

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-100-119

Цитирование: Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., Кутукова С.И., Новик А.В., Романов И.С. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей головы и шеи. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 100–119.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

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, химиотерапия, лучевая терапия

К опухолям головы и шеи (ОГШ) относят рак полости рта, различных отделов глотки и гортани и околоносовых пазух. В силу анатомического расположения часть таких опухолей распространяется на структуры основания черепа с инвазией 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-го 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.), которая имеет ряд отличий от предыдущего 7 издания 2010 г. Три основных изменения в стадировании включают добавление глубины инвазии для опухолей полости рта, внедрение патоморфологической и клинической системы стадирования для опухолей орофарингеальной зоны высокого риска, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией (p16+), и учет выхода опухоли за пределы капсулы лимфоузла при p16-негативных опухолях орофарингеальной зоны высокого риска и плоскоклеточном раке головы и шеи других локализаций, за исключением рака носоглотки.

Градации 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);
- R-графия/КТ органов грудной клетки.

Исследования по показаниям

- КТ органов грудной клетки с контрастированием при выявлении злокачественных опухолей слюнных желез;
- 18ФДГ-ПЭТ-КТ для распространенного плоскоклеточного рака; для диссеминированного рака слюнных желез, для анапластического рака щитовидной железы, радиоодрефрактерного высокодифференцированного рака щитовидной железы;
- биопсия опухоли и тонкоигольная аспирационная биопсия измененных лимфатических узлов;
- гистологическое исследование (90% опухолей представляют собой плоскоклеточный рак);
- цитологическое исследование материала аспирационной биопсии;
- определение p16 методом ИГХ или ВПЧ 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) для определения потенциальных резервных линий терапии;
- 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 — определение MSI для определения последующих (резервных) линий терапии;
- при папиллярном и медуллярном раке щитовидной железы с отдаленными метастазами — определение RET-мутаций (соматическая мутация для медуллярного рака и RET fusion для папиллярного рака);
- при анапластическом раке щитовидной железы — определение BRAF-мутации.

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 рас-

пространенность 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 с целью 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 по ECOG > 2 баллов. Методы локального лечения (операция, ЛТ, различные аблативные 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, альвеолярные отростки верхней и нижней челюстей, ретромолярное пространство, твердое небо) предпочтительно начать лечение с радикальной операции с удалением 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 нед. после операции. Рекомендуемые дозы ЛТ: 66 Гр на зоны высокого риска (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. При локализации первичной опухоли в ротоглотке (корень языка, задняя стенка глотки, небные миндалины, мягкое небо) T1–N0–1 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, соответствующем

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 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.

Неoadьювантная (индукционная) ХТ в объеме 3 курсов (с последующей одновременной ХЛТ или хирургическим лечением) может применяться при локальных и местнораспространенных опухолях, соответствующих T2–4aN_{любая}, в случае если основной целью лечения является сохранение гортани у больных в хорошем функциональном статусе при отсутствии стеноза гортани. 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.

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

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

² Возможная аббревиатура в литературе.

3.2. Нерезектабельные 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. Модификация режима с введением цисплатина в дозе 40 мг/м² еженедельно (в сочетании с ЛТ) позволяет снизить токсичность, но при этом ухудшает общую продолжительность жизни (данная схема введения цисплатина рекомендована к использованию только при раке носоглотки). Применение карбоплатина АУС1,5–2,0 еженедельно в процессе ЛТ рекомендуется только при противопоказаниях к лечению цисплатином или после индукционной ХТ по схеме DCF. Еще одним вариантом ХЛТ терапии может быть использование двухкомпонентного режима цитостатиков: карбоплатин 70 мг/м² и 5-фторурацил 600 мг/м² в 1–4-й дни каждые 3 нед. Однако такая методика ХЛТ сопряжена с высокой частотой токсических реакций, среди которых преобладают мукозиты, в связи с чем данный режим ХЛТ редко используется в клинической практике. 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. 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. В РКИ 3 фазы, представленном в 2022 году, был изучен режим ХЛТ с радиомодификацией доцетакселом, который может использоваться у пациентов, имеющих противопоказания к назначению цисплатина. Исследование RTOG 0234 в 2014 году дополнительно продемонстрировало эффективность ХЛТ с комбинацией доцетаксел + цетуксимаб (табл. 2). При наличии остаточной опухоли показано проведение хирургического вмешательства на первичном очаге и/или зонах регионарного метастазирования. Рекомендуемый алгоритм лечения резектабельных и местно-распространенных опухолей головы и шеи представлен на рис. 1.

