессе ЛТ рекомендуется только при противопоказаниях к лечению цисплатином или после индукционной ХТ по схеме DCF (МКЗ I-B). 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, но не увеличивает токсичность (МКЗ I-B). По данным последних исследований такой вариант одновременного лечения является равноценной заменой ЛТ с одновременным введением цисплатина или карбоплатина в схемах последовательной ХЛТ после индукционной ХТ. При наличии остаточной опухоли показано проведение хирургического вмешательства на первичном очаге и/или зонах регионарного метастазирования.

Таблица 2. Рекомендуемый режим одновременной химиолучевой терапии плоскоклеточного рака головы и шеи (кроме рака носоглотки)

Вид воздействия	Режим	Примечание
Химиотерапия (МКЗ I-A)	Цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1, 22 и 43-й дни лучевой терапии	
	Карбоплатин АUC1,5 внутривенно еженедельно, до 7 введений	После индукционной ХТ
(МКЗ I-B)	Цисплатин 40 мг/м ² в/в внутривенно еженедельно	После индукционной ХТ
(МКЗ I-B)	Цетуксимаб 400 мг/м ² внутривенно (инфузия в течение 2 часов) за неделю до начала лучевой терапии, далее цетуксимаб 250 мг/м ² внутривенно (инфузия в течение 1 часа) еженедельно при проведении лучевой терапии	Только для пациентов, которым невозможно проводить лечение цисплатином
	Доцетаксел 15 мг/м ² внутривенно еженедельно при проведении лучевой терапии	Полько для пациентов, которым невозможно проводить лечение цисплатином
Лучевая терапия	РОД 2,0 Гр, СОД 68–72 Гр — на видимый объём опухоли, 60–64 Гр — на зоны высокого риска, 54 Гр — на зоны низкого риска	

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 ХЛТ. Для пациентов с рецидивами, которые не подлежат хирургическому лечению или ЛТ, рекомендуется лечение, аналогичное тому, которое проводят при метастатическом процессе.

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. 3. Для пациентов, ранее не получавших или завершивших не менее 6 месяцев назад лечение препаратами платины, платино-содержащие режимы являются предпочтительными. При невозможности назначения цисплатина возможна его замена на карбоплатин. В 1 линии терапии могут использоваться режимы с включением иммунного препарата пембролизумаб. Согласно инструкции по медицинскому применению данного агента как монотерапия пембролизумабом, так и комбинированный режим в сочетании с цитостатиками может назначаться только при наличии экспрессии PD-L1 ($CPS \geq 1$). Следует отметить, что наибольший выигрыш от монотерапии пембролизумабом наблюдается у больных с высокой экспрессией PD-L1 ($CPS \geq 20$, МКЗ I-A1). В популяции больных с $CPS \geq 1$ выигрыш в медиане ОВ составил 1,9 месяца (МКЗ I-D1). В случае комбинации пембролизумаба с ХТ достоверное преимущество в отношении ОВ наблюдалось и в популяции $CPS \geq 1$ (МКЗ I-A). Наиболее высокий показатель ЧОО для монотерапии пембролизумабом наблюдался у пациентов с $CPS \geq 20$ и составил 38%. Также было отмечено, что у пациентов, ответивших на лечение, медианная продолжительность ответа достигла 22,6 месяцев. Напротив, комбинация пембролизумаб + химиотерапия дает более высокие показатели ЧОО (45% для $CPS \geq 20$; 23% для $CPS \geq 1$), но более короткую его продолжительность, аналогичную режиму EXTREME (6,7 мес. и 4,2 мес.). При наличии у больного большого объема опухолевой массы с наличием выраженных симптомов заболевания (например, нарушения питания, болевого синдрома, дисфагии и т. д.) даже в случае $CPS \geq 20$ может быть использована комбинация ХТ + пембролизумаб с целью достижения объективного ответа в максимально короткие сроки. В 2023 году были представлены результаты многоцентрового исследования IV фазы, которые продемонстрировали возможность использования пембролизумаба в комбинации с паклитакселом и карбоплатином в 1 линии терапии нерезектабельного/метастатического ПРГШ. При уровне $CPS < 1$ или при неопределенном уровне CPS предпочтительным остается использование комбинаций с цетуксимабом PF + Cet/DC + Cet/TC + Cet (МКЗ I-C) (табл. 3).

В отдельных клинических ситуациях, когда имеется обширное распространение первичной опухоли (T4b) или метастатических лимфоузлов (N3) с высоким риском развития кровотечения, при наличии технической возможности может быть рассмотрен вопрос

о регионарном внутриартериальном введении цисплатина в сосуд, питающий опухоль, и введением остальных лекарственных препаратов, входящих в схему (таксаны, фторурацил, цетуксимаб, пембролизумаб), стандартным внутривенным способом.

При прогрессировании (рецидиве или метастатическом процессе) во время или в течение 6 месяцев после предшествующей терапии на основе препаратов платины для больных в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1), ранее не получавших схему с пембролизумабом, необходимо рассмотреть вопрос о назначении иммунотерапии. Пембролизумаб при прогрессировании на терапии платиновыми производными согласно инструкции по применению может назначаться во второй линии лечения при экспрессии PD-L1 TPS $\geq 50\%$. В популяции TPS $\geq 50\%$ преимущество от ИТ пембролизумабом было максимальным (МКЗ I-A1). Однако подгруппа больных с CPS ≥ 1 также выигрывала от применения пембролизумаба в сравнении с монотерапией доцетакселом, метотрексатом или цетуксимабом (HR 0,74 (0,58–0,93), $p = 0,015$) (МКЗ I-D1). При CPS < 1 различий между препаратами отмечено не было, в связи с чем пембролизумаб может рассматриваться как один из возможных, но не приоритетных режимов 2 + линий терапии в том числе у больных с негативным или неизвестным статусом CPS. Использование ниволумаба во 2 линии лечения по регистрационным показаниям не имеет ограничений в зависимости от уровня экспрессии лиганда (МКЗ I-C1), но выявлен достоверный выигрыш в общей выживаемости у больных с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ (МКЗ I-A1). В подгруппе TPS $< 1\%$ абсолютное различие в медиане ОВ составило 1 месяц (МКЗ I-D1). Предшествующая терапия цетуксимабом не снижает эффективность ниволумаба и пембролизумаба, также эффективность иммунотерапии не зависит от статуса ВПЧ и может назначаться как при p16-негативных, так и p16-позитивных ПРГШ. Для назначения режимов с цетуксимабом определения дополнительных характеристик опухолевых клеток не требуется. Среди других противоопухолевых препаратов могут быть использованы любые, не применявшиеся ранее агенты. Некоторое преимущество более выражено в отношении частоты объективного ответа при применении препаратов таксанового ряда (если не использовались в 1 линии терапии). Частота объективных эффектов при монотерапии колеблется от 15% до 35%. Платино-содержащий дуплет (цисплатин + 5-фторурацил) в сравнении с монотерапией демонстрирует более высокую частоту объективных эффектов при сопоставимой общей выживаемости, но при большей токсичности. Для небольшой группы пациентов при наличии абсолютных противопоказаний к назначению цитостатиков или исчерпанию резервов химиотерапии врачебной комиссией может быть рассмотрена возможность назначения комбинации иммунных препаратов с цетуксимабом. Согласно результатам исследования 2 фазы комбинация пембролизумаб + цетуксимаб у предлеченных платиной больных (или не подлежащих назначению платины) обеспечила к 6 месяцам ЧОО 45% (все частичные ответы). Дополнительно у 15% была отмечена стабилизация заболевания. Медиана длительности ответа составила 13,1 мес., мВБП 6,5 мес., мОВ — 18,4 мес. Комбинация ниволумаб + цетуксимаб в 1 линии сопровождалась достижением мОВ 20,2 месяца с 1-летней ОВ 66%. У предлеченных больных мОВ составила 11,4 мес., а 1-летняя ОВ 50%.

ЧОО в общей группе достигла 37% (46% у пациентов с p16-отрицательным ПРГШ). Возможные режимы лекарственной терапии распространенного ПРГШ представлены в табл. 3.

Рекомендуемый алгоритм лечения нерезектабельного плоскоклеточного рака (кроме рака носоглотки) представлен на рис. 6.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии плоскоклеточного рака головы и шеи

Название режима	Схема проведения
PF + Cet (МКЗ I-B)	Цисплатин 75–100 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. + цетуксимаб 400 мг/м ² (нагрузочная доза), далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно. После 6 циклов ХТ завершается, и в случае отсутствия прогрессирования рекомендовано продолжить поддерживающую терапию цетуксимабом 250 мг/м ² в/в еженедельно или цетуксимаб 500 мг/м ² в/в 1 раз в 2 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности
DC + Cet ¹ (МКЗ I-B)	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) в/в, далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно. После 4 циклов ХТ завершается, и в случае отсутствия прогрессирования рекомендовано продолжить поддерживающую терапию цетуксимабом 500 мг/м ² в/в 1 раз в 2 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности
Цисплатин + Cet (МКЗ III-A)	Цисплатин 75–100 мг/м ² 1 раз в 3 недели (не более 6–8 введений) + цетуксимаб 400 мг/м ² (нагрузочная доза) в/в в 1 день, далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно или цетуксимаб 500 мг/м ² в/в 1 раз в 2 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности
Pacli + Carbo + Cet (МКЗ I-B)	Паклитаксел 100 мг/м ² в/в + карбоплатин AUC2,5 в/в в 1-й и 8-й дни + цетуксимаб 400 мг/м ² в/в в 1-й день 1-го цикла (нагрузочная доза), далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно. Длительность цикла 21 день. После завершения 6 циклов ХТ в случае отсутствия прогрессирования рекомендовано продолжить поддерживающую терапию цетуксимабом 250 мг/м ² в/в еженедельно или цетуксимаб 500 мг/м ² в/в 1 раз в 2 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности
Pacli + Carbo + Cet ² (МКЗ I-B)	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно + карбоплатин AUC2,0 в/в еженедельно + цетуксимаб 400 мг/м ² в/в в 1-й день 1-го цикла, далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно. После завершения ХТ в случае отсутствия прогрессирования рекомендовано продолжить поддерживающую терапию цетуксимабом 250 мг/м ² в/в еженедельно или цетуксимаб 500 мг/м ² в/в 1 раз в 2 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности. Количество введений цитостатиков определяется индивидуально
PF ³ (МКЗ III-A)	Цисплатин 75–100 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. Карбоплатин AUC- 5 в/в в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м ² в/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед. Общее число циклов 6, при отсутствии токсичности и нарастающей положительной динамике число циклов может быть увеличено до 8.
Pacli + Carbo ³ (МКЗ III-A)	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. Общее число циклов 6, при отсутствии токсичности и нарастающей положительной динамике число циклов может быть увеличено до 8. Паклитаксел 60–80 мг/м ² в/в еженедельно + карбоплатин AUC2 в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 18 недель.

Название режима	Схема проведения
DC ³ (МКЗ III-A)	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. Общее число циклов 6, при отсутствии токсичности и нарастающей положительной динамике число циклов может быть увеличено до 8.
Ниволумаб ⁴ (МКЗ I-C ¹)	Ниволумаб 3 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед. или 240 мг 1 раз в 2 нед. или 480 мг 1 раз в 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2 лет
Пембролизумаб ⁵ (МКЗ I-D1)	Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 нед. или 400 мг 1 раз в 6 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2 лет
PF + пембролизумаб ⁶ (МКЗ I-D)	Пембролизумаб 200 мг в 1-й день + карбоплатин AUC5 или цисплатин 100 мг/м ² в 1-й день + 5-ФУ 1000 мг/м ² 1–4 дни 1 раз в 3 недели (6 циклов), далее пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 недели или 400 мг 1 раз в 6 нед. Максимум — до 35 введений в целом
Pacl + Carbo + пембролизумаб ⁷ (МКЗ I-D)	Пембролизумаб 200 мг в 1-й день + карбоплатин AUC5 в 1-й день + паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день или паклитаксел 60–100 мг/м ² в 1, 8 дни (21-дневного цикла), 6 циклов, далее пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 недели или 400 мг 1 раз в 6 нед. Общее число циклов 6, при отсутствии токсичности и нарастающей положительной динамике число циклов может быть увеличено до 8 и далее продолжить пембролизумаб, но не более 2 лет
	Пембролизумаб 200 мг в 1-й день + доцетаксел 75 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в 1-й день, каждые 3 нед. Общее число циклов 6, при отсутствии токсичности и нарастающей положительной динамике число циклов может быть увеличено до 8 и далее продолжить пембролизумаб максимум до 35 введений
Цетуксимаб + пембролизумаб или ниволумаб ⁸ (МКЗ III-B)	Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 недели + цетуксимаб 400 мг/м ² в/в (2-часовая инфузия) в 1-й день 1-го цикла, далее — 250 мг/м ² в/в еженедельно до прогрессирования или непереносимой токсичности. Ниволумаб 240 мг в/в 1 раз в 2 недели + цетуксимаб 500 мг/м ² в/в 1 раз в 2 недели
Монотерапия для пациентов в общем состоянии ECOG > 2 баллов	
	Цисплатин 60–70 мг/м ² в/в 1 раз в 3 нед. Количество введений определяется индивидуально, но целесообразность длительности более 6–8 введений представляется сомнительной (МКЗ III-B)
	Карбоплатин AUC5–6 в/в 1 раз в 3 нед. или карбоплатин AUC2 еженедельно. Количество введений определяется индивидуально (МКЗ III-B)
	Паклитаксел 175 мг/м ² 1 раз в 3 нед. или паклитаксел 80 мг/м ² еженедельно. Количество введений определяется индивидуально (МКЗ III-B)
	Доцетаксел 70–75 мг/м ² 1 раз в 3 нед. Количество введений определяется индивидуально (МКЗ III-B)
	Капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в 2 приема в 1–14-й дни, перерыв 1 неделя или 2000 мг/сут. внутрь ежедневно в метронном режиме. Длительность терапии определяется индивидуально (МКЗ III-B)
	Метотрекат 40 мг/м ² в/в еженедельно. Количество введений определяется индивидуально ⁸ (МКЗ III-B)

Название режима	Схема проведения
	Цетуксимаб 400 мг/м ² в 1-й день 1-го курса, далее — 250 мг/м ² еженедельно или цетуксимаб 500 мг/м ² в/в 1 раз в 2 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности (без нагрузочной дозы) (МКЗ III-B)

¹ Требуется профилактического введения КСФ. При развитии лейкопении рекомендуется введение филграстима 300 мкг п/к ежедневно до восстановления уровня нейтрофилов выше $1 \times 10^9/\text{л}$ (в среднем, 7 дней) или эпегфилграстимом 7,5 мкг п/к однократно, через 24–48 ч. после введения цитостатиков.

² Для пациентов в общем состоянии по ECOG 2 балла.

³ Неоптимальные режимы лечения; возможны к применению только в случае абсолютных противопоказаний к назначению анти-EGFR МКА.

⁴ Во 2 и последующих линиях терапии при платино-резистентных опухолях. Может назначаться независимо от уровня экспрессии PD-L1.

⁵ В качестве 1 линии при наличии экспрессии PD-L1 CPS ≥ 20 . При прогрессировании на фоне или после ХТ, включающей препараты платины, при уровне CPS ≥ 1 . Рекомендуемая длительность применения соответствует дизайну регистрационных исследований.

⁶ В качестве 1 линии при экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1).

⁷ Режим не зарегистрирован в РФ, может назначаться по решению врачебной комиссии в качестве 1 линии при экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1).

⁸ Режим соответствует клиническим исследованиям, при плохой переносимости дозу следует редуцировать.

Для особых морфологических типов, встречающихся при опухолях околоушных слюнных (мелкоклеточный, сино-назальный нейроэндокринный, сино-назальный не дифференцированный, эстезионейробластома), могут использоваться комбинации цисплатин/карбоплатин + этопозид или циклофосфамид + доксорубин + винкристин.

Выбор конкретного режима терапии 1 линии плоскоклеточного рака должен осуществляться с учетом общего состояния больного, выраженности клинических симптомов заболевания (необходимости получения максимально быстрого и выраженного ответа), темпов прогрессирования, уровня экспрессии PD-L1, наличия сопутствующей патологии, исключающей использование определенных классов препаратов. Комбинация цитостатиков с биологическими препаратами увеличивает эффективность лечения.

Лечение рака носоглотки представлено в разделе 3.5.

3.4.2. Железистый рак

Железистый рак головы и шеи составляет не более 5–10% всех ОГШ. Злокачественные опухоли слюнных желез развиваются в больших слюнных железах (околоушных, поднижнечелюстных, подъязычных) или в малых слюнных железах, которые располагаются в различных местах дыхательного и пищеварительного трактов. Эти опухоли могут иметь различную гистологическую структуру, включая мукоэпидермоидный рак, ацинарную аденокарциному, аденокистозную карциному, злокачественные миоэпителиальные опухоли. При данном морфологическом варианте сохраняется принцип приоритета хирургического вмешательства при резектабельных процессах. Однако, в связи с боль-

шой агрессивностью железистых раков, ХТ, несмотря на невысокую эффективность, часто применяется как один из этапов лечения нерезектабельных опухолей (табл. 4).

Рекомендуемый алгоритм лечения железистого рака головы и шеи представлен на рис. 3. При метастатическом процессе или обширном нерезектабельном местном рецидиве целесообразно исследование экспрессии HER2. При наличии экспрессии возможно рассмотреть вопрос о назначении трастузумаба в сочетании с таксан-содержащей ХТ, трастузумаба эмтанзина, комбинации трастузумаба с пертузумабом. Во 2 и последующих линиях при гиперэкспрессии HER2 (3+) может быть назначен трастузумаб дерукстекан (МКЗ III-A).

Значимое число метастатических форм опухолей слюнных желез имеют позитивную экспрессию рецепторов андрогенов. При наличии экспрессии возможно рассмотреть на врачебной комиссии вопрос о назначении антиандрогенов (например, бикалутамида в сочетании с аллгрг, МКЗ III-A).

У пациентов с наличием мутаций в генах NTRK и наличием отдаленных метастазов отмечен высокий объективный ответ (75–100%) на терапию ингибиторами тирозинкиназ (энтректиниб (МКЗ III-A1). При отсутствии мишеней для таргетной терапии и исчерпании эффективности цитостатиков может быть рассмотрен по решению врачебной комиссии вопрос о назначении ТКИ сорафениба или акситиниба. В связи с недостаточностью лечебных опций может быть рассмотрено назначение ленватиниба (МКЗ III-C) при нерезектабельном рецидиве или метастатическом аденокистозном раке. В случае отсутствия наиболее частых молекулярно-генетических нарушений, указанных выше, при наличии возможности рекомендуется проведение полногеномного секвенирования для поиска более редких мутаций с целью агностического назначения лекарственных средств (мутации RET, MSI/dMMR, TMB и др.). Назначение пембролизумаба при MSI/dMMR в мультикогортном исследовании KN158 у пациентов, ранее получавших лечение, привело к достижению объективного ответа у 34,3% (МКЗ III-A1).

Рекомендуемый алгоритм лечения неметастатического рака слюнных желез представлен на рис. 5, нерезектабельного рецидива/метастатического рака слюнных желез — на рис. 8.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы терапии железистого рака головы и шеи

Доксорубицин ¹ (МКЗ III-A) 60 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 40 мг/м ² в 1-й день, каждые 3 нед. Общее число циклов 6–8
Доксорубицин ¹ (МКЗ III-A) 30 мг/м ² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 50 мг/м ² в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед. Общее число циклов 6–8
Паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день + карбоплатин AUC5–6 в 1-й день, каждые 3 нед. Общее число циклов 6–8 (МКЗ III-A)
Паклитаксел 60–80 мг/м ² еженедельно + карбоплатин AUC2 еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности, в среднем до 18 недель (МКЗ III-A)
Цисплатин 50 мг/м ² + доксорубицин 50 мг/м ² + циклофосфамид 500 мг/м ² в 1-й день каждые 3 нед. Общее число циклов 6–8 (МКЗ III-A)

Цисплатин 80 мг/м² + **винорелбин** 25 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.².
Общее число циклов 6–8

Гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 70 мг/м² во 2-й день, каждые 3 нед. Общее число циклов 6–8 (МКЗ III-A)

Пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2 лет 3 (МКЗ III-A)

Ларотректиниб⁴ 100 мг внутрь 2 раза в день до прогрессирования или непереносимой токсичности (МКЗ III-A1)

Энтректиниб⁴ 600 мг 1 раз в сутки внутрь до прогрессирования или непереносимой токсичности⁴ (МКЗ III-A)

Трастузумаб⁵ 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 нед. в сочетании с одним из следующих режимов химиотерапии:

- паклитаксел 80 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед. + карбоплатин AUC2 в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
- паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
- паклитаксел 90 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
- доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности; (МКЗ III-A)

Трастузумаб эмтанзин⁵ 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности (МКЗ III-A)

Трастузумаб + пертузумаб⁵: трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. (МКЗ III-A)

Трастузумаб деруксукан⁶ 5,4 мг/кг в/в каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности (МКЗ III-A)

Селперкатиниб⁷ при массе тела 50 кг и более: 160 мг два раза в день, при массе тела менее 50 кг: 120 мг два раза в день (МКЗ III-A1)

¹ Кумулятивная доза доксорубицина не должна превышать 550 мг/м²; возможна замена доксорубицина на эпирубицин в соотношении 1:1,5. Кумулятивная доза эпирубицина не должна превышать 1000 мг/м².

² Данный режим может быть назначен при ацинарных аденокарциномах головы и шеи.

³ При опухолях с MSI/dMMR.

⁴ При наличии перестройки NTRK генов.

⁵ При гиперэкспрессии HER2.

⁶ При гиперэкспрессии HER2, начиная со 2 линии терапии.

⁷ При выявлении транслокаций RET, начиная со 2 линии терапии.

3.5. Рак носоглотки

Хирургический метод рекомендуется только с целью выполнения лимфодиссекции при поражении лимфатических узлов после реализации всего объема консервативного лечения. Проведение ЛТ рекомендовано при распространенности опухоли T1N0M0. Для пациентов РН стадии III–IVA (кроме T3N0) (AJCC 8th) рекомендуется начало лечения с индукционной химиотерапии с последующей ХЛТ с еженедельным введением цисплатина

или карбоплатина (в случае невозможности использования цисплатина) (табл. 5). При опухолях, соответствующих T1N1–3, T2–4 N любая, начало лечения возможно с проведения ХЛТ с последующей адъювантной ХТ с включением цисплатина (2–3 цикла PF, GemCis). В 2019 г. опубликованы результаты международного рандомизированного исследования, продемонстрировавшие преимущество индукционной ХТ (в режиме DCF/TPF (МКЗ I-A), PF, эпирубицин + паклитаксел + цисплатин) у больных раком носоглотки T3–4N + в отношении 3-летней безрецидивной и общей выживаемости. В 2023 году представлены данные о более высокой эффективности в адъювантном режиме схемы гемцитабин + цисплатин в сравнении со схемой 5-фторурацил + цисплатин после ХЛТ с радиомодификацией цисплатином 100 мг/м² в 1, 22, 43-й дни у пациентов раком носоглотки N2–N3 в отношении выживаемости без прогрессирования. Однако отмечена более высокая частота развития лейкопении и нейтропении при равной частоте мукозитов.

Таблица 5. Рекомендуемый режим одновременной химиолучевой терапии рака носоглотки

Вид воздействия	Режим
Химиотерапия	Цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1, 22 и 43-й дни
	Цисплатин 40 мг/м ² или карбоплатин AUC2 в/в еженедельно, до 7 введений или карбоплатин AUC2 после индукционной ХТ
Лучевая терапия	РОД 2,0 Гр, СОД 68–72 Гр — на видимый объём опухоли, 60–64 Гр — на зоны высокого риска, 54 Гр — на зоны низкого риска

После завершения ХЛТ может быть рассмотрен вопрос о назначении адъювантной химиотерапии капецитабином при местно-распространенном раке носоглотки III–IVA стадии (исключая T3–4N0 и T3N1), в том числе у больных, получивших индукционную ХТ гемцитабином и цисплатином. По результатам исследования III фазы на азиатской популяции пациентов назначение в срок не позднее 12–16 недель после завершения ХЛТ адъювантной химиотерапии капецитабином 650 мг/м² два раза в день в течение 1 года привело к увеличению 3-летней бессобытийной выживаемости (МКЗ I-A). В другом исследовании изучен другой режим назначения адъювантной ХТ капецитабином после ХЛТ, который также продемонстрировал преимущество в сравнении с ХЛТ в отношении 3-летней и 5-летней БРВ (МКЗ II-C) (таблица 6).

Рекомендуемый алгоритм лечения неметастатического рака носоглотки представлен на рис. 4.

При метастатическом раке носоглотки или обширном распространении, в том числе при наличии интракраниального роста, не позволяющего применить ЛТ, используется лекарственная терапия (табл. 6). Комбинация камрелизумаб + гемцитабин + цисплатин рассматривается как наиболее предпочтительная схема 1 линии терапии в связи с тем, что по результатам РКИ 3 фазы CAPTAIN-1st было продемонстрировано достоверное увеличение ЧОО, медианы ВБП и длительности ответа при добавлении камрелизумаба к режиму GemCis (МКЗ II-A). Зарубежные рекомендации предусматривают возможность

добавления к схеме GemCis любого анти-PD1 агента. При достижении эффекта в результате ХИТ/ХТ целесообразно повторно рассмотреть вопрос о ХЛТ или ЛТ на втором этапе на зону первичной опухоли и шейных лимфатических узлов. При олигометастатическом процессе может быть рассмотрена возможность применения стереотаксической лучевой терапии на олигометастазы. При рецидиве заболевания рекомендуется использование режимов, не применявшихся ранее. Возврат к ранее использованному режиму возможен при длительном безрецидивном периоде и отсутствии токсичности.

Таблица 6. Рекомендуемые режимы терапии рака носоглотки

Название режима	Схема проведения
Индукционная химиотерапия	
GemCis ¹ (МКЗ I-A)	Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 80 мг/м ² в 1-й день, каждые 3 нед. Общее число циклов 3.
GemCis (МКЗ I-A)	Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 40 мг/м ² в 1-й и 8-й день, каждые 3 нед. Общее число циклов 3.
DCF ¹ (МКЗ I-A)	Доцетаксел 75 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м ² /сут. 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед. Общее число циклов 3
Epi + Pacli + Cis (МКЗ I-A)	Эпирубицин 75 мг/м ² в 1-й день + паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² во 2-й день каждые 3 нед. Общее число циклов 3
Адьювантная химиотерапия	
GemCis (МКЗ 0-A)	Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 80 мг/м ² в 1-й день, каждые 4 нед. Общее число циклов 3.
GemCis (МКЗ 0-A)	Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 40 мг/м ² в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед. Общее число циклов 3.
PF (МКЗ 0-A)	Цисплатин 100 мг/м ² в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м ² /сут. 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед., 6–8 циклов
Капекитабин ²	Капекитабин 650 мг/м ² перорально 2 раза в день в течение года (МКЗ I-A) Капекитабин 1,0 г/м ² 2 раза в день в 1–14 дни, далее 1 неделя перерыв 8 курсов
Режимы 1 и последующих линий	
GemCis + камрелизумаб ³ (МКЗ II-A)	Камрелизумаб 200 мг в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 80 мг/м ² в 1-й день, каждые 3 недели, 4–6 циклов. При отсутствии прогрессирования химиотерапия завершается и продолжается иммунотерапия камрелизумабом 200 мг каждые 3 недели, но не более 2 лет.
GemCis (МКЗ II-A)	Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 80 мг/м ² в 1-й день, каждые 4 нед., 6–8 циклов
Pacli + Cis (МКЗ II-A)	Паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в 1-й день, каждые 3 нед., 6–8 циклов
Pacli + Carbo (МКЗ II-A)	Паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день + карбоплатин AUC5–6 в 1-й день, каждые 3 нед., 6–8 циклов

Название режима	Схема проведения
DC (МКЗ II-A)	Доцетаксел 75 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в 1-й день, каждые 3 нед., 6–8 циклов
Пембролизумаб ⁴ (МКЗ III-B)	Пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 нед. или 400 мг 1 раз в 6 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2 лет.
Ниволумаб ⁵ (МКЗ III-B)	Ниволумаб 3 мг/кг 1 раз в 2 нед. или 240 мг 1 раз в 2 нед. или 480 мг 1 раз в 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2 лет

¹ Предпочтителен при раке носоглотки, ассоциированном с вирусом Эпштейна–Барр.

² После ХЛТ на основе цисплатина ± ИХТ.

³ Предпочтительный режим 1 линии независимо от экспрессии PD-L1. Согласно дизайну исследования введения камрелизумаба продолжались до прогрессирования или непереносимой токсичности. *При отсутствии доступа к камрелизумабу врачебной комиссией может быть рассмотрен вопрос о замене его другим анти-PD1 агентом.

⁴ При прогрессировании на фоне или после ХТ, включающей препараты платины, при наличии экспрессии PD-L1 CPS > 1 (если режим 1 линии не содержал камрелизумаб).

⁵ При прогрессировании на фоне или после ХТ, включающей препараты платины при неороговевающем плоскоклеточном раке (если режим 1 линии не содержал камрелизумаб).

При прогрессировании могут назначаться цитостатики, не использовавшиеся ранее и указанные в табл. 3, в режиме монотерапии.

Рекомендуемый алгоритм лечения неметастатического рака носоглотки представлен на рис. 4. Рекомендуемый алгоритм лечения распространенных форм рака носоглотки (M1) представлен на рис. 7.

3.6. Метастатическое поражение лимфоузлов шеи без выявленного первичного очага

При метастатическом поражении лимфоузлов шеи без выявленного первичного очага (после исчерпывающего поиска в объеме фиброскопии носо-, рото-, гортаноглотки, гортани, ПЭТ-КТ) при плоскоклеточном раке рекомендовано исследование наличия ВПЧ 16 типа (или проведение ИГХ с определением p16) и определение количества копий ДНК вируса Эпштейна–Барр. Выявление ВПЧ предполагает последующее лечение согласно алгоритму лечения рака ротоглотки. При выявлении вируса Эпштейна–Барр лечение проводится согласно принципам лечения рака носоглотки. При p16-положительных лимфоузлах, соответствующим распространённости N2, при общем удовлетворительном состоянии пациента лечение может быть начато с индукционной ХТ. В остальных случаях (p16-негативный статус, ВЭБ негативный) при отсутствии признаков нерезектабельности рассматривается выполнение шейной лимфодиссекции с последующей лучевой/химиолучевой терапией в зависимости от ФНП. При поражении лимфоузлов N2-N3 зарубежными рекомендациями наряду с выполнением шейной лимфодиссекции предусмотрена возможность проведения

ХЛТ или ИХТ с последующей ХЛТ. При аденокарциноме выполняется шейная лимфодиссекция с последующей ЛТ при наличии показаний.

3.7. Рак щитовидной железы

Основным методом лечения рака щитовидной железы является хирургический. В зависимости от стадии заболевания при дифференцированном раке дополнительно решается вопрос о проведении диагностики/лечения радиоактивным йодом (IA). Радиойодтерапия (радиоактивным йодом ^{131}I) является основным методом лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы с отдаленными метастазами, позволяя у 90% больных достичь 10-летней выживаемости без прогрессирования. Однако у 25–66% больных дифференцированным раком щитовидной железы с отдаленными метастазами имеется первичная или развившаяся в процессе лечения частичная или полная резистентность к терапии радиоактивным йодом ^{131}I , 10-летняя выживаемость в этой подгруппе составляет около 10%.

Под дифференцированным 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 дифференцированного рака щитовидной железы, которые совпадают с рекомендациями Американской и Европейской тиреологических ассоциаций:

- наличие ≥ 1 очага дифференцированного рака щитовидной железы, не подлежащего хирургическому удалению, визуализируемого на КТ/МРТ/ ^{18}F ФДГ-ПЭТ, не накапливающего терапевтическую активность радиоактивного йода при условии адекватно выполненной радиойодтерапии и постлечебной сцинтиграфии всего тела, желательно 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 радиоактивного йода более 22 ГБк (600 мКи).

Дополнительно важно выделить группу пациентов с местно-распространенным 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 дифференцированным раком щитовидной железы.

Важно отметить, что часть пациентов с радиойод-рефрактерным дифференцированным 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 радио-йод-рефрактерным дифференцированным 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 таргетной терапии в качестве I линии лечения или участие в клиническом исследовании.

Для лечения нерезектабельного местно-распространенного или метастатического дифференцированного рака щитовидной железы при развитии радио-йодрезистентности рекомендуется назначение левотирина (МКЗ II-A) или сорафениба (МКЗ II-A). С учетом показателей выживаемости без прогрессирования и частоты объективных ответов применение левотирина в первой линии предпочтительно. При распространенном или метастатическом раке щитовидной железы с наличием слияния гена RET, рефрактерном к терапии радиоактивным йодом, при наличии показаний к системной терапии, предпочтительно назначение селперкатиниба (МКЗ III-A1).

Для лечения нерезектабельного местно-распространенного или метастатического медуллярного рака щитовидной железы показано назначение вандетаниба. Лечение рекомендуется начинать при симптомах прогрессирования, структурной опухолевой прогрессии, выявленной при обследовании, или выраженном карциноидном синдроме. Длительность лечения определяется достигнутым эффектом, терапию следует продолжать до прогрессирования или неприемлемой токсичности. При распространенном или метастатическом медуллярном раке щитовидной железы с выявленной мутацией гена RET, при наличии показаний к системной терапии предпочтительно назначение селперкатиниба (МКЗ II-A1).

Применение кабозантиниба рекомендовано во 2 линии терапии при дифференцированном раке щитовидной железы. При медуллярном раке щитовидной железы кабозантиниб может применяться во второй линии таргетной терапии по решению врачебной комиссии. (см. табл. 7).

Рекомендуемые режимы системной ХТ анапластического рака щитовидной железы, применяемой как в самостоятельном варианте, так и в качестве радиомодификаторов при химиолучевой терапии, представлены в табл. 7. При анапластическом раке щитовидной железы в случае наличия BRAF-мутации или NTRK-мутации по решению врачебной комиссии может быть рассмотрено назначение тирозинкиназных ингибиторов. Алгоритм лечения рака щитовидной железы представлен на рис. 8.

Таблица 7. Рекомендуемые режимы таргетной терапии рака щитовидной железы

Ленватиниб (МКЗ II-A)	24 мг в сутки внутрь
Сорафениб (МКЗ II-A)	800 мг в сутки внутрь
Вандетаниб	300 мг в сутки внутрь
Кабозантиниб ¹	60 мг в сутки внутрь
Селперкатиниб ² (МКЗ III-A1)	при массе тела 50 кг и более: 160 мг два раза в день, при массе тела менее 50 кг: 120 мг два раза в день

¹ При прогрессировании на фоне 1 линии терапии при дифференцированном раке и медуллярном раке.
² При наличии *fusion* гена *RET* или мутации *RET* в качестве 1 линии лекарственной терапии при РЙР дифференцированном РЩЖ и медуллярном РЩЖ и имеющемся доступе к препарату.

Таблица 8. Рекомендуемые режимы химиотерапии анапластического рака щитовидной железы

Название режима	Схема проведения
Дабрафениб/ траметиниб ¹	Дабрафениб 150 мг 1 раз в день + траметиниб 2 мг 1 раз в день
Ларотректиниб ²	Ларотректиниб ⁴ 100 мг внутрь 2 раза в день до прогрессирования или непереносимой токсичности
Энтректиниб ²	Энтректиниб ^{4,5} 600 мг в сутки внутрь до прогрессирования или непереносимой токсичности ⁴
Pacl + Carbo	Паклитаксел 135 мг/м ² в 1-й день + карбоплатин AUC5 в 1-й день, каждые 3 нед. Паклитаксел 60–80 мг/м ² еженедельно + карбоплатин AUC2 еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
AD (AT) ³	Доксорубицин 60 мг/м ² в 1-й день + доцетаксел 60 мг/м ² в 1-й день, каждые 3 нед. Доксорубицин 20 мг/м ² в 1-й, 2-й, 3-й дни + доцетаксел 20 мг/м ² в 1, 2, 3-й дни, каждые 3 нед.
Паклитаксел	Паклитаксел 60–90 мг/м ² еженедельно до прогрессирования Паклитаксел 135–175 мг/м ² в 1-й день, каждые 3 нед.
Доксорубицин ^{3,4}	Доксорубицин 20–25 мг/м ² еженедельно, до прогрессирования Доксорубицин 60 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.

¹ Только при наличии мутации *BRAF* (V600E)
² Только при наличии мутации *NTRK*
³ Кумулятивная доза доксорубицина не должна превышать 550 мг/м²
⁴ Возможна замена доксорубицина на эпирубицин в эквивалентной дозе, составляющей 150% от дозы доксорубицина. Кумулятивная доза эпирубицина не должна превышать 1000 мг/м²

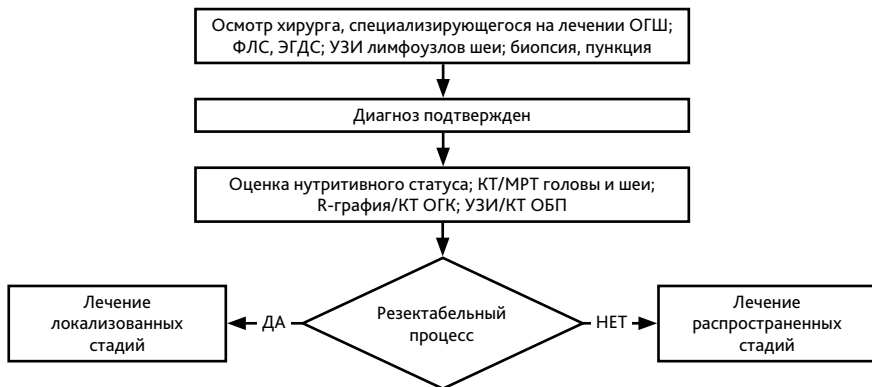
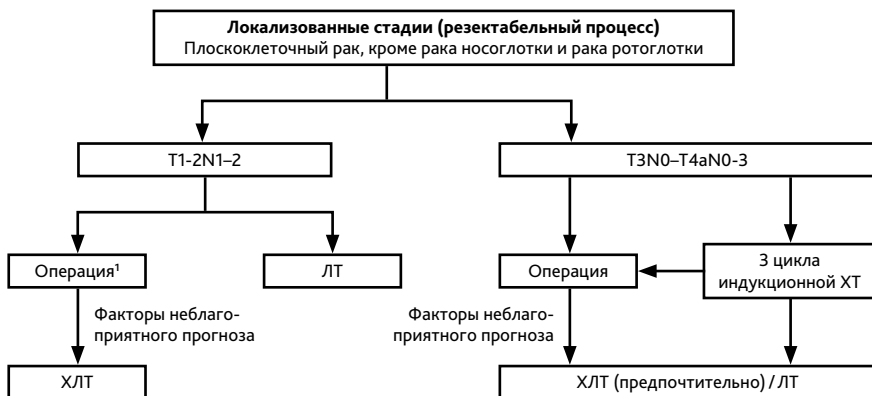


Рисунок 1. Первичная диагностика



¹ Приоритетный вариант лечения.

Факторы неблагоприятного прогноза (ФНП)

- *pT3* или *pT4*;
- *pN2* или *pN3*;
- Экстранодальное распространение;
- Поражение лимфоузлов IV или V уровней;
- Край резекции <3 мм или позитивный;
- Периневральная инвазия;
- Сосудистая инвазия;
- Лимфатическая инвазия.

Рисунок 2. Лечение локализованных стадий

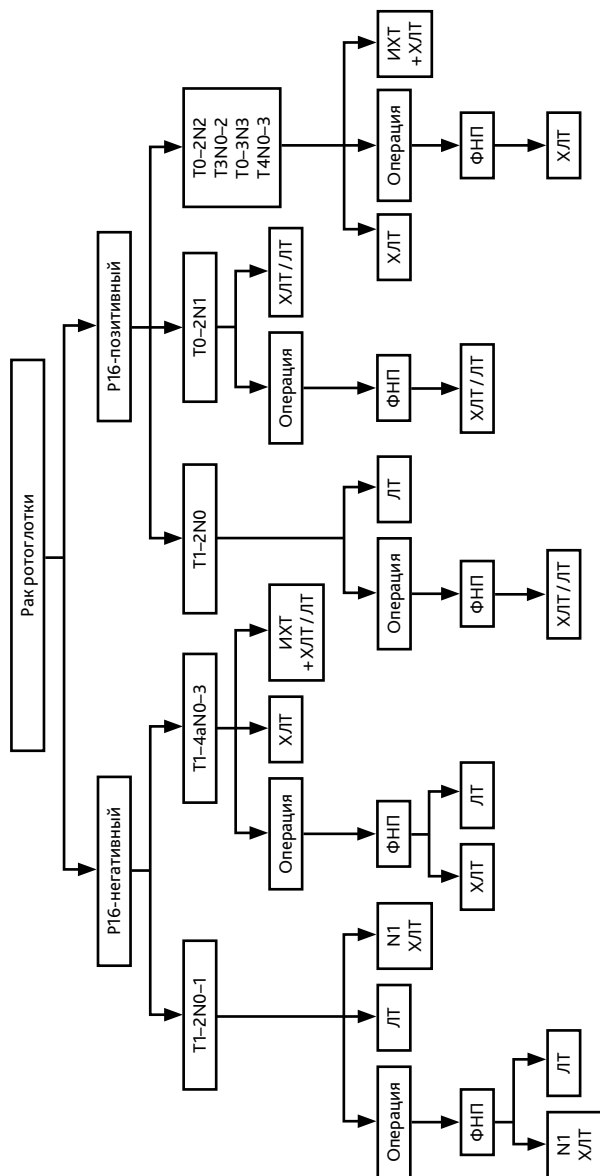


Рисунок 3. Алгоритм лечения неметастатического рака ротоглотки

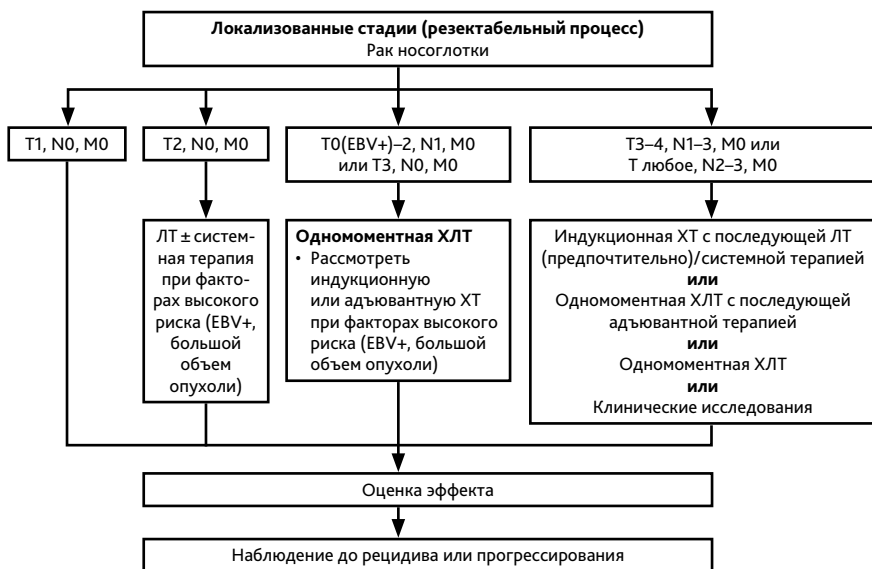


Рисунок 4. Алгоритм лечения неметастатического рака носоглотки

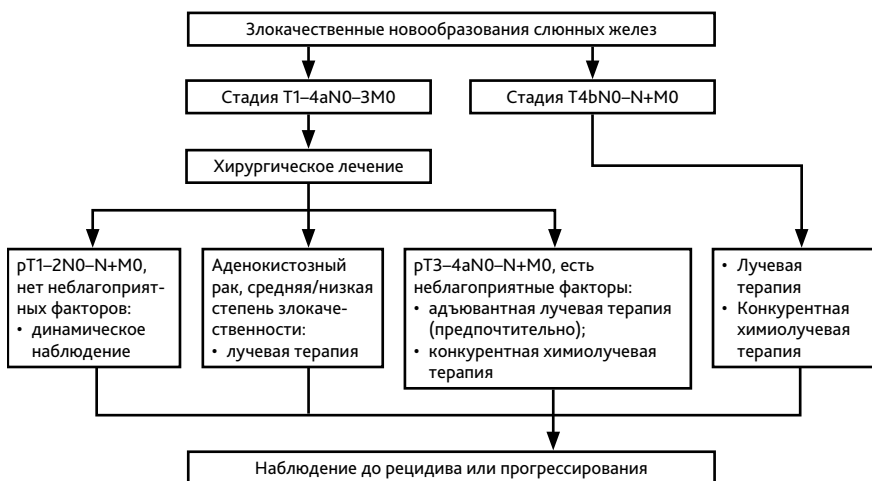


Рисунок 5. Алгоритм лечения неметастатического рака слюнных желез

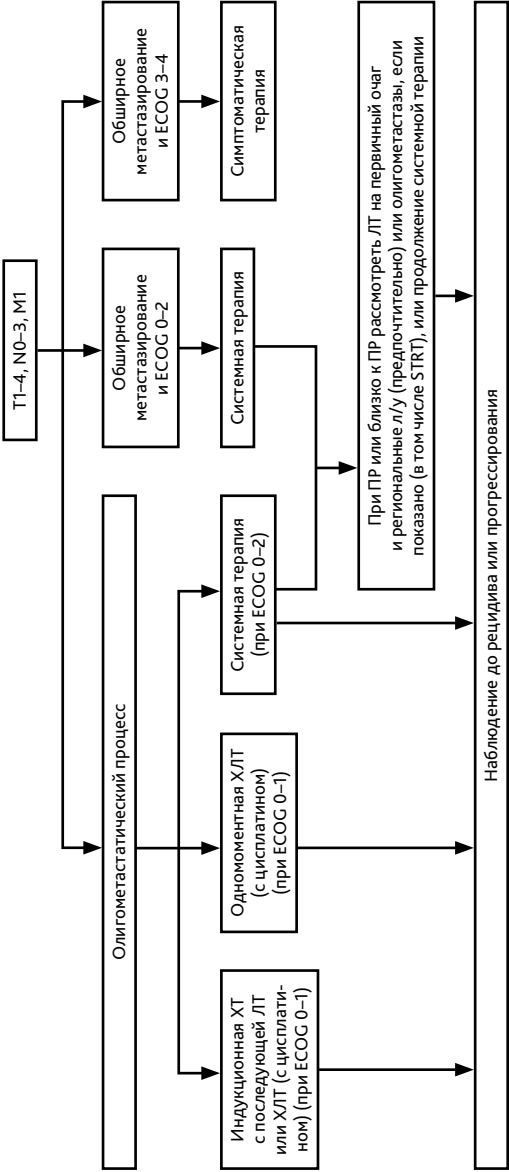


Рисунок 7. Лечение распространенных форм рака носоглотки (M1)



Рисунок 8. Алгоритм лечения нерезектабельного рецидива/метастатического рака слюнных желез

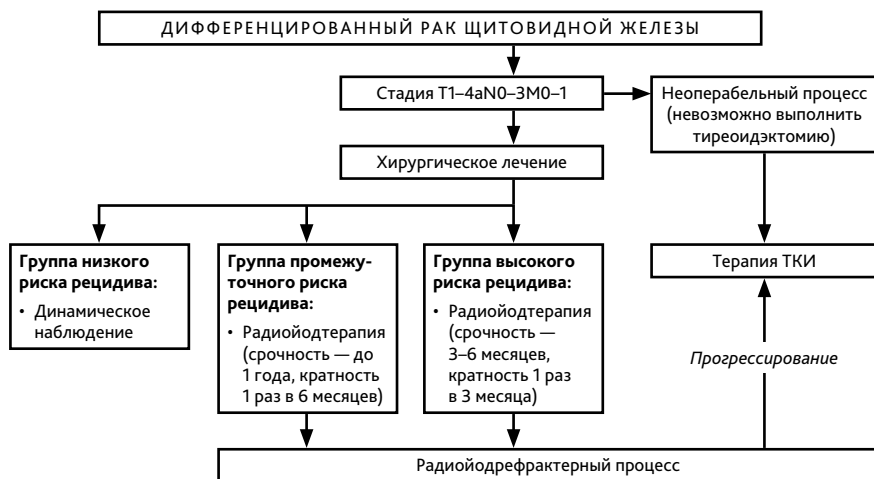


Рисунок 9. Лечение дифференцированного рака щитовидной железы

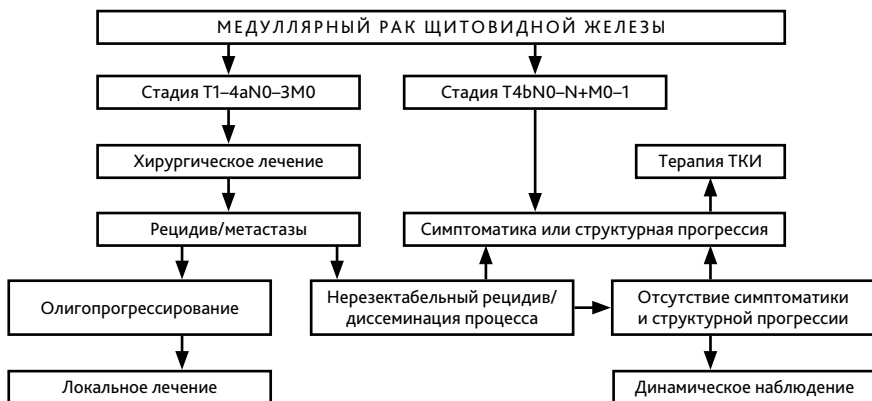


Рисунок 10. Лечение медулярного рака щитовидной железы

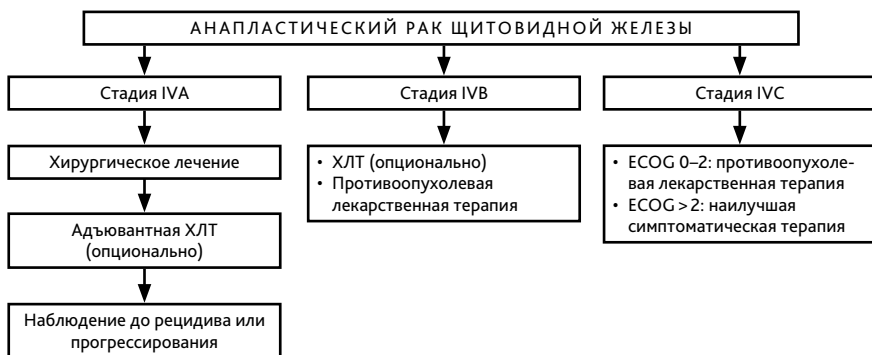


Рисунок 11. Лечение анапластического рака щитовидной железы