

Одобрен  
Объединенной комиссией  
по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «07» марта 2019 года  
Протокол №57

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

### ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ГОРТАНОГЛОТКИ

#### I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

##### 1.1 Код (ы) МКБ-10:

C 14.1	Злокачественное новообразование гортаноглотки
--------	---

**1.2 Дата разработки/пересмотра протокола:** 2015 г./2018 г.

##### 1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

ВИЧ	–	вирус иммунодефицита человека
Гр	–	Грей
КТ	–	компьютерная томография
ЛТ	–	лучевая терапия
МРТ	–	магнитно – резонансная томография
Мтс	–	метастаз
ОГК	–	органы грудной клетки
ПХТ	–	полихимиотерапия
ПЭТ	–	позитронно эмиссионная томография
РОД	–	разовая очаговая доза
СОД	–	суммарная очаговая доза
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ЭКГ	–	электрокардиография
RW	–	реакция Вассермана

**1.4 Пользователи протокола:** онкологи, отоларингологи, врачи общей практики, врачи скорой и неотложной помощи.

**1.5 Категория пациентов:** взрослые.

##### 1.6 Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций

Таблица 1. Шкала уровней доказательности

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты.
---	---

В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки.
С	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+).
Д	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.

### 1.7 Определение:

Рак гортаноглотки – злокачественная опухоль с поражением анатомической области границей, которой является линия нижней границы ротоглотки на уровне большого рожака подъязычной кости и верхнего края свободной части надгортанника перпендикулярная к задней стенке глотки, нижней – плоскость, проходящая по нижнему краю перстневидного хряща. Граница с гортанью – линия, проходящая по свободному краю надгортанника, краю черпаловидно-надгортанных складок и черпаловидных хрящей. Чаще всего опухоли развиваются в грушевидном синусе. В позади перстневидной области и на задней стенке опухоли возникают редко.

NB! Преобладающей формой злокачественной опухоли являются разновидности плоскоклеточного рака. Неэпителиальные опухоли наблюдаются в 2–3% случаев. [1] (УД - А).

### 1.8 Классификация [2] (УД - А):

#### Анатомическая классификация:

Гортаноглотка (С14.1):

- глоточно-пищеводное соединение (область позади перстневидного хряща);
- грушевидный синус;
- задняя стенка.

Регионарные лимфоузлы:

- глубокие шейные лимфатические узлы, расположенные вдоль внутренней яремной вены и в подчелюстной области.

#### Таблица 2. Международная классификация по системе TNM (VIII–й пересмотр, 2017г) [2].

##### Т – первичная опухоль

T <sub>x</sub>	недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T <sub>0</sub>	опухоль в гортаноглотки не определяется
T <sub>1</sub>	опухоль не выходит за пределы одной анатомической части гортаноглотки и/или составляет до 2 см в наибольшем измерении
T <sub>2</sub>	опухоль выходит за пределы одной анатомической части гортаноглотки или распространяется на соседние структуры, или превышает 2 см, но менее 4см без фиксации половины гортани,
T <sub>3</sub>	опухоль более 4 см в наибольшем измерении или с фиксацией половины гортани или распространяется на пищевод
T <sub>4a</sub>	опухоль прорастает прилежащие структуры: щитовидный/перстневидный хрящ,

	подъязычную кость, мягкие ткани шеи, (подподъязычные мышцы или подкожную жировую клетчатку), щитовидную железу.
T <sub>4b</sub>	опухоль распространяется на превертебральную фасцию, сонную артерию или медиастенальные структуры.

### **N – регионарные лимфатические узлы**

N <sub>x</sub>	недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов
N <sub>0</sub>	нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
N <sub>1</sub>	Метастазы в единичный ипсилатеральный лимфатический узел, 3 см или менее в наибольшем измерении без экстранодального расширения
N <sub>2</sub>	Метастазы делятся на
N <sub>2a</sub>	метастазы в единичном ипсилатеральном узле более 3см, но менее 6см в наибольшем измерении без экстранодального расширения
N <sub>2b</sub>	Метастазы во множественные ипсилатеральные узлы не более 6см, в наибольшем измерении без экстранодального расширения.
N <sub>2c</sub>	Метастазы с обеих сторон шеи или в контрлатеральные узлы не более 6см, в наибольшем измерении без экстранодального расширения .
N <sub>3a</sub>	метастазы в л/узлы шеи более 6см, в наибольшем измерении без экстранодального расширения.
N <sub>3b</sub>	Метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах с клиническим экстранодальным расширением
*Примечание. Лимфатические узлы средней линии считаются ипсилатеральными узлами	

### **M – отдаленные метастазы**

M <sub>x</sub>	данных для суждения о наличии отдаленных метастазов недостаточно.
M <sub>0</sub>	признаков отдаленных метастазов нет.
M <sub>1</sub>	имеются отдаленные метастазы.

**Таблица 3. Группировка по стадиям:**

Стадия	T	N	M
Стадия 0	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия II	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия III	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IVA	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4a</sub>	N <sub>0</sub> , N <sub>1</sub> , N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IVB	T <sub>4b</sub>	любая N	M <sub>0</sub>
	любая T	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IVC	любая T	любая N	M <sub>1</sub>

### **Патогистологическая классификация – pTNM[2] (УД – А):**

#### **pT – первичная опухоль**

Категории pT соответствуют категориям T.

## **pN – регионарные лимфатические узлы**

Для гистологического заключения при селективной шейной диссекции включает 10 или более лимфатических узлов. Гистологическое заключение при радикальной или модифицированной шейной диссекции включает 15 или более лимфатических узлов

pN <sub>x</sub>	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
pN <sub>0</sub>	Метастазы регионарных лимфатических узлов отсутствуют.
pN <sub>1</sub>	Метастазы в одном ипсилатеральном лимфатическом узле, 3 см или менее в наибольшем измерении без экстранодального расширения.
pN <sub>2</sub>	Метастазы делятся на:
pN <sub>2a</sub>	метастазы в единичном ипсилатеральном узле более 3см, но менее 6см в наибольшем измерении без экстранодального расширения..
pN <sub>2b</sub>	метастазы во множественные ипсилатеральные узлы не более 6см, в наибольшем измерении без экстранодального расширения.
pN <sub>2c</sub>	Метастазы с обеих сторон шеи или в контрлатеральные узлы не более 6см, в наибольшем измерении без экстранодального расширения .
pN <sub>3a</sub>	метастазы в л/узлы шеи более 6см, в наибольшем измерении без экстранодального расширения.
pN <sub>3b</sub>	Метастазы более 3 см в одном или нескольких лимфатических узлах, или мульти ипсилатеральные, или любые контрлатеральные или билатеральные лимфатические узлы в наибольшем измерении без экстранодального расширения.

## **pM – отдаленные метастазы.**

- категории pM соответствуют категориям M.

## **Гистопатологическая классификация – G:**

- G1 – высокая степень дифференцировки;
- G2 – средняя степень дифференцировки;
- G3 – низкая степень дифференцировки.

## **2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

### **Диагностические критерии постановки диагноза:**

Жалобы:

- дискомфорт в горле, чувство инородного тела, возможно болевые ощущения при глотании;
- увеличение шейных, надключичных, подключичных, подчелюстных, подбородочных лимфоузлов;
- болевой синдром, стреляющие боли в ухо;
- покраснение кожи над опухолью;
- дисфагия;
- стеноз гортани.

Анамнез:

- наличие вышеописанных жалоб в течение, нескольких месяцев, часто в анамнезе

безуспешное лечение от ларингита или фарингита;

- в определённых случаях первым симптомом болезни являются увеличенные безболезненные лимфатические узлы на шее (уровни 2-5).

**Физикальные обследования:**

- осмотр – кожных покровов шеи на покраснения, деформацию и симметричность;
- пальпаторное обследование лимфатических узлов шеи с обеих сторон (все уровни метастазирования I-VI) – увеличенные плотные, часто безболезненные лимфатические узлы. Наиболее часто опухоли гортаноглотки метастазируют в узлы II-V уровней;
- орофарингоскопия, пальпация полости рта и глотки (при осмотре ротовой полости и глотки определяют степень открытия полости рта, пальпаторно оценивается распространенность опухоли на корень языка, боковые стенки ротоглотки).

**Лабораторные исследования:**

- цитологическое исследование (наличие этого заключения достаточно для постановки окончательного диагноза) Критерии – плоскоклеточный рак, злокачественная опухоль (при этом варианте необходимо наличие гистологического исследования для уточнения типа опухоли);
- гистологическое исследование – ороговевающий или не ороговевающий плоскоклеточный рак (редко, возможны другие варианты гистологической структуры опухоли, однако этот протокол не покрывает тактики лечения этих редких форм).

