

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

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НОСОГЛОТКИ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ.

1.1 Код (ы) МКБ-10:

C 11	Злокачественное новообразование носоглотки.
C11.0	Верхней стенки носоглотки Свода носоглотки
C11.1	Задней стенки носоглотки Аденоидной ткани Глоточной миндалины
C11.2	Боковой стенки носоглотки Ямки Розенмюллера Отверстия слуховой трубы Глоточного кармана
C11.3	Передней стенки носоглотки Дна носоглотки Носоглоточной (передней) (задней) поверхности мягкого неба Заднего края носовых: <ul style="list-style-type: none">• хоан• перегородки
C11.8	Поражения носоглотки, выходящие за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C11.9	Носоглотки неуточненное Стенки носоглотки БДУ

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

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АлаТ	–	аланинаминотрансфераза
АсаТ	–	аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	–	активированное частичное тромбопластиновое время
в/в	–	внутривенно
в/м	–	внутримышечно
ВИЧ	–	вирус иммунодефицита человека

ГР	–	грей
ЕД	–	единицы
ИФА	–	иммуноферментный анализ
КТ	–	компьютерная томография
ЛТ	–	лучевая терапия
МНО	–	международное нормализованное отношение
МРТ	–	магнитно резонансная томография
ОАК	–	общий анализ крови
ОАМ	–	общий анализ мочи
п/к	–	подкожно
ПТИ	–	протромбиновый индекс
ПЭТ	–	позитронно –эмиссионная томография
РОД	–	разовая очаговая доза
ССС	–	сердечно сосудистая система
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ЭКГ	–	электрокардиограмма
ЭхоКГ	–	эхокардиография
TNM	–	Tumor Nodulus Metastasis международная классификация стадий злокачественных новообразований

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.
B	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.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+).
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.

1.7 Определение:

Рак носоглотки – злокачественная опухоль верхней части глотки, располагающаяся ниже основания черепа позади полости носа. Границей со средним отделом (ротоглоткой) является условная горизонтальная линия, проходящая по твёрдому нёбу. Верхняя стенка – основание черепа (тело основной кости, основная часть затылочной кости и пирамиды височных костей); передняя стенка – края хоан; задняя – передние поверхности I и II позвонков; боковые стенки – мышечные (сжиматели глотки); нижняя – задняя поверхность мягкого нёба.

По морфологическому строению в носоглотке чаще встречаются различные формы плоскоклеточного рака. Второй по частоте является лимфоэпителиома [1] (УД - А).

1.8 Классификация

Анатомическая классификация:

- Свода носоглотки (C11.0);
- Аденоидной ткани (C11.1);
- Глоточной миндалины (C11.1);
- Ямки Розенмюллера (C11.2);
- Отверстия слуховой трубы (C11.2);
- Глоточного кармана (C11.2);
- Дна носоглотки (C11.3);
- Носоглоточной (передней) (задней) поверхности мягкого неба (C11.3) ;
- Заднего края носовых (C11.3);
- Стенки носоглотки БДУ (C11.9).

Регионарные лимфоузлы:

В области головы и шеи различают следующие основные группы лимфатических узлов 1. Затылочные лимфатические узлы, *nodi lymphatici occipitales*, залегают в подкожной клетчатке на уровне верхней выйной линии. Число узлов колеблется от 2 до 5 – 6. Их выносящие сосуды подходят к латеральным глубоким шейным лимфатическим узлам.

2. Позадиушные лимфатические узлы, *nodi lymphatici retroauriculares*, или задние ушные лимфатические узлы, *nodi lymphatici auriculares posteriores*, - позади ушной раковины.

3. Передние ушные лимфатические узлы, *nodi lymphatici auriculares anteriores*, - впереди ушной раковины.

4. Нижние ушные лимфатические узлы – под ушной раковиной.