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

Вид воздействия	Режим
Химиотерапия	Цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й, 22-й и 43-й дни лучевой терапии
	Карбоплатин АУС1,5–2 внутривенно еженедельно, до 7 введений после индукционной ХТ
	Карбоплатин 70 мг/м ² /день внутривенно 1–4 день и 5-фторурацил 600 мг/м ² /сутки внутривенно (96-ти часовая непрерывная инфузия) 1–4 день каждые три недели при проведении лучевой терапии
	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 с цисплатином)

Вид воздействия	Режим
	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 и Доцетаксел 15 мг/м ² внутривенно еженедельно при проведении лучевой терапии (при проведении адъювантного химиолучевого лечения только для пациентов, которым невозможно проводить лечение с цисплатином)
	Доцетаксел 15 мг/м ² внутривенно еженедельно при проведении лучевой терапии (только для пациентов, которым невозможно проводить лечение с цисплатином)
Лучевая терапия	РОД 2,0 Гр, СОД 68–72 Гр — на видимый объем 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. В 1 линии терапии могут использоваться режимы на основе иммунного препарата пембролизумаб. Согласно обновленной инструкции по медицинскому применению данного агента комбинированный режим в сочетании с цитостатиками может назначаться только при наличии экспрессии PD-L1 (CPS \geq 1). 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 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 МКА, блокирующих рецептор PD1. Несмотря на то, что использование ниволумаба при ОГШ во 2 линии лечения по регистрационным показаниям не имеет ограничений

в зависимости от уровня экспрессии лиганда, заранее запланированный исследовательский анализ выявил достоверный выигрыш в общей выживаемости у больных с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$. При PD-L1 $< 1\%$ преимущества в отношении общей выживаемости отмечено не было. Аналогичная зависимость была обнаружена в исследовании при терапии пембролизумабом. Согласно обновленной инструкции по медицинскому применению пембролизумаб при прогрессировании на терапии платиновыми производными может назначаться при экспрессии PD-L1 TPS $\geq 50\%$. Предшествующая терапия цетуксимабом не снижает эффективность ниволумаба и пембролизумаба. 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. 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 (табл. 3).

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

Название режима	Схема проведения
PF + Cet	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	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
Цисплатин + Cet	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	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 (2-часовая инфузия) в 1-й день 1-го цикла (нагрузочная доза), далее — 250 мг/м ² в/в (1-часовая инфузия) 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 ¹	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно + карбоплатин AUC2,0 в/в еженедельно + 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. 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

Название режима	Схема проведения
PF ²	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 AUC5 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 может быть увеличено до 8. Общее число циклов 6, при отсутствии токсичности и нарастающей положительной динамике может быть увеличено до 8.
Pacli + Carbo ²	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 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.
DC ²	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 может быть увеличено до 8.
Ниволумаб ³	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. 60-минутная инфузия (первое введение), далее — 30-минутная инфузия до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2 лет
Пембролизумаб ⁴	Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 нед. (30-минутная инфузия) или 400 мг 1 раз в 6 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2 лет
PF + Пембролизумаб ⁵	Пембролизумаб 200 мг + карбоплатин AUC5 или цисплатин 100 мг/м ² + 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
Pacli + Carbo + Пембролизумаб ⁶	Пембролизумаб 200 мг + карбоплатин AUC5 + Паклитаксел 175 мг/м ² в/в или Паклитаксел 60–100 мг/м ² в/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 может быть увеличено до 8 и далее продолжить Пембролизумаб максимум до 35 введений
	Пембролизумаб 200 мг + 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 может быть увеличено до 8 и далее продолжить Пембролизумаб максимум до 35 введений
Цетуксимаб + Пембролизумаб ⁷	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.
Монотерапия для пациентов в общем состоянии по 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.
	Карбоплатин AUC5–6 в/в 1 раз в 3 нед. или карбоплатин AUC2 в/в еженедельно. Количество введений определяется индивидуально.
	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в 1 раз в 3 нед. или паклитаксел 80 мг/м ² в/в еженедельно. Количество введений определяется индивидуально.
	Доцетаксел 70–75 мг/м ² в/в 1 раз в 3 нед. Количество введений определяется индивидуально.

Название режима	Схема проведения
	Капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в 2 приема в 1–14-й дни, перерыв 1 неделя или 2000 мг/сут. внутрь ежедневно в метрономном режиме. Длительность терапии определяется индивидуально.
	Метотрексат 40 мг/м ² в/в еженедельно. Количество введений определяется индивидуально ⁸ .
	Цетуксимаб 400 мг/м ² в/в (2-часовая инфузия) в 1-й день 1-го курса, 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 (без нагрузочной дозы).

¹ Для пациентов в общем состоянии по ECOG 2 балла.

² Неоптимальные режимы лечения; возможны к применению только в случае абсолютных противопоказаний к назначению анти-EGFR МКА.

³ Во 2 и последующих линиях терапии при платино-резистентных опухолях. Может назначаться независимо от уровня экспрессии PD-L1.

⁴ В качестве 1 линии при наличии экспрессии PD-L1 CPS > 20. При прогрессировании на фоне или после ХТ, включающей препараты платины, при уровне TPS ≥ 50%. Рекомендуемая длительность применения соответствует дизайну регистрационных исследований.

⁵ В качестве 1 линии при экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1).

⁶ Режим не зарегистрирован в РФ, может назначаться по решению врачебной комиссии в качестве 1 линии при экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1).

⁷ Режим не зарегистрирован в РФ, может назначаться по решению врачебной комиссии при наличии абсолютных противопоказаний к ХТ или исчерпаниии ее резервов.

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

Для особых морфологических типов, встречающихся при опухолях околоносовых пазух (мелкоклеточный, сино-назальный нейроэндокринный, сино-назальный недифференцированный, эстезионейро-бластома), могут использоваться комбинации цисплатин/карбоплатин + этопозид или циклофосфамид + доксорубицин + 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, включающей использование определенных классов препаратов. Комбинация цитостатиков с биологическими препаратами увеличивает эффективность лечения.

Рекомендуемый алгоритм лечения рецидива плоскоклеточного рака головы и шеи представлен на рис. 2. 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 большой 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 на врачебной комиссии вопрос о назначении трастузумаба в сочетании с таксан-содержащей ХТ, трастузумаба эмтанзина, комбинации трастузумаба с пертузумабом. 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 алГПГ). У пациентов с наличием мутаций в генах NTRK и наличием отдаленных метастазов отмечен высокий объективный ответ (75–100%) на терапию ингибиторами тирозинкиназы (энтректиниб, ларотректиниб). При отсутствии мишеней для таргетной терапии и исчерпании эффективности цитостатиков может быть рассмотрен по решению врачебной комиссии вопрос о назначении ТКИ сорафениба или акситиниба.

Имеются сведения об эффективности ленватиниба при аденокистозном раке. В связи с недостаточностью лечебных опций может быть рассмотрено назначение ленватиниба при нерезектабельном рецидиве или метастатическом аденокистозном раке по решению врачебной комиссии.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы терапии железистого рака головы и шеи.

Доксорубин ¹ 60 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 40 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. Общее число циклов 6–8
Доксорубин ¹ 30 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 50 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед. Общее число циклов 6–8
Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин АUC5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед. Общее число циклов 6–8
Паклитаксел 60–80 мг/м ² в/в еженедельно + карбоплатин АUC2 в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности, в среднем до 18 недель
Цисплатин 50 мг/м ² в/в + доксорубин 50 мг/м ² в/в + циклофосфамид 500 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. Общее число циклов 6–8
Цисплатин 80 мг/м ² в/в + винорелбин 25 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. ² Общее число циклов 6–8
Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, Цисплатин 70 мг/м ² в/в в 2-й день, каждые 3 нед. Общее число циклов 6–8
Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2 лет ³
Ларотректиниб ⁴ 100 мг внутрь 2 раза в день до прогрессирования или непереносимой токсичности
Энтректиниб 600 мг в сутки внутрь до прогрессирования или непереносимой токсичности ⁴

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

² Данный режим может быть назначен при ацинарных аденокарциномах головы и шеи по решению врачебной комиссии.

³ При опухолях с MSI-H/dMMR.

⁴ При наличии перестройки NTRK генов.

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. При опухолях, соответствующих T1N1–3, T2–4N^{любая}, начало лечения возможно с проведения ХЛТ с последующей адъювантной ХТ с включением цисплатина (2–3 цикла PF, GemCis) или индукционной ХТ с последующей ХЛТ с еженедельным введением цисплатина или карбоплатина (в случае невозможности использования цисплатина) (табл. 5).

Таблица 5. Рекомендуемый режим одновременной химиолучевой терапии рака носоглотки.

Вид воздействия	Режим
Химиотерапия	Цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й, 22-й и 43-й дни
	Цисплатин 40 мг/м ² 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 объем 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 терапию 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 (локо-регионарный рецидив и/или отдаленные метастазы) — 85,3% vs 75,7%; HR 0,50, p = 0,0023.

При метастатическом раке носоглотки или обширном распространении, в том числе при наличии интракраниального роста, не позволяющего применить ЛТ, используется ХТ (табл. 6). При достижении эффекта в результате ХТ целесообразно повторно рассмотреть вопрос о ХЛТ или ЛТ на втором этапе на зону первичной опухоли и шейных лимфатических узлов. 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	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 80 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. Общее число циклов 3
DCF ¹	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м ² /сут. В/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед.
Eri + Pacli + Cis	Эпирубицин 75 мг/м ² в/в в 1-й день + паклитаксел 175 мг/м ² в/в 3-часовая инфузия в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в во 2-й день каждые 3 нед.
Адьювантная химиотерапия	
GemCis	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 80 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 4 нед. Общее число циклов 3
PF	Цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м ² /сут. В/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед., 6–8 циклов
Капецитабин ²	Капецитабин 650 мг/м ² перорально 2 раза в день в течение года
Другие режимы	
Pacli + Cis	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 6–8 циклов
Pacli + Carbo	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 6–8 циклов
DC	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 6–8 циклов
Пембролизумаб ³	Пембролизумаб 200 мг в/в (30-минутная инфузия) 1 раз в 3 нед. или 400 мг 1 раз в 6 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 При прогрессировании на фоне или после ХТ, включающей препараты платины, при наличии экспрессии PD-L1 (по решению врачебной комиссии).

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

Рекомендуемый алгоритм лечения рака носоглотки представлен на рис. 4.

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 (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 про-

водится согласно принципам лечения рака носоглотки. При p16-положительных лимфоузлах, соответствующих распространенности N2, при общем удовлетворительном состоянии пациента лечение может быть начато с индукционной ХТ. В остальных случаях рассматривается выполнение шейной лимфодиссекции с последующей лучевой/химиолучевой терапией. 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. Радиоiodтерапия (радиоактивным йодом-131) 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 йодом¹³¹, 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 радиоiodтерапии дифференцированного рака щитовидной железы, которые совпадают с рекомендациями Американской и Европейской тиреоидологических ассоциаций:

- наличие ≥ 1 очага дифференцированного рака щитовидной железы, не подлежащего хирургическому удалению, визуализируемого на КТ/МРТ/18ФДГ-ПЭТ, не накапливающего терапевтическую активность радиоактивного йода при условии адекватно выполненной радиоiodтерапии и постлечебной сцинтиграфии всего тела, желательного с использованием однофотонной эмиссионной КТ/КТ;
- доказанное согласно системе RECIST 1.1 прогрессирование опухолевого процесса через ≤ 12 мес. на фоне радиоiodтерапии 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 радиоiodабляции также противопоказано. Тактику лечения таких больных нужно выбирать по тем же принципам, что и у пациентов с радиоiodрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы.

Важно отметить, что часть пациентов с радиойодрефрактерным 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 радиойодрефрактерным 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 одного из следующих вариантов системной терапии:

- таргетной терапии в качестве I линии лечения;
- участие в клиническом исследовании.

Для лечения нерезектабельного местно-распространенного или метастатического дифференцированного рака щитовидной железы при развитии радиойодрезистентности рекомендуется назначение левватиниба или сорафениба. С учетом показателей выживаемости без прогрессирования и частоты объективных ответов применение левватиниба в первой линии предпочтительно. Для лечения нерезектабельного местно-распространенного или метастатического медулярного 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. Применение кабозантиниба рекомендовано во 2 линии терапии при дифференцированном раке. При медулярном 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.

Таблица 7. Рекомендуемые режимы таргетной терапии рака щитовидной железы.

Левватиниб	24 мг в сутки внутрь
Сорафениб	800 мг в сутки внутрь
Вандетаниб	300 мг в сутки внутрь
Кабозантиниб ¹	60 мг в сутки внутрь

¹ При прогрессировании на фоне 1 линии терапии дифференцированном раке при медулярном раке при прогрессировании на фоне 1 линии терапии в настоящее время по решению врачебной комиссии.

Таблица 8. Рекомендуемые режимы химиотерапии анапластического рака щитовидной железы.

Название режима	Схема проведения
Дабрафениб/траметиниб (BRAF V600E) ¹	Дабрафениб 150 мг 2 раза в день, траметиниб 2 мг 1 раз в день
Ларотректиниб ² (NTRK)	Ларотректиниб ⁴ 100 мг внутрь 2 раза в день до прогрессирования или непереносимой токсичности
Энтректиниб ² (NTRK)	Энтректиниб ^{4,5} 600 мг в сутки внутрь до прогрессирования или непереносимой токсичности ⁴
Pacli + Carbo	Паклитаксел 135 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
	Паклитаксел 60–80 мг/м ² в/в еженедельно + карбоплатин AUC2 в/в еженедельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности
AD (AT) ³	Доксорубицин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + доцетаксел 60 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
	Доксорубицин 20 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни + доцетаксел 20 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни, каждые 3 нед.
Паклитаксел	Паклитаксел 60–90 мг/м ² в/в еженедельно до прогрессирования
	Паклитаксел 135–175 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
Доксорубицин ³	Доксорубицин 20–25 мг/м ² в/в 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.

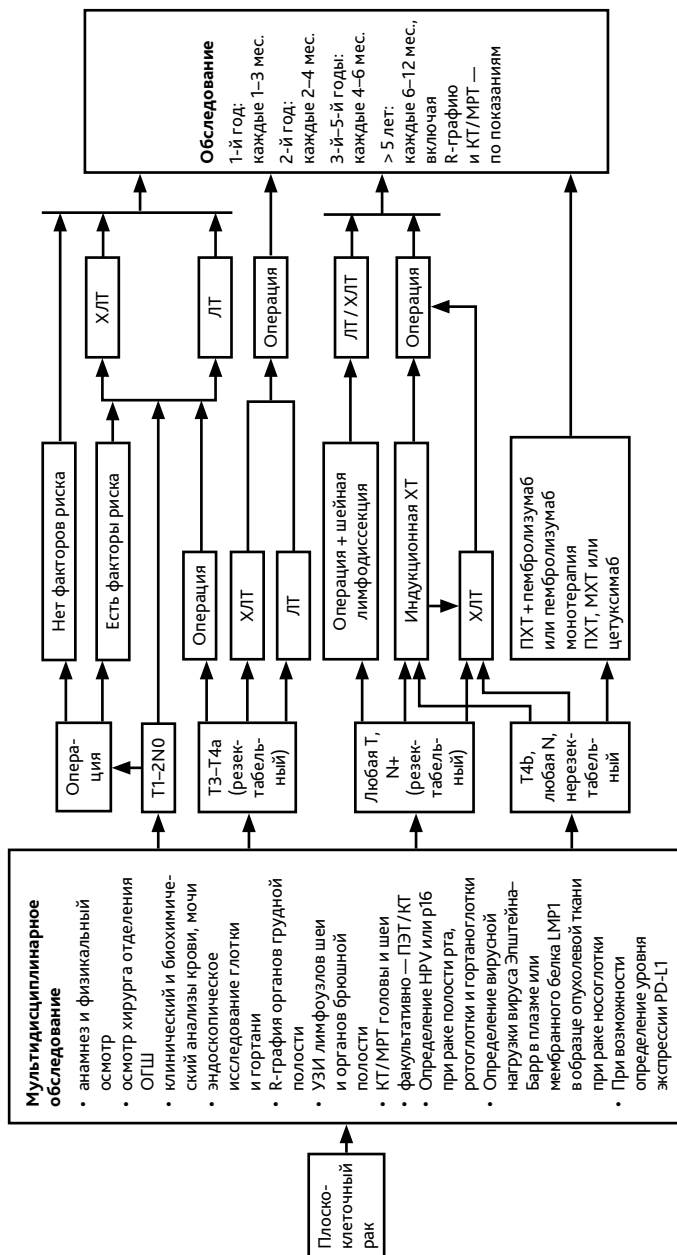


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечения резектабельных и местно-распространенных опухолей головы и шеи.

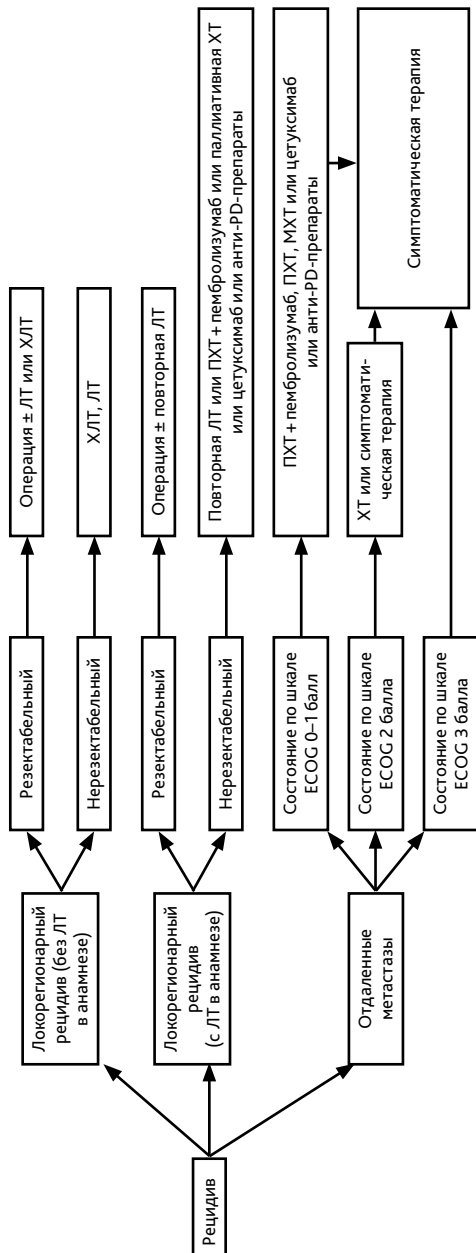


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения рецидива плоскоклеточного рака головы и шеи.

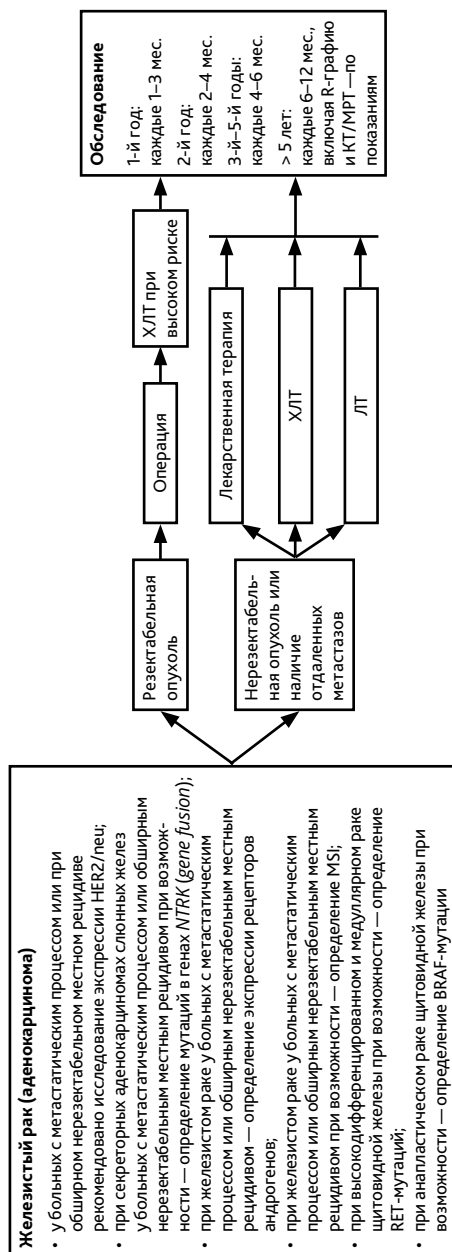


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения железистого рака головы и шеи.

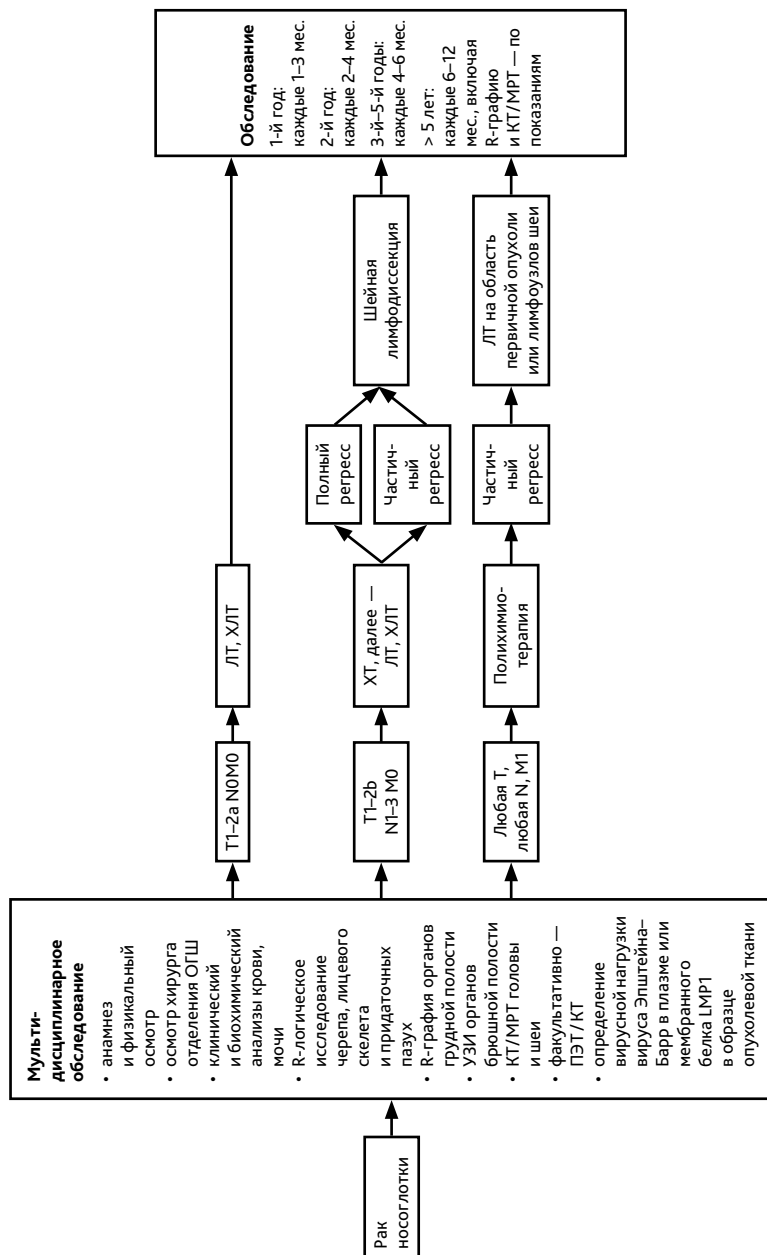


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечения рака носоглотки.