**Инструментальные исследования:**

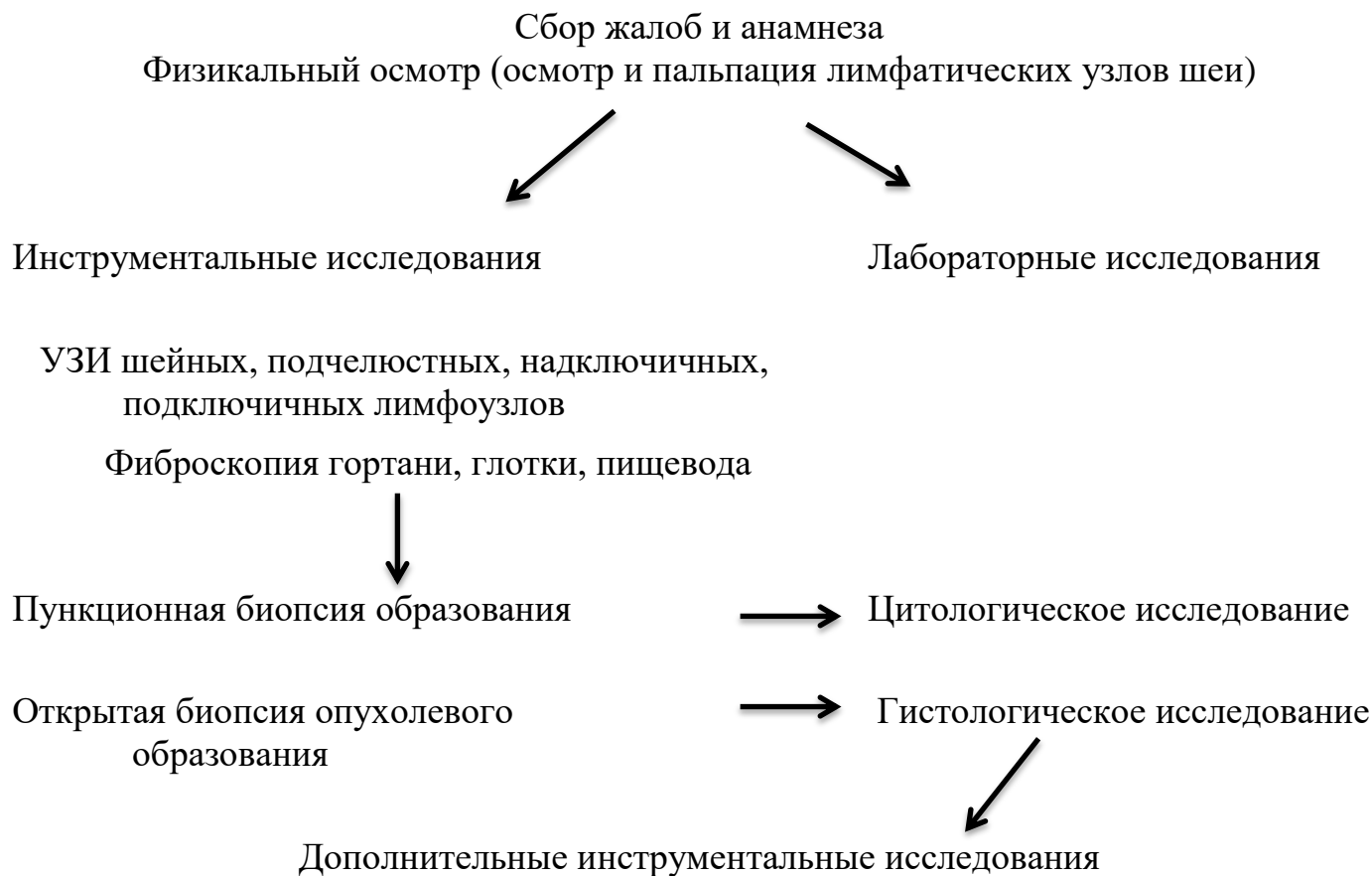
- непрямая ларингоскопия – наличие опухоли или изъязвления в области гортаноглотки, оценить подвижность голосовой связки и элементов гортани в целом;
- фиброскопия гортани, глотки, пищевода – тоже что и выше, плюс возможность более детально оценить опухоль, ее распространенность на устье пищевода, подсвязочное пространство, заднюю стенку перстневидного хряща.
- УЗИ шейных, подчелюстных, надключичных, подключичных лимфоузлов (наличие увеличенных лимфоузлов, структура, эхогенность, размеры) – относительные критерии, увеличенные лимфатические узлы, более 1см, часто гипоехогенной структуры, с отсутствием жирового хилуса, более округлой формы, с нарушенной структурой, неровными краями, наличием полостей распада;
- КТ и/или МРТ от основания черепа до ключицы (определяют топiku опухоли, ее взаимоотношение с окружающими структурами, ее локализацию и распространенность, необходимо оценить распространенность опухоли на хрящи гортани, пищевод, тела позвонков, магистральные сосуды, размер и количество метастазов с указанием уровня узлов рис. \_\_);
- тонкоигольная аспирационная биопсия из опухоли (позволяет определить опухолевые и неопухолевые процессы, доброкачественный и злокачественный характер опухоли, первичные и вторичные (метастатические) поражения слюнных желез, дифференцировать эпителиальные и неэпителиальные опухоли, лимфопролиферативные заболевания).

**Показания для консультации узких специалистов:**

- консультация кардиолога (пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии кардиологического анамнеза или патологических изменений на ЭКГ);
- консультация невропатолога (при перенесенных ранее инсультах, черепно-мозговых травмах)

- консультация гастроэнтеролога (при наличии эрозивно и/или язвенной болезни органов ЖКТ в анамнезе);
- консультация нейрохирурга (при наличии метастазов головной мозг, позвоночник);
- консультация торакального хирурга (при наличии метастазов в легких);
- консультация эндокринолога (при сахарном диабете ).

## 2.1 Диагностический алгоритм



- КТ и/или МРТ от основания черепа до ключицы (при резектабельных местно-распространенных опухолях);
- КТ органов грудной клетки с контрастированием (при наличии метастазов в легких);
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (для исключения патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства);
- ЭхоКГ (пациентам 70 лет и старше);
- УДЗГ (при сосудистых поражениях).
- ПЭТ;

## 2.2 Дифференциальный диагноз:

Таблица 6. Дифференциальная диагностика

Нозологическая форма	Клинические проявления
Доброкачественные опухоли	Возникают в любом отделе гортаноглотки. Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения.
Фарингит, ларингит	Характерное острое начало, симптомы сохраняются не более 2-3 недель.
Поллипоз гортани, глотки	Возникают в любом отделе гортаноглотки. Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения.

## 3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ

### 3.1 Немедикаментозное лечение:

Режим:

- при проведении консервативного лечения – общий;
- в ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии).

Диета:

- стол – №15, после хирургического лечения – №1.

### 3.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне: нет.

## 4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

### 4.1 Показания для плановой госпитализации:

- наличие у больного морфологически верифицированного рака гортаноглотки, подлежащего специализированному лечению.

### 4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- кровотечение и распад опухоли, выраженный болевой синдром, опухолевый стеноз гортани.

## 5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

Стадия	Лечение
I-II стадии	(T1 N0 M0, некоторые T2 N0 M0). Оперативное лечение (резекция гортаноглотки) с профилактической односторонней или двухсторонней селективной шейной диссекцией, уровни 2-4 в некоторых случаях уровень VI. [10, 12]. Лучевая терапия На зоны первичной опухоли и доказанные метастазы лимфоузлов шеи, включая зоны высокого риска метастазирования в узлы шеи и зоны вероятного субклинического поражения. 70 Гр (РОД – 2Гр) ежедневно 5 дней в неделю. Гиперфракционирование – 81,6Гр, РОД 1,2 Гр два раза в день. На зоны среднего и низкого риска распространения опухоли 44-50 Гр, РОД – 2Гр 5 раз в неделю 54-63Гр, РОД 1,6-1,8Гр 5 раз в неделю (УД – В).
II-IVa	(T2-3 N1-3 M0 или T1 N+ M0). Индукционная ПХТ 2-3 курса (УД - А)

стадия

**При полной регрессии основной опухоли и стабилизации или частичной регрессии мтс в л/у шеи.** Лучевая терапия. Химиолучевая терапия [16, 17, 18]. При полной регрессии основной опухоли и регионарных мтс эффект оценивается через 4-8 недель. При клиническом прогрессировании или стабилизации выполнить - КТ с в/в контрастированием и/или МРТ с в/в контрастированием для оценки распространенности опухоли, и «спасительная» хирургическая операция. При клинической полной регрессии выполнить - КТ с в/в контрастированием и/или МРТ с в/в контрастированием. При обнаружении опухоли «спасительная» хирургическая операция. При полной регрессии – динамическое наблюдение.

**При частичной регрессии основной опухоли и стабилизации или частичной регрессии мтс в л/у шеи .** Химиолучевая терапия. При полной регрессии основной опухоли и регионарных мтс эффект оценивается через 4-8 недель. При клиническом прогрессировании или стабилизации - КТ с в/в контрастированием и/или МРТ с в/в контрастированием для оценки распространенности опухоли, и «спасительная» хирургическая операция. При клинической полной регрессии - КТ с в/в контрастированием и/или МРТ с в/в контрастированием. При обнаружении опухоли «спасительная» хирургическая операция. При полной регрессии – динамическое наблюдение или Хирургия – резекция гортаноглотки или ларингофарингэктомия с пластикой пищевода, шейная диссекция одно или двухсторонняя (уровни 2-4 при N0, все уровни при N+). При неблагоприятных результатах гистологии(см приложение) – лучевая терапия или химиолучевая терапия. При отсутствии неблагоприятных результатов гистологии – - лучевая терапия

**При стабилизации или прогрессировании основной опухоли**

Хирургия - ларингофарингэктомия с пластикой пищевода, шейная диссекция одно или двухсторонняя (уровни 2-4 при N0, все уровни при N+). При неблагоприятных результатах гистологии(см приложение) – лучевая терапия или химиолучевая терапия. При отсутствии неблагоприятных результатов гистологии – - лучевая терапия. Хирургия (УД - А) - ларингофарингэктомия с пластикой пищевода, шейная диссекция одно или двухсторонняя (уровни 2-4 при N0, все уровни при N+). При неблагоприятных результатах гистологии(см приложение) – лучевая терапия или химиолучевая терапия. При отсутствии неблагоприятных результатов гистологии – динамическое наблюдение.

**Химиолучевая терапия (УД - А) -** Полная клиническая регрессия основной опухоли и шейных метастазов. Оценка эффекта через 4-8 недель по данным - КТ с в/в контрастированием и/или МРТ с в/в контрастированием. При обнаружении остаточной опухоли «спасительная» хирургическая операция или шейная диссекция (уровни 1-6). При полной регрессии – динамическое наблюдение. Полная клиническая регрессия основной опухоли и частичная шейных метастазов. Шейная диссекция одно или двухсторонняя (уровни 1-6). Остаточная опухоль в области гортаноглотки . «Спасительная операция»



	на основной очаг и шейная диссекция
<b>IVa стадия</b>	<p><b>(T4a N+ M0). (УД - В). Хирургия (предпочтительно)</b> - ларингофарингэктомия с пластикой пищевода, шейная диссекция одно или двухсторонняя (уровни 2-4 при N0, все уровни при N+). При неблагоприятных результатах гистологии(см приложение) – химиолучевая терапия. При отсутствии неблагоприятных результатов гистологии – лучевая терапия или химиолучевая терапия.</p> <p><b>Химиолучевая терапия</b> - Полная клиническая регрессия основной опухоли и шейных метастазов. Оценка эффекта через 4-8 недель по данным - КТ с в/в контрастированием и/или МРТ с в/в контрастированием. При обнаружении остаточной опухоли «спасительная» хирургическая операция или шейная диссекция (уровни 1-6). При полной регрессии – динамическое наблюдение. Полная клиническая регрессия основной опухоли и частичная шейных метастазов. Шейная диссекция одно или двухсторонняя (уровни 1-6). Остаточная опухоль в области гортаноглотки.</p> <p>«Спасительная операция» на основной очаг и шейная диссекция</p>
<b>IVb или IVc стадия</b>	<p>(УД - С). ECOG 0-1 (оценка статуса больного). Химиолучевая терапия по описанной ниже методике.</p> <p>ECOG 2 лучевая терапия или химиолучевая терапия.</p> <p>ECOG 3 - Паллиативная лучевая терапия, монокимиотерапия или симптоматическая терапия</p>

## 5.1 Немедикаментозное лечение

Режим:

- при проведении консервативного лечения – общий. В ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии). В послеоперационном периоде – палатный.

Диета:

- стол – №15, после хирургического лечения – №1.

### Лучевая терапия

#### Показания к лучевой терапии:

- морфологически установленный диагноз злокачественного новообразования;
- при рецидивах, продолженном росте опухоли или прогрессирование заболевания после ранее проведенного комбинированного или комплексного лечения.

#### Методы лучевой терапии:

- непрерывная лучевая терапия.
- фракционированная лучевая терапия при РОД от 1,6 Гр до 12,0 Гр 2-5 фракций в неделю:
- стандартное фракционирование;
- гиперфракционирование;
- томотерапия на томоаппаратах. Одним из вариантов высокотехнологичной лучевой терапии РТМ является Томотерапия – спиральное облучение, проводимое на специализированных линейных ускорителях – томоаппаратах. При их работе происходит одновременное ротационное движение во время сеанса облучения головки

аппарата и лепестков (секторное IMRT) с одновременным поступательным продольным смещением стола. Спиральная томотерапия это сверхточная лучевая терапия управляемая по изображениям (IGRT), с помощью, которой осуществляется прецизионное подведение луча вращающего радиационного пучка к опухоли с одновременной защитой окружающих здоровых тканей, за счет визуализации и локализации анатомических структур на протяжении процесса лечения. Используемые в каждом направлении модулированные не только сверхточно фокусируются, но и характеризуется высокой конформностью. Существует много систем, которые позволяют создать сферическое распределение мелких доз, но томотерапия, позволяет изменить форму этой дозы при несферических и даже весьма сложных, вогнутых мишенях. Используются как стандартные методики фракционирования при подведении разовых и суммарных очаговых доз. Однако упор при томотерапии делается на гипофракционирование при РОД < 2,5 Гр.

### **Противопоказания к лучевой терапии:**

#### **Абсолютные противопоказания:**

- психическая неадекватность больного;
- лучевая болезнь;
- гипертермия > 38 градусов;
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше (смотри приложение 1).

#### **Относительные противопоказания:**

- беременность;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно – сосудистой системы, печени, почек);
- сепсис;
- активный туберкулез легких;
- распространение опухоли на соседние полые органы и прорастания в крупные сосуды;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия;
- наличие в анамнезе ранее проведенного лучевого лечения.

**NB!** Для всех пациентов рекомендовано проведение лучевой терапии с модулированной интенсивностью (IMRT) или 3D конформной лучевой терапии (УД - А). Облучение проводится на гамматерапевтических аппаратах или линейных ускорителях.

#### **При проведении самостоятельной лучевой терапии (УД – А):**

- на зоны первичной опухоли и доказанные метастазы лимфоузлов шеи, включая зоны высокого риска метастазирования в лимфоузлы шеи и зоны вероятного субклинического поражения - 70 Гр (РОД – 2Гр) ежедневно 5 дней в неделю. Гиперфракционирование – 81,6Гр, РОД 1,2 Гр два раза в день. На зоны среднего и низкого риска распространения опухоли: 44-50 Гр, РОД – 2Гр 5 раз в неделю, 54-63Гр, РОД 1,6-1,8Гр 5 раз в неделю

### **При проведении химиолучевой терапии (УД – А):**

- на зоны высокого риска - 70 Гр (РОД – 2Гр) ежедневно 5 дней в неделю. На зоны среднего и низкого риска распространения опухоли - 44-50 Гр, РОД – 2Гр 5 раз в неделю, 54-63Гр, РОД 1,6-1,8Гр 5 раз в неделю.

### **Критерии эффективности лечения:**

- полный эффект – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4х недель;
- частичный эффект – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов;
- стабилизация – (без изменений) уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения;
- прогрессирование – увеличение размеров одной или более опухолей более 25% либо появление новых очагов поражения[7] (УД – А).

## **5.3 Медикаментозное лечение:**

### **Химиотерапия:**

Существует несколько видов химиотерапии, которые отличаются по цели назначения:

- неoadьювантная химиотерапия опухолей назначается до операции, с целью уменьшения неоперабельной опухоли для проведения операции, а так же для выявления чувствительности раковых клеток к препаратам для дальнейшего назначения после операции.
- адьювантная химиотерапия назначается после хирургического лечения для предотвращения метастазирования и снижения риска рецидивов.
- лечебная химиотерапия назначается для уменьшения метастатических раковых опухолей.

В зависимости от локализации и вида опухоли химиотерапия назначается по разным схемам и имеет свои особенности.

### **Показания к химиотерапии:**

- цитологически или гистологически верифицированные ЗНО гортаноглотки;
- при лечении нерезектабельных опухолей;
- метастазы в регионарных лимфатических узлах;
- рецидив опухоли;
- удовлетворительная картина крови у пациента: нормальные показатели гемоглобина и гемокрита, абсолютное число гранулоцитов – более 200, тромбоцитов – более 100000;
- сохраненная функция печени, почек, дыхательной системы и ССС;
- возможность перевода неоперабельного опухолевого процесса в операбельный;
- отказа пациента от операции;
- улучшение отдаленных результатов лечения при неблагоприятных гистотипах опухоли (низкодифференцированный, недифференцированный).

### **Противопоказания к химиотерапии:**

Противопоказания к химиотерапии можно разделить на две группы: абсолютные и относительные.

### **Абсолютные противопоказания:**

- гипертермия >38 градусов;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы печени, почек);
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- психические заболевания;
- неэффективность данного вида лечения, подтвержденная одним или несколькими специалистами;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше (смотри приложение 1).

#### **Относительные противопоказания:**

- беременность;
- интоксикация организма;
- активный туберкулез легких;
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия.

**NB!** Ниже приведены схемы наиболее часто используемых режимов полихимиотерапии при плоскоклеточном раке любой локализации в области головы и шеи. Они могут быть использованы при проведении как неoadъювантной (индукционной) химиотерапии так и адъювантной полихимиотерапии, с последующим хирургическим вмешательством или лучевой терапией, а так же при рецидивных или метастатических опухолях.

Основными комбинациями, используемыми при проведении индукционной полихимиотерапии, на сегодняшний день признаны **цисплатин с 5-фторурацилом (ПФ) и доцетаксел с цисплатином и 5фторурацилом (ДПФ) [18, 19, 20]**. На сегодняшний день эта комбинация химиопрепаратов стала «золотым стандартом» при сравнении эффективности применения различных химиопрепаратов в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи для всех крупных многоцентровых исследований. Последняя схема представляется наиболее эффективной, но и наиболее токсичной, однако при этом обеспечивающей более высокие показатели выживаемости и локорегионарного контроля по сравнению с использованием традиционной схемы ПФ в качестве индукционной полихимиотерапии [4,5].

Из таргетных препаратов в настоящее время в клиническую практику вошел цетуксимаб.

По последним данным, единственной комбинацией химиопрепаратов, не только увеличивающей количество полных и частичных регрессий, но и продолжительность жизни больных с рецидивами и отдаленными метастазами плоскоклеточного рака головы и шеи, является схема с использованием цетуксимаба, цисплатина и 5-фторурацила [6].

#### Таблица № 1

Активность препаратов в монорежиме при рецидивном/метастатическом плоскоклеточном раке головы и шеи (модифицировано по В.А. Murphy)

Препарат	Частота ответов, %
Метотрексат	10-50
Цисплатин	9-40
Карбоплатин	22
Паклитаксел	40
Доцетаксел	34
5-Фторурацил	17
Блеомицин	21
Доксорубицин	23
Цетуксимаб	12
Капецитабин	23
Винорельбин	20
Циклофосфамид	23

### Схемы химиотерапии:

Наиболее активными противоопухолевыми средствами при плоскоклеточном раке головы и шеи считаются как при 1 и 2 линий производные платины (цисплатин, карбоплатин) производные фторпиримидина (5 фторурацил), антрациклины, таксаны - паклитаксел, доцетаксел.

Активны при раке головы и шеи также доксорубицин, капецитабин, блеомицин, винкристин, циклофосфан как вторая линия химиотерапии

При проведении как неoadъювантной, так и адъювантной полихимиотерапии при раке головы и шеи возможно применение следующих схем и комбинации химиопрепаратов.

#### PF

- Цисплатин 75-100мг/м<sup>2</sup> в/в, 1-й день.
  - 5 Фторурацил 1000мг/м<sup>2</sup> 24-часовой в/в инфузией (96 часовая непрерывная инфузия) 1-4 –й дни.
- Повторение курса каждые 21 день.

#### PF

- Цисплатин 75-100мг/м<sup>2</sup> в/в, 1-й день.
  - 5 Фторурацил 1000мг/м<sup>2</sup> 24-часовой в/в инфузией (120 часовая непрерывная инфузия) 1-5 –й дни.
- Повторение курса каждые 21 день.
- При необходимости на фоне первичной профилактики колониестимулирующими факторами.

#### СрF

- Карбоплатин (AUC 5,0-6,0) в/в, 1-й день
  - 5 Фторурацил 1000мг/м<sup>2</sup> 24-часовой в/в инфузией (96-часовая непрерывная инфузия) 1-4-й дни.
- Повторение курса каждые 21 день.

- Цисплатин 75мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день  
Капецитабин 1000мг/м<sup>2</sup> перорально дважды в день, 1-14-й дни.  
Повторение курсов каждые 21 день.

- Паклитаксел 175мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1-й день.  
Цисплатин 75мг/м<sup>2</sup>, в/в, 2-й день.  
Повторение курсов каждые 21 день.

- Паклитаксел 175мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1-й день.  
Карбоплатин (AUC 6,0), в/в, 1-й день.  
Повторение курсов каждые 21 день.

#### ТР

- Доцетаксел 75мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1-й день.  
Цисплатин-75мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1-й день.  
Повторение курсов каждые 21 день.

#### ТРФ

- Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1-й день.  
Цисплатин 75-100мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1-й день.  
5 Фторурацил 1000мг/м<sup>2</sup> 24-часовой внутривенной инфузией (96-часовая непрерывная инфузия) 1-4-й дни.  
Повторение курсов каждые 21 день.

- Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1-й день 3-х часовая инфузия.  
Цисплатин 75мг/м<sup>2</sup>, в/в, 2-й день.  
5 Фторурацил 500мг/м<sup>2</sup> 24-часовой внутривенной инфузией (120-часовая непрерывная инфузия) 1-5-й дни.  
Повторение курсов каждые 21 день.

- Цетуксимаб 400мг/м<sup>2</sup> в/в (инфузия в течение 2 ч), 1-й день 1-го курса,  
Цетуксимаб 250 мг/м<sup>2</sup>, в/в (инфузия в течение 1 ч), 8,15-й дни и 1,8 и 15-й дни последующих курсов.  
Цисплатин 75-100мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1-й день.  
5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup> 24-часовой внутривенной инфузией (96-часовая непрерывная инфузия) 1-4-й дни.  
Повторение курсов каждые 21 день в зависимости от восстановления гематологических показателей

#### САР(а)

- Цисплатин 100мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1 день  
Циклофосфан 400-500мг/м<sup>2</sup>, в/в 1 день.  
Доксорубицин 40-50 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1 день.  
Повторение курсов каждые 21 день.

## РВФ

- 5-Фторурацил 1000мг/м<sup>2</sup>, в/в 1,2,3,4 дни
  - блеомицин 15 мг 1,2,3,3 дни
  - цисплатин 120 мг 4 день
- Повторение курса каждые 21 день.

## СрР

- Карбоплатин 300мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1 день
- Цисплатин 100мг/м<sup>2</sup> в/в, 3 день
- Повторение курса каждые 21 день.

## МРФ:

- Метотрексат 20мг/м<sup>2</sup>, 2и 8 день;
- Фторурацил 375мг/м<sup>2</sup>, 2 и 3 день;
- Цисплатин 100мг/м<sup>2</sup>, 4 день.
- Повторение курса каждые 21 день

**\*Примечание:** при достижении резектабельности первичной опухоли или рецидивного, хирургическое лечение может выполнено не ранее через 3 недели после последнего введения химиопрепаратов.

### **Химиотерапию в монорежиме рекомендовано проводить:**

- у ослабленных больных в преклонном возрасте;
- при низких показателях кроветворения;
- при выраженном токсическом эффекте после предыдущих курсов химиотерапии;
- при проведении паллиативных курсов химиотерапии;
- при наличии сопутствующей патологии с высоким риском осложнений.

### **При проведении монокимиотерапии рекомендованы следующие схемы:**

- Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1-й день
- Повторение курса каждые 21 день.
- Паклитаксел 175мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1-й день.
- Повторение каждые 21 день.
- Метотрексат 40мг/м<sup>2</sup>, в/в, или в/м.
- Повторение курса каждую неделю.
- Капецитабин 1500мг/м<sup>2</sup>, перорально ежедневно 1-14 дни.
- Повторение курса каждые 21 день.
- Винорельбин 30 мг/м<sup>2</sup>, в/в 1 день
- Повторение курса каждую неделю.
- Цетуксимаб 400мг/м<sup>2</sup>, в/в (инфузия в течение 2 ч), 1-е введение, затем цетуксимаб 250мг/м<sup>2</sup>, в/в (инфузия в течении 1 ч) еженедельно.
- Повторение курса каждую неделю.

\*метотрексат, винорельбин, капецитабин в монорежиме чаще всего используют как вторую линию лечения.

### **Таргетная терапия.**

Основными показаниями для проведения таргетной терапии является:

- местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи в комбинации с лучевой терапией;
- рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи в случае неэффективности предшествующей химиотерапии;
- монотерапия рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи при неэффективности предшествующей химиотерапии.

Цетуксимаб вводят 1 раз в неделю дозе 400мг/м<sup>2</sup> (первая инфузия) в виде 120-минутной инфузией, далее в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> в виде 60-минутной инфузии.

При применении Цетуксимаба в сочетании с лучевой терапией, лечение цетуксимабом рекомендуется начинать за 7 дней до начала лучевого лечения и продолжать еженедельные введения препарата до окончания лучевой терапии.

У пациентов с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины (до 6 циклов) Цетуксимаб используется как поддерживающая терапия до появления признаков прогрессирования заболевания. Химиотерапия начинается не ранее чем через 1 час после окончания инфузии Цетуксимаба.

В случае развития кожных реакции на введение Цетуксимаба терапию можно возобновить с применением препарата в редуцированных дозах (200мг/м<sup>2</sup> после второй реакции и 150мг/м<sup>2</sup>-после третьего).

### **Химиолучевая терапия.**

При последовательной химио-лучевой терапии на первом этапе проводится несколько курсов индукционной химиотерапии с последующим проведением лучевой терапии, что обеспечивает улучшение локорегионарного контроля и повышение случаев резектабельности пациентов с сохранением органа, а так же повышение качества жизни, и выживаемости пациентов [1,3].

При одновременном химиолучевом лечении обычно используются препараты платины обладающие способностью потенцировать эффект лучевой терапии (цисплатин или карбоплатин), а также таргетный препарат цетуксимаб [7,8].

При проведении одновременного химиолучевого лечения рекомендованы следующие схемы химиотерапии.

- Цисплатин 20-40мг/м<sup>2</sup> в/в еженедельно, при проведении лучевой терапии. Лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 66-70Гр. Разовая очаговая доза- 2 Гр.
  - Карбоплатин (AUC1,5-2,0) в/в еженедельно, при проведении лучевой терапии. Лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 66-70Гр. Разовая очаговая доза- 2 Гр.
- Цетуксимаб 400мг/м<sup>2</sup> в/в кап(инфузия в течении 2 ч) за неделю до начало лучевой терапии, далее цетуксимаб 250мг/м<sup>2</sup> в/в ( инфузия в течении 1 ч) еженедельно при проведении лучевой терапии.

### **Критерии эффективности лечения:**

**Полный эффект** – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4х недель.

**Частичный эффект** – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов.

**Стабилизация** – (без изменений) уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения.

**Прогрессирование** – увеличение размеров одной или более опухолей более 25% либо появление новых очагов поражения[7] (УД – А).



Сопроводительная терапия с целью профилактики и лечения побочных эффектов лекарственной терапии представлено **в приложении 1**.

**Антибактериальная терапия;**

Цефазолин 1,0 гр, по 1,0 гр в/м 3 раза в день, 7 дней;  
Цефтазидим 100мг, по 100мг в/м 3 раза в день, 7 дней;  
Цефтриаксон 1,0 гр, по 1,0 гр в/м 2 раза в день, 7 дней;  
Цефуроксим натрия 1,0гр, по 1,0гр в/м 2 раза в день, 7 дней;  
Цефепим 1,0 гр, по 1,0 гр в/м 2 раза в день, 7 дней;  
Имипенем + циластатин 500мг, по в/м 2 раза в день, 5-7 дней;  
Амикацин 500мг, из расчета 10мг/кг в/м 2 раза в день, 7 дней;  
Ципрофлоксацин 100мг, по 100мг в/в 2 раза в день, 5 – 7 дней;  
Офлоксацин 0,2гр, по 0,2 гр в/в 2 раза в день, 7 дней;  
Метронидазол 100 мл, по 100 мл в/в 2 раза в день, 5 дней.

**Противогрибковая терапия;**

Флуконазол 100 мг, по 100мг в/в – однократно.

**Плазмозаменяющая терапия;**

Гидроксиэтилкрахмал 200мл, по 500 мл в/в 1 раз в день до 3 дней;  
Декстран 400мл, по 400 мл в/в 2 раза в день 2 – 3 дня.

**Парентеральное питание;**

Комплекс аминокислот для парентерального питания 500мл, по 500мл в/в 1 раз в день, 5 – 7 дней;  
Декстроза 5% - 400мл, по 400мл в/в 2 раза в день, 5 – 7 дней.

**Регидратационная терапия;**

Натрия хлорид 0,9% - 400мл, по 400 мл в/в 2 – 3 раза в день. 5 – 7 дней.

**Аналгетическая терапия;**

Кетопрофен 1мл, по 1 мл, в/м 2 – 3 раза в день 5 – 7 дней;  
Диклофенак натрия в/м 2 – 3 раза в день 7 – 10 дней;  
Трамадола гидрохлорид 1 мл, по 1мл в/м 2 – 3 раза в день.

**Гормональные терапия**

Преднизолон 30мг, по 30 – 60 – 90 мг в/в 1 раз в день 1 – 5 дней;  
Дексаметазон 4 мг, по 4 – 8 – 12 – 16 – 20 мг 1 раз в день 1 – 5 дней;  
Инсулин человеческий 40 ЕД, 4 – 6 ЕД 1 раз в день 2 – 10 дней.

**Спазмолитическая терапия**

Дротоверин 2,0 мл, по 2,0 мл в/м, в/в 1 – 3 раза в день 1 – 7 дней;  
Платифиллина гидротартарат 1,0 мл, по 1 мл в/м, в/в 1-3 раза в день 1-7 дней.

**Бронхолитическая терапия**

Аминофиллин 10мл, по 6 – 10мг/кг/сут в/м 3 раза в день, 10 дней;

Теofilлин 0,2гр, по 0,2 гр per os 2 – 4 раза в день, 10 – 15 дней.

#### **Антикоагулянтная терапия**

Надропарин кальция 0,3 мл, по 0,3 мл 1 раз в день п/к;  
Эноксапарин натрия 0,2 мл, по 0,2 мл 1 раз в день п/к;  
Гепарин 10тысЕД, по 5000-10000 ЕД в/в или п/к 1 раз в день.

#### **Муколитическая терапия**

Бромгексин 8 мг, по 8 мг per os 3 раза в день, 7 – 10 дней;  
Амброксол 2 мл, по 2 мл в/м, 3 раза в день, 7 – 10 дней.

#### **Противорвотная терапия**

Ондансетрон 4мг, по 4 – 8 – 12 – 16 – 20 – 24 мг в/в, в/м 1 – 2 раза в день, 1 – 5 дней;  
Метоклопрамид 10 мг, по 10 – 20 мг в\м, в/в 1 – 2 – 3 раз в день, 1 – 5 дней.

#### **Седативная терапия**

Тофизопам 50 мг, по 50 мг per os 1 – 2 раза в день, 1 – 5 дней;  
Неостигмина метилсульфат 1,0мл, по 1мл в/м 1 – 2 раза в день, 1 – 10 дней.

#### **Жаропонижающая терапия**

Ацетилсалициловая кислота 0,5 гр, по 0,5 гр per os 2 раза в день;  
Парацетамол 0,5гр, по 0,5 гр per os, 3 раза в день.

#### **Гемостатическая терапия**

Аминокапроновая кислота 5% - 100мл, по 100 мл в/в 1 раз в день, 1 – 5 дней.  
Этамзилат 12,5% - 2мл, по 2 мл в/м 2 раза в день, 1 – 5 дней.  
Дицинон 1 мл, по 1,0 мл в/м 1 – 2 раза в день.

#### **Диуретическая терапия**

Фуросемид 1% - 2 мл, по 2 мл в/м, в/в 1-3 раза в день, 1 – 5 дней;  
Спиронолактон 100мг, по 100 мг per os 1 раз в день, 5 – 14 дней.

#### **Антианемическая терапия**

Железа (III) гидроксид полиизомальтозад по 100-200 мг в/м, в/в 3-5 раз в неделю;  
Железа (III) гидроксид декстран по 100-200 мг в/м, в/в 3-5 раз в неделю;

#### **Гемопозитическая терапия**

Филграстим 1 мл – 0,3гр, 5 мг/кг п/к, 1 – 3дня.

#### **Антигистаминная терапия**

Дифенгидрамин 1 мл – 10 мг, 10 мг в/м 1 – 2 раз в день;  
Хлоропирамин 25 мг, по 25 мг per os 3 – 4 раза в день;

#### **Спазмолитическая терапия**

Дротаверин 2,0 мл, по 2,0 мл в/м, в/в 1 – 3 раза в день 1 – 7 дней;  
Платифиллина гидротартарат 1,0 мл, по 1 мл в/м, в/в 1 – 3 раза в день 1 – 7 дней;

### **Противорвотная терапия**

Ондансетрон 4мг, по 4 – 8 – 12 – 16 – 20 – 24 мг в/в, в/м 1 – 2 раза в день, 1 – 5 дней;  
Метоклопрамид 10 мг, по 10 – 20 мг в/м, в/в 1 – 2 – 3 раз в день, 1 – 5 дней;

### **Седативная терапия**

Тофизопам 50 мг, по 50 мг per os 1 – 2 раза в день, 1 – 5 дней;  
Неостигмина метилсульфат 1,0мл, по 1мл в/м 1 – 2 раза в день, 1 – 10 дней;

## **5.4 Хирургическое вмешательство**

### **Виды хирургических вмешательств:**

- ларингофарингэктомия с пластикой пищевода, шейная диссекция одно или двухсторонняя (уровни 2-4 при N0, все уровни при N+);
- фасциально - футлярное иссечение шейных лимфатических узлов;
- при резектабельных рецидивных образованиях – удаление рецидива;
- при повторных резектабельных рецидивных метастазах - хирургическое удаление метастазов.

### **Показания к хирургическому лечению:**

- цитологически или гистологически верифицированные ЗНО гортаноглотки;
  - при отсутствии противопоказаний к хирургическому лечению;
- Все хирургические вмешательства по поводу злокачественных опухолей гортаноглотки выполняются под общей анестезией.

### **Противопоказания к хирургическому лечению при злокачественных новообразованиях гортаноглотки:**

- наличие у больного признаков неоперабельности и тяжелой сопутствующей патологии;
- недифференцированные опухоли гортаноглотки, которым в качестве альтернативы может быть предложено лучевое лечение;
- обширные гематогенные метастазирования, диссеминированного опухолевого процесса;
- синхронно существующий и распространенный неоперабельный опухолевый процесс другой локализации, например рак легкого и т.д.;
- хронические декомпенсированные и/или острые функциональные нарушения дыхательной, сердечно – сосудистой, мочевыделительной системы, желудочно – кишечного тракта;
- аллергия на препараты, используемые при общем наркозе;
- обширные гематогенные метастазирования, диссеминированного опухолевого процесса.

### **Профилактические мероприятия**

#### **Первичная профилактика:**

- борьба с табакокурением, алкоголем;
- рационализация питания;
- повышение физической активности и борьба с избыточным весом;

- уменьшение воздействия канцерогенных химических и физических факторов (производство, природная среда, жилищные условия);
- профилактика воздействия инфекционных канцерогенных факторов.

#### **Вторичная профилактика:**

- наблюдение за группами риска;
- выявление и лечение предраковых заболеваний, воспалительных процессов.

#### **Третичная профилактика:**

Полноценные режим питания богатый витаминами, белками, отказ от вредных привычек (курение, употребление алкоголя), профилактика вирусных инфекций и сопутствующих заболеваний, регулярные профилактические осмотры у онколога, регулярные диагностические процедуры (рентгенография легких, УЗИ печени, почек, лимфоузлов шеи).

### **5.5 Дальнейшее ведение**

Диспансерное наблюдение за излеченными больными:

- первые полгода после завершения лечения – ежемесячно;
- вторые полгода после завершения лечения – через 1,5–2 месяца;
- второй год после завершения лечения – через 3–4 месяца;
- третий–пятый годы после завершения лечения – через 4–6 месяцев;
- после пяти лет после завершения лечения – через 6–12 месяцев.

Методы обследования:

- Пальпация подчелюстной области, дна полости рта и шеи;
- Непрямая ларингоскопия;
- Эндоскопическое исследование гортани, гортаноглотки;
- R- томограмма гортани, гортаноглотки с контрастированием;
- КТ – гортаноглотки и шеи (по показаниям);
- УЗИ шеи.

### **6. Индикаторы эффективности лечения:**

- «ответ опухоли» - регрессия опухоли после проведенного лечения;
- безрецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);
- «качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного. Сопроводительная терапия при проведении химиотерапевтического лечения. (см. приложение №1)

## **6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА**

### **6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

- 1) Кайбаров Мурат Ендалович - кандидат медицинских наук, Руководитель центра опухолей головы и шеи АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;

- 2) Адильбаев Галым Базенович – доктор медицинских наук, профессор Центра опухолей головы и шеи АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
- 3) Кыдырбаева Гульжан Жанузаковна - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Центра Опухолей Головы и Шеи АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
- 4) Ахметов Данияр Нуртасович - кандидат медицинских наук, врач Центра опухолей головы и шеи АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
- 5) Ким Георгий Григорьевич - врач Центра опухолей головы и шеи АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
- 6) Савхатова Акмарал Досполовна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением дневного стационара лучевой терапии АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
- 7) Медетбекова Эльмира Пердалыевна – врач – химиотерапевт АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
- 8) Бабажанова Анар Бейбитовна - клинический фармаколог ООД Мангыстауской области.

**6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов:** нет.

### **6.3 Рецензенты:**

1) Савхатов Доспул Хайназарович – доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии АО «Национальный медицинский университет»;

2) Есентаева Сурия Ертугуровна – доктор медицинских наук, заведующая курсом онкологии, маммологии НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет».

**6.4 Указание условий пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 5 лет и/или при появлении новых методов диагностики/ лечения с более высоким уровнем доказательности.

### **6.5 Список использованной литературы:**

- 1) Gritz ER, Carr CR, Rapkin D, et al. Predictors of long-term smoking cessation in head and neck cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:261-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8318879>.
- 2) Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, et al. Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2102- 2111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22565003>.
- 3) Edge S, Byrd D, Compton C, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer; 2010.
- 4) NCCN, *Clinical Practice Guidelines in Oncology: head and neck ver. 1, 2015*
- 5) Trigo J, Hitt R, Koralewski P, et al. Cetuximab monotherapy is active in patients (pts) with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Results of a phase II study (abstract). *ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition)*. *J Clin Oncol* 2004;22:5502.
- 6) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: A phase III study of

high dose radiation therapy with or without cetuximab (abstract). ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). *J Clin Oncol* 2004;22:5507.

7) Colasanto JM, Prasad P, Nash MA, et al. Nutritional support of patients undergoing radiation therapy for head and neck cancer. *Oncology* 2005;19:371-382

8) Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, et al. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1172-1179.

9) Hall SF, Groome PA, Rothwell D. The impact of comorbidity on the survival of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2000;22:317-322.

10) de Graeff A, de Leeuw JR, Ros WJ, et al. Pretreatment factors predicting quality of life after treatment for head and neck cancer. *Head Neck* 2000;22:398-407

11) Piccirillo JF, Costas I, Claybour P, et al. The measurement of comorbidity by cancer registries. *J Reg Management* 2003;30:8-14.

12) Johnson JT, Barnes EL, Myers EN, et al. The extracapsular spread of tumors in cervical node metastasis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1981;107:725-729.

13) Horiot JC. [Controlled clinical trials of hyperfractionated and accelerated radiotherapy in otorhinolaryngologic cancers] [Article in French]. *Bull Acad Natl Med* 1998;182:1247-1260; discussion 1261.].

14) Mittal BB, Kepka A, Mahadevan A, et al. Tissue/Dose Compensation to reduce toxicity from combined radiation and chemotherapy for advanced Head and Neck Cancers. *Int J Cancer (Radiat Oncol Invest)* 2001;96:61-70.

15) Teh BS, Mai WY, Grant WH 3rd, et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) decreases treatment-related morbidity and potentially enhances tumor control. *Cancer Invest* 2002;20:437-451.

16) De Neve W, Duthoy W, Boterberg T, et al. Intensity Modulated Radiation Therapy: Results in Head and Neck cancer and Improvements ahead of us. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:460.

17) Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945-1952.

18) Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937-1944.

19) Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 2005;27:843-850.

20) Vokes EE, Stenson K, Rosen FR, et al. Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant paclitaxel, fluorouracil, and hydroxyurea chemoradiotherapy: curative and organ-preserving therapy for advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:320-326.

21) Hitt R, Grau J, Lopez-Pousa A, et al. Phase II/III trial of induction chemotherapy (ICT) with cisplatin/5-fluorouracil (PF) vs. docetaxel (T) plus PF (TPF) followed by chemoradiotherapy (CRT) vs. CRT for unresectable locally advanced head and neck cancer (LAHNC) (abstract). ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). *J Clin Oncol* 2005;23:5578.

22) Schrijvers D, Van Herpen C, Kerger J, et al. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with locally advanced unresectable head and neck cancer: a phase I-II feasibility study. *Ann Oncol* 2004;15:638-645.

- 23) Schwaibold F, Scariato A, Nunno M, et al. The effect of fraction size on control of early glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:451-454.
- 24) Kim RY, Marks ME, Salter MM. Early-stage glottic cancer: Importance of dose fractionation in radiation therapy. *Radiology* 1992;182:273-275.
- 25) Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: Final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992;25:231-241.
- 26) Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:890-899. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656441>.

### **Список использованной литературы для приложения №1**

- 1) Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. *New Engl J Med*. 1999;340(3):190-195.
- 2) Griffin AM, Butow PN, Coates AS, et al. On the receiving end V: patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol*. 1996;7(2):189-195.
- 3) Osaba D, Zee B, Warr D, Kaizer L, Latreille J, Pater J. Quality of life studies in chemotherapy-induced emesis. *Oncology*. 1996;53(suppl 1):92-95.
- 4) Morrow GR, Roscoe JA, Kirshner JJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ. Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT3 antiemetics. *Support Care Cancer*. 1998;6:244-247.
- 5) Bilgrami S, Fallon BG. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Postgrad Med*. 1993;94(5):55-58, 62-64.
- 6) Адаптировано из 1 - Berger AM, Clark-Snow RA. In *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:2515–2523; Antiemetic Subcommittee *Ann Oncol* 1998;9:811–819.
- 7) J.D. Hainsworth “Nausea and vomiting”, Abeloff’s Clinical Oncology (Fifth Edition), 2014, 626-634
- 8) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455728657000424>
- 9) Roila F et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy and radiotherapy induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. Clinical practice guidelines. *Annals of Oncology* 27: v 119-133, 2016.
- 10) Antiemetic guidelines: MASCC/ESMO 2016 [http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc\\_antiemetic\\_guidelines\\_english\\_2016\\_v.1.2.pdf](http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_2016_v.1.2.pdf)
- 11) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 2.2017 – March 2018, 2017
- 12) [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf)
- 13) P. Hesketh, M. G. Kris, et al. “Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update”. *Journal of Clinical Oncology*. Volume 35 (28), October 1, 2017 <http://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2017.74.4789>

## СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

### Антиэметическая терапия

**Тошнота и рвота** являются одним из наиболее частых побочных эффектов химиотерапии (ХТ) и существенно ухудшают качество жизни больных.

Тошнота и рвота, сопутствующие химиотерапии, относятся к числу наиболее неприятных аспектов этого вида лечения (1,2). Не будучи самым серьезным побочным эффектом химиотерапии, рвота, тем не менее, сильно ухудшает качество жизни и снижает ощущение благополучия (1,3). В некоторых случаях пациенты откладывают или полностью прекращают химиотерапию из-за непереносимой тошноты и рвоты (1). Кроме того, рвота, как таковая, может представлять угрозу здоровью, поскольку неконтролируемая рвота приводит к обезвоживанию, нарушению баланса метаболитов и к анорексии (4,5).

Факторы, связанные с терапией:

Высокая эметогенная способность некоторых препаратов,

Комбинированная терапия

Режим и способ введения препаратов

Высокие дозы химиотерапевтических препаратов (6).

Под уровнем эметогенности понимается риск развития рвоты у больных, получающих тот или иной цитостатик в монорежиме без противорвотной терапии. Например, высокий уровень эметогенности означает, что после введения препарата рвота будет развиваться более чем у 90 % больных. Классификация противоопухолевых препаратов в зависимости от уровня эметогенности по рекомендациям MASCC / ESMO представлена в табл. 1.

**Таблица 1. Классификация противоопухолевых препаратов в зависимости от уровня эметогенности по рекомендациям MASCC / ESMO.**

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приема per os
Высокий (рвота у 90 % больных и более)	Цисплатин Мехлорэтамин Стрептозоцин Циклофосфан $\geq 1500$ мг / м <sup>2</sup> Кармустин (BCNU) Дакарбазин	Гексаметилмеламин Прокарбазин
	Схема «АС»: • эпирубицин 100 мг / м <sup>2</sup> или • доксорубицин 60 мг / м <sup>2</sup> + – циклофосфамид 600 мг / м <sup>2</sup> .	



	2) Режимы на основе карбоплатина	
Умеренный (рвота у 30–90 % больных)	Оксалиплатин Цитарабин > 1 г / м <sup>2</sup> Карбоплатин Ифосфамид Циклофосфамид < 1500 мг / м <sup>2</sup> Доксорубицин Даунорубицин Эпирубицин Идарубицин Иринотекан Азацитидин Бендамустиин Клофарабин Алемтузумаб Трабектидин Ромидепсин Тиотепа	Циклофосфамид Темозоломид Винорельбин Иматиниб Кризотиниб Церитиниб Босутиниб
Низкий (рвота у 10–30 %)	(Nab-) Паклитаксел Доцетаксел Митоксантрон Доксорубицин липосомальный Иксабепилон Топотекан Этопозид Пеметрексед Метотрексат Митомицин Гемцитабин Цитарабин ≤ 1000 мг / м <sup>2</sup> 5-фторурацил Винфлунин Темсиrolimus Бортезомиб Цетуксимаб Трастузумаб(-эмтанзин) Панитумумаб	Капецитабин Тегафур Флюдарабин Этопозид Сунитиниб Эверолимус Лапатиниб Леналидомид Талидомид Афатиниб Дабрафениб Дазатиниб Ибрутиниб Олапариб Нилотиниб Пвзопаниб Регорафениб Вандетаниб Вариностаг

	Катумаксумаб Пертузумаб Афлиберцепт Ипилимумаб	
Минимальный (< 10 % больных)	Блеомицин Бусульфан 2- хлордеоксиаденозин Флюдарабин Винбластин Винкристин Винорельбин Бевацизумаб Офатумумаб Ниволумаб Пембролизумаб Пискантрон Пралатрексат	Хлорамбуцил Гидроксиуреа L-фенилаланин мустард 6-тиогуанин Метотрексат Гефитиниб Эрлотиниб Сорафениб Мелфалан Вемурафениб Помалидомид Руксолитинб Висмодегиб

## ТИПЫ ТОШНОТЫ И РВОТЫ

По срокам и механизму развития выделяют 3 основных типа тошноты и рвоты, вызванной цитостатиками: острую, отсроченную и условно-рефлекторную (anticipatory – переводят также как «предшествующую», «преждевременную», «рвоту ожидания»), дополнительно выделяют неконтролируемую (breakthrough – «прорывную») и рефрактерную (7, 8).

**Острая рвота** развивается в первые 24 ч после химиотерапии, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой.

**Отсроченная рвота** развивается на 2-е–5-е сутки после начала химиотерапии, менее интенсивна, чем острая, и, как правило, сопровождается постоянной тошнотой. Механизмы развития остаются неясными. Ведущая роль отводится субстанции P, серотонин имеет меньшее значение.

**Условно-рефлекторная рвота** представляет собой классический условный рефлекс на химиотерапию и / или сопутствующие ей манипуляции и окружающую обстановку. Формируется в тех случаях, когда противоопухолевая терапия сопровождается тошнотой и рвотой. Риск ее развития увеличивается пропорционально числу проведенных курсов и может сохраняться в течение длительного времени после окончания химиотерапии. Ведущую роль в формировании условного рефлекса играет многодневная умеренная или тяжелая тошнота. Лучшим методом профилактики условно-рефлекторной тошноты и рвоты является адекватная антиэметическая защита пациента уже с первого курса химиотерапии.

**Неконтролируемая (breakthrough – «прорывная») тошнота и рвота** развивается на фоне адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции. Рефрактерная рвота возникает на последующих циклах химиотерапии при неэффективности противорвотной профилактики и / или препаратов резерва на предыдущих курсах лечения.

## **ПРИНЦИПЫ СОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВОРВОТНОЙ ТЕРАПИИ**

1. Обязательность проведения, начиная с первого курса химиотерапии.
2. Введение антиэметиков до начала введения первого цитостатика.
3. Применение наиболее эффективных стандартных противорвотных комбинаций.
4. Применение каждого антиэметика, входящего в комбинацию, в адекватных дозах.
5. Соблюдение адекватной продолжительности противорвотной терапии.
6. Соблюдение необходимых для сохранения эффективной концентрации интервалов между приемами антиэметиков.

Критерием эффективности противорвотной терапии является полное отсутствие (полный контроль) рвоты и тошноты в течение 24 часов (период развития острой рвоты) с момента введения противоопухолевых препаратов.

### **Алгоритм профилактики и терапии тошноты и рвоты**

1. Определить эметогенный потенциал назначенного режима ХТ.
2. Назначить профилактическую терапию, исходя из эметогенности режима ХТ.
3. Назначить лечение в случае развития тошноты и рвоты на фоне профилактической терапии.
4. Внести изменения в профилактическую терапию тошноты / рвоты на последующих циклах ХТ.

### **Антиэметики:**

#### **I. Антагонисты серотониновых рецепторов (5-НТ3):**

- Ондансетрон
- Гранисетрон
- Трописетрон
- Палонсетрон

#### **II. Кортикостероиды: Дексаметазон**

#### **III. Антагонисты рецепторов NK<sub>1</sub> :**

- Апрепитант
- Фосапрепитант
- Ролапитант
- Нетупитант

#### **IV. Антипсихотическое средство (нейролептик):**

- Оланзапин (проявляет антагонизм в отношении серотониновых 5-НТ-, допаминовых и холинорецепторов).

## **Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при высокоэметогенной однодневной химиотерапии и при умеренно эметогенной однодневной химиотерапии.**

В настоящее время наиболее эффективной антиэметической комбинацией при **высокоэметогенной однодневной химиотерапии** является комбинация противорвотных препаратов, включающая антагонистов NK1-рецепторов + антагонистов рецепторов серотонина (5-НТЗ) + дексаметазон.

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии с **умеренно эметогенным** потенциалом, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии. Наиболее эффективной антиэметической комбинацией является комбинация противорвотных препаратов, включающая антагонистов рецепторов серотонина (5-НТЗ) + дексаметазон (табл 2,3) (9, 10).

### **Таблица 2. Обновленные рекомендации MASCC/ESMO 2016 TPBX.**

#### **Острая тошнота и рвота.**

Группы эметогенного риска	Антиэметики
Высокий (не АС)	5-НТЗ + DEX + NK 1
Высокий (АС)	5-НТЗ + DEX + NK 1
Карбоплатин	5-НТЗ + DEX + NK 1
Умеренный (кроме карбоплатина)	5-НТЗ + DEX
Низкий	5-НТЗ или DEX или DOP
Минимальный	Нет рутинной профилактики

**TPBX** – тошноты и рвота, вызванная химиотерапией

**MASCC** - Multinational Association of Supportive Care in Cancer; **ESMO** – European Society for Medical Oncology

**5-НТЗ** - антагонисты серотиновых рецепторов

**DEX** - дексаметазон

**NK 1** - антагонисты рецепторов нейрокина такие как Апрепитант или Фосапрепитант или

Ролапитант или NEPA (комбинация нетупитант и палоносетрон).

**DOP** - антагонист допаминовых рецепторов

**ВНИМАНИЕ:** Если антагонисты NK1 рецепторов недоступны при использовании схемы АС, палоносетрон является предпочтительным антагонистом 5-НТЗ рецепторов.

### **Таблица 3. Обновленные рекомендации MASCC/ESMO 2016 TPBX.**

#### **Отсроченная тошнота и рвота.**

Группы эметогенного риска	Антиэметики
Высокий (не АС)	DEX или (если APR 125мг для острой: (MCP+DEX) или (DEX+APR))
Высокий (АС)	Нет или (если APR 125мг для острой: APR+DEX)
Карбоплатин	Нет или (если APR 125мг для острой: APR)
Средний (не карбоплатин)	DEX можно использовать

Низкий	Профилактика не предусмотрена
Минимальный	Профилактика не предусмотрена

**DEX** - дексаметазон

**APR** - апрепитант

**MCP** - метоклопромид

#### **Ключевые обновления в рекомендациях по контролю ТРВХ, NCCN 2017:**

Карбоплатин категоризируется как высокоэметогенный препарат при введении с площадью под кривой (ППК)  $\geq 4$ , при введении с ППК  $< 4$ , является умеренноэметогенным препаратом.

Инъекция подкожного гранисетрона пролонгированного действия теперь включена в рекомендации по профилактике тошноты и рвоты при высокоэметогенной и умеренноэметогенной ХТ.

Новая схема профилактики ТРВХ из четырех препаратов теперь включена в рекомендации по профилактике ТРВХ при высокоэметогенной ХТ (11, 12).

#### **Ключевые обновления в рекомендациях по контролю ТРВХ, ASCO 2017:**

Взрослым пациентам, получающим высокоэметогенную химиотерапию цисплатином, либо комбинацией циклофосфамидов и антрациклина, к стандартному антиэметическому режиму (комбинация антагонистов рецепторов 5-НТЗ + антагонисты рецепторов NK1 + dex) следует добавить оланзапин.

Взрослым пациентам, получающим карбоплатин содержащую химиотерапию, а также детям, получающим высокоэметогенную химиотерапию, антагонисты рецепторов NK1 должны быть добавлены к стандартному антиэметическому режиму (комбинация антагонистов рецепторов 5-НТЗ + dex).

Если пациенты получают комбинацию антрациклина и циклофосфамида, прием дексаметазона можно ограничить с первым днем химиотерапии.

Экспертная комиссия рекомендует начинать антиэметическую терапию с самой эффективной схемы, подходящей к химио- и радиотерапии, вместо того чтобы оценивать эметический ответ пациента на менее эффективную антиэметическую терапию (13).

#### **Таблица 4. Обновленные рекомендации ASCO 2017.**

##### **Взрослые пациенты.**

<b>Группы эметогенного риска</b>	<b>Антиэметики</b>
Высокий (не AC)	5-НТЗ + DEX* + NK 1+Olanzapine*
Высокий (AC)	5-НТЗ + DEX* + NK 1+Olanzapine*
Карбоплатин	5-НТЗ + DEX + NK 1
Умеренный (кроме карбоплатина)	5-НТЗ + DEX
Низкий	5-НТЗ или DEX или DOP
Минимальный	Нет рутинной профилактики

\* - дексаметазон и оланзапин нужно продолжать на 2-4 день

**Таблица 5. Рекомендуемые дозы антогонистов серотониновых рецепторов (5-НТ) для острой тошноты и рвоты.**

Препарат	Путь введения	Доза
Ондансетрон	в/в	8мг или 0,15мг/кг
	пероральный	16мг*
Гранисетрон	в/в	1мг или 0,01мг/кг
	пероральный	2мг (или 1мг**)
Трописетрон	в/в	5мг
	пероральный	5мг
Палонсетрон	в/в	0,25мг
	пероральный	0,5мг

\* В рандомизированных исследованиях был протестирован режим 8 мг два раза в день.

\*\* Некоторыми панелистами доза 1 мг более предпочтительна

**Таблица 6. Рекомендуемые дозы кортикостероидов (дексаметазон)\***

Дексаметазон		Дозы и Кратность
Высокий риск	Острая рвота	20мг однократно (12мг когда используется апрепитант или нетупитант) )**
	Отсроченная рвота	8мг в течение 3-4 дней (8мг один раз в день когда используется апрепитант или нетупитант )
Умеренный риск	Острая рвота	8 мг однократно
	Отсроченная рвота	8 мг ежедневно в течение 2-3 дней
Низкий риск	Острая рвота	4-8 мг один раз в день

\* Несмотря на то, что другие кортикостероиды также являются эффективными антиэметиками, режим дозирования для дексаметазона, как препарата выбора, основан на широком распространении препарата, с несколькими формами дозирования

\*\* Только 12 мг дексаметазона было исследовано с (фос) апрепитантами/нетупитантами в рандомизированных исследованиях

**Таблица 7. Рекомендуемые дозы антагонистов NK1 рецепторов.**

Антагонисты Рецепторов	NK1	Дозы и кратность
Апрепитант* фосапрепитант <i>острая рвота</i>	и	Апрепитант 125мг внутрь однократно в день химиотерапии*
		-или- Фосапрепитант 150 в/в, однократно в день химиотерапии
Апрепитант*	и	Апрепитант 80мг внутрь однократно в течении 2-х дней

фосапрепитант <i>отсроченная рвота</i>	после химиотерапии
Ролапитант	180мг внутрь однократно в день химиотерапии
Нетупитант	300 мг нетупитант / 0,5 мг палоносетрон перорально один раз в день химиотерапии

\* Апрепитант 165 мг, одна доза перед химиотерапией (не применяется на 2-3 день). Рекомендовано ЕМА и другими органами.

### **Рекомендации по профилактики преждевременной тошноты и рвоты**

Наилучший подход для профилактики преждевременной рвоты это наилучший контроль над острой и отсроченной рвотой.

Психотерапия, особенно прогрессивное обучение мышечной релаксации, систематическая десенситизация и гипноз, могут быть использованы для лечения преждевременной тошноты и рвоты.

Только бензодиазепины уменьшают частоту преждевременной тошноты и рвоты, но их эффективность имеет тенденцию к снижению при продолжающейся химиотерапии.

### **Колонистимулирующая терапия:**

Целесообразность назначения Г-КСФ для стимуляции кроветворения и преодоления миелосупрессии при фебрильной нейтропении (ФН) изучалась в нескольких рандомизированных исследованиях. На основании имеющихся данных сделаны следующие выводы относительно роли Г-КСФ в период ФН:

- Г-КСФ статистически значимо снижает длительность нейтропении на 1–2 дня;
- Г-КСФ не сокращает продолжительность лихорадки и длительность антибактериальной (АБ) терапии в случае развития ФН;
- Г-КСФ не снижает стоимости лечения одного эпизода ФН.

Г-КСФ могут применяться в случае высокого риска ФН при состояниях, сопровождающихся повышенной смертностью, таких как гипотония, сепсис, пневмония, инфекции тканей, системная грибковая инфекция, длительная нейтропении (>7 дней) или глубокой нейтропении.

Большинство медицинских онкологических сообществ (NCCN, ASCO, EORTC, RUSSCO) рекомендуют использовать следующие Г-КСФ: липэгфилграстим, эмпэгфилграстим, пэгфилграстим (филграстим, соединенный с полиэтиленгликолем), филграстим (негликозилированный Г-КСФ), ленограстим (гликозилированный Г-КСФ). Липэгфилграстим, эмпэгфилграстим и пэгфилграстим представляют собой препараты пролонгированного действия и вводятся однократно после курса ХТ. Пролонгированное действие обусловлено тем, что препарат не выводится с мочой и дольше циркулирует в крови.

<b>МНН</b>	<b>Группа КСФ</b>	<b>Режим введения</b>
Филграстим	Рекомбинантный человеческий	5 мкг/кг массы тела 1 раз/сут. п/к или в/в ежедневно через 24–72 часа после

	негликолизированный Г-КСФ	последнего дня ХТ до необходимого стабильного АЧН
Пэгфилграстим	Рекомбинантный пегилированный Г-КСФ (филграстим), конъюгированный с полиэтиленгликолем, пролонгированного действия	6 мг (без учета массы тела) однократно п/к не ранее чем через 24 часа и не позднее 14-ых сут. после курса ХТ
Липэгфилграстим	Гликопегилированный Г-КСФ пролонгированного действия	100 мкг/кг или 6 мг (без учета массы тела) п/к однократно через 24 ч после окончания цикла ХТ
Эмпэгфилграстим	Ковалентный конъюгат филграстима с одной молекулой полиэтиленгликоля, пролонгированного действия	7,5 мг (без учета массы тела) п/к однократно не ранее чем через 24 часа и не позднее 14-ых сут. после курса ХТ
Ленограстим	Рекомбинантный человеческий гликолизированный Г-КСФ	19,2 млн. МЕ (или 150 мкг) на м <sup>2</sup> поверхности тела (0,64 млн. МЕ или 5 мкг на кг массы тела) в день п/к или в/в ежедневно через 24–72 часа после последнего дня ХТ до достижения необходимого стабильного АЧН

### Показания для назначения колониестимулирующих факторов

Первичная профилактика	Вторичная профилактика
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ при режимах ХТ с высоким риском ФН (<math>\geq 20\%</math>);</li> <li>➤ в других ситуациях, ассоциирующихся с высоким риском ФН:</li> <li>➤ – небольшой резерв костного мозга (АЧН <math>&lt; 1,5 \times 10^9</math> /л), например, при облучении более 20% костного мозга;</li> <li>➤ – ВИЧ-инфекция;</li> <li>➤ – пациенты в возрасте <math>\geq 65</math> лет,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Вероятность возникновения жизнеугрожающей инфекции во время следующего курса ХТ;</li> <li>➤ невозможность изменить протокол лечения (редукция доз цитостатиков ниже порогового уровня или увеличение интервала между курсами ХТ);</li> <li>➤ нейтропения, не позволяющая начать ХТ;</li> <li>➤ модификация режима лечения (интервал, дозы) может привести к уменьшению эффективности (частоты эффектов, времени</li> </ul>



<p>получающие ХТ с целью излечения;</p> <p>➤ – для обеспечения оптимальной интенсивности лечения в тех случаях, когда редукция доз цитостатиков может негативно влиять на сроки жизни.</p>	<p>без прогрессирования и общей выживаемости).</p> <p>➤ на фоне ЛТ; показано только при вероятном или очевидном риске смерти пациента из-за угнетения функции костного мозга на фоне ЛТ, при этом РОД от 3 до 10 Гр.</p>
<p><i>!!! Первичная профилактика Г-КСФ не показана во время ХЛТ на область грудной клетки, так как увеличивает частоту миелосупрессии и риск осложнений и смерти.</i></p>	

### Коррекция анемии:

Анемия при новообразованиях (В63.0 код по МКБ 10) определяется как снижение концентрации Нв ниже нормального значения (обычно 120 г/л) и может быть обусловлена как наличием самой опухоли, так и ее лечением. Слабая степень анемии представляет собой снижение концентрации Нв в диапазоне от 100 до 119 г/л, анемия средней степени – концентрация Нв от 80 до 99 г/л, тяжелая анемия – концентрация Нв ниже 80 г/л.

### Препараты рекомендованные для лечения анемии у онкологических больных

Группа препарата	Препарат, рекомендованная доза
Эритропоэзстимулирующие препараты	<p>Эпоэтин альфа</p> <p>150 МЕ/кг × 3 раза в нед. п/к</p> <p>12 000 МЕ × 3 раза в нед. п/к</p> <p>40 000 МЕ × 1 раз в нед. п/к</p>
	<p>Эпоэтин бета 30 000 МЕ × 1 раз в нед. п/к</p>
	<p>Эпоэтин тета 20 000 МЕ × 1 раз в нед. п/к</p>
	<p>Дарбэпоэтин альфа</p> <p>2,25 мкг/кг × 1 раз в нед. п/к</p> <p>500 мкг × 1 раз в 3 нед. п/к</p>
Препараты железа	<p>Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс</p> <p>200 мг × 3 раза в нед. в/в струйно</p> <p>7 мг железа/кг массы тела, в однократной дозе не более 500 мг железа, в/в инфузия не менее 3,5 часов</p>
	<p>Железа карбоксимальтозат</p> <p>200 мг железа × 3 раза в нед. в/в струйно</p> <p>20 мг максимального железа/кг массы тела</p> <p>в однократной дозе не более 1000 мг, в/в капельно не менее 15 мин.</p>

	Железа [III] гидроксид декстран 100–200 мг × 2–3 раза в нед. в/в струйно 20 мг/кг железа в/в инфузия 4–6 часов
Витамины	Цианкобаламин (Витамин В12) 0,5 мг/мл – 1,0 мл, п/к через день
	Фолиевая кислота 2 мг/сут. внутрь