5. Подчелюстные лимфатические узлы, *nodi lymphatici submandibulares*, всего 6 – 10, располагаются в поднижнечелюстном треугольнике вдоль нижнего края основания нижней челюсти. Эти узлы собирают лимфу от нижних век, мягких тканей щек, носа, верхней и нижней губ, подбородка, неба, десен, зубов, тела языка, поднижнечелюстной и подъязычной слюнных желез. Выносящие лимфатические сосуды впадают в глубокие шейные лимфатические узлы.

6. Подподбородочные лимфатические узлы, *nodi lymphatici submentales*, всего 2 - 8, располагаются выше тела подъязычной кости, на передней поверхности челюстноподъязычных мышц. Подходящие к ним сосуды собирают лимфу от кожи и мышц нижней губы, подбородочной области, верхушки языка, подъязычной и поднижнечелюстной желез. Выносящие лимфатические сосуды впадают в глубокие шейные лимфатические узлы.
7. Околоушные лимфатические узлы, *nodi lymphatici parotidei*, - в толще околоушной железы; различают поверхностные и глубокие.
8. Щечные лимфатические узлы, *nodi lymphatici buccales*, - на внутренней поверхности нижней челюсти в окружности *a. maxillares*.
9. Язычные лимфатические узлы, *nodi lymphatici linguales*, - по бокам корня языка.
10. Поверхностные шейные лимфатические узлы, *nodi lymphatici cervicales superficiales*, - по ходу наружной яремной вены и позади *m. sternocleidomastoideus*.
11. Глубокие шейные лимфатические узлы, *nodi lymphatici cervicales profundi*, делятся на верхние, *nodi lymphatici cervicales profundi superiores*, залегающие по ходу магистральных сосудов от основания черепа до уровня деления общей сонной артерии, и нижние, *nodi lymphatici cervicales profundi inferiores*, располагающиеся книзу от ключицы.

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

T – первичная опухоль

T _x	недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T ₀	опухоль в носоглотке не определяется
T _{is}	прединвазивная карцинома (<i>carcinoma in situ</i>)
T1	Опухоль ограничена носоглоткой или распространяется на ротоглотку и/или полость носа без распространения в окологлоточное пространство.
T2	Опухоль с распространением на окологлоточное пространство с /без инфильтрацией в медиальные крыловидные, латеральные крыловидные и/или предпозвоночные мышцы.
T3	Опухоль проникает в костные структуры основания черепа, шейных позвонков и/или придаточных пазух носа.
T4	Опухоль с распространением в полость черепа и/или вовлечением черепно-мозговых нервов, гортаноглотки, орбиты, околоушной железы и/или инфильтрацией латеральной поверхности крыловидной мышцы.

N – регионарные лимфатические узлы

N _x	недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов
N ₀	метастазы регионарных лимфатических узлов отсутствуют
N1	Метастаз в одном ипсилатеральном лимфатическом узле, до 3 см в наибольшем измерении без экстранодального расширения.
N2	Метастаз в одном ипсилатеральном лимфатическом узле, более 3 см и не

a	более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального расширения.
N2 b	Метастаз в нескольких ипсилатеральных лимфатических узлах не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального расширения.
N2 c	Метастаз в контрлатеральных лимфатических узлах или билатерально, не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального расширения.
N3 a	Метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального расширения.
N3 b	Метастаз в одном или нескольких лимфатических узлах с клиникой экстранодального расширения*.

Примечание:

*- Вовлечение кожи или инвазия в мягкие ткани с глубокой фиксацией лимфоузла к смежным структурам, или клинические проявления поражения нервов классифицируются как клинически экстранодальное расширение.

Лимфатические узлы средней линии считаются ипсилатеральными узлами

M – отдаленные метастазы

M _x	данных для суждения о наличии отдаленных метастазов недостаточно.
M ₀	признаков отдаленных метастазов нет.
M ₁	имеются отдаленные метастазы.

Таблица 3. Группировка по стадиям:

Стадия	T	N	M
Стадия 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Стадия I	T ₁	N ₀	M ₀
Стадия II	T ₁	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₀ , N ₁	M ₀
Стадия III	T ₁ , T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₀ , N ₁ , N ₂	M ₀
Стадия IVA	T ₄	N ₀ , N ₁ , N ₂	M ₀
	любая T	N ₃	M ₀
Стадия IVB	любая T	любая N	M ₁

pTNM патогистологическая классификация:

Классификация **pT** соответствует классификации **T**.

Классификация **pN** соответствует классификации **N**.

Категории M₁ и pM₁ могут быть более уточнены в соответствии со следующими условными обозначениями:

Пораженный орган	Обозначение	Пораженный орган	Обозначение
Легкие	PUL	Костный мозг	MAR
Кости	OSS	Плевра	PLE
Печень	HEP	Брюшина	PER

Мозг	BRA	Надпочечники	ADR
Лимфоузлы	LUM	Кожа	SKI
Другие	OTN		

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 на:

- наличие опухоли на шее или в носу;
- боль в горле;
- носовые кровотечения;
- нарушения речи и дыхания;
- звон или боль в ушах;
- нарушение слуха;
- головные боли.
- увеличение лимфатических узлов в верхней трети шеи.

Физикальное обследование:

- пальпация шеи и подчелюстной области с обеих сторон;
- оро-, фаринго- и задняя и передняя риноскопии (при необходимости после оттягивания мягкого нёба).

Лабораторные исследования:

- цитологическое исследование (увеличение размеров атипических клеток вплоть до гигантских, изменение формы и количества внутриклеточных элементов, увеличение размеров ядра, его контуров, разная степень зрелости ядра и других элементов клетки, изменение количества и формы ядрышек);
- гистологическое исследование (крупные полигональные или шиповидные клетки с хорошо выраженной цитоплазмой, округлыми ядрами с четкими ядрышками, с наличием митозов, клетки располагаются в виде ячеек и тяжей с или без образования кератина, наличие опухолевых эмболов в сосудах, выраженность лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации, митотическая активность опухолевых клеток.

Инструментальные исследования:

- Эндоскопия носоглотки: определяется опухолевое образование расположенное в пределах носоглотки, возможно распространение в полость носа.
- Рентгенологическое исследование органов грудной клетки : для оценки степени распространенности основного процесса. Возможно как диссеминированное так и солидное распространение.
- УЗИ шеи: возможно наличие гипоехогенных образований чаще в в/трети шеи с ипсилатеральной, контрлатеральной стороны или с обеих сторон.

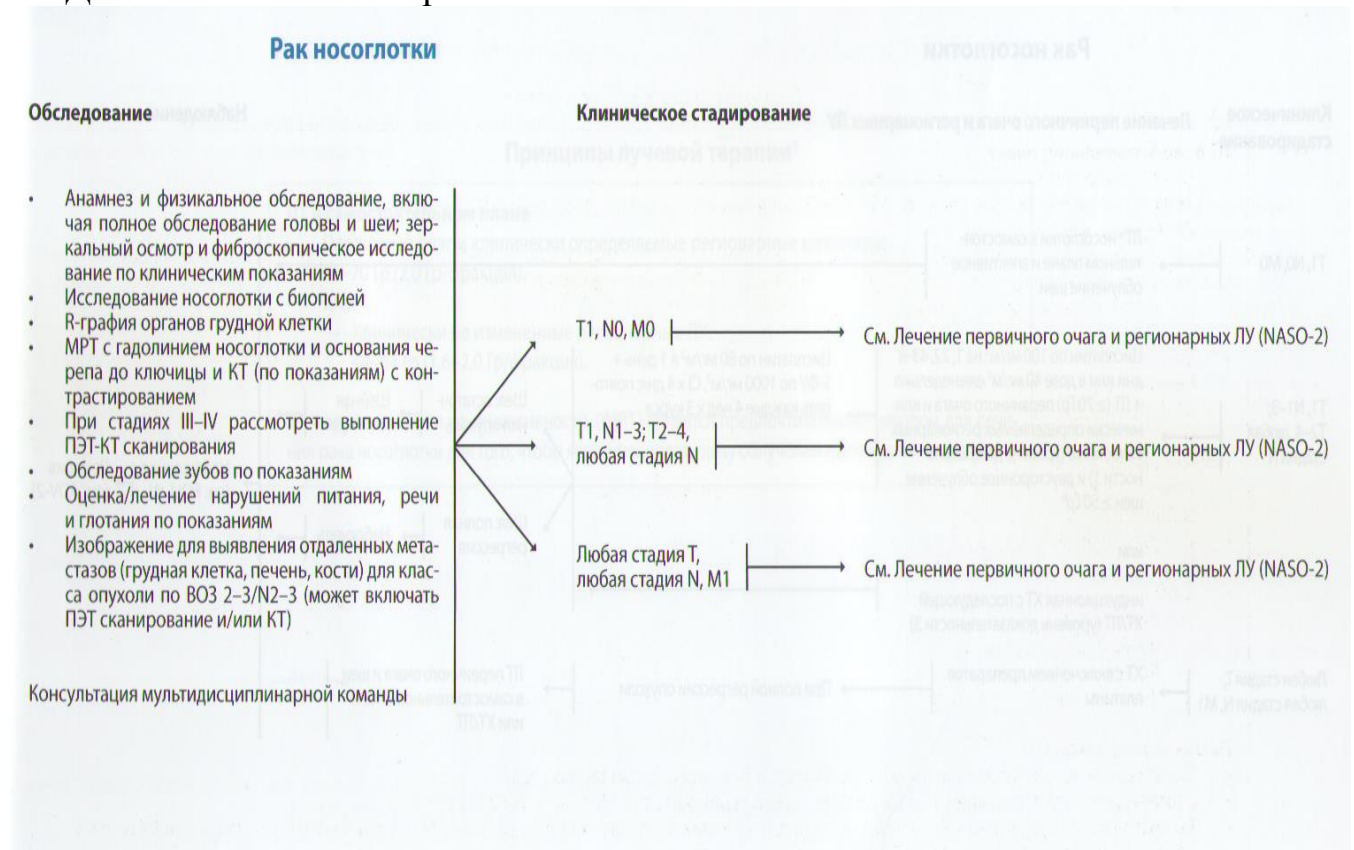
- КТ - носоглотки, черепа, придаточных пазух носа при больших опухолях: определяется дополнительное образование располагающееся в носоглотке или распространяющееся на верхние отделы ротоглотки, носовую ямку, распространяющееся на придаточные пазухи носа с/без деструкцией костной ткани.

- МРТ (по показаниям): определяется дополнительное образование располагающееся в носоглотке или распространяющееся на верхние отделы ротоглотки, носовую ямку, распространяющееся на придаточные пазухи носа

- ПЭТ-КТ (по показаниям).

NB! Показания для консультации: при наличии вышеперечисленных жалоб, анамнеза, клинико-инструментальных исследований, необходима консультация онколога.

2.1 Диагностический алгоритм:



2.2 Дифференциальная диагностика

Нозологическая форма	<u>Клинические проявления</u>
Юношеская ангиофиброма	Чаще развивается у мальчиков в период полового созревания. Затрудненное дыхание, носовые кровотечения, сухость в горле, плохой сон, ослабление памяти. Поверхность гладкая, шаровидной формы, ярко-красная с синюшным оттенком, кровоточащая при дотрагивании.
Папиллома носоглотки	Наблюдаются преимущественно у пожилых людей. Локализуются чаще на задней поверхности мягкого неба.

3. Тактика лечения на амбулаторном уровне: нет.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- наличие верифицированной опухоли гортани;
- проведение специализированного лечения в форме стационарной и стационарозамещающей медицинской помощи

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- кровотечение из опухоли;
- выраженный болевой синдром.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ

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 (гелическое “helical”) 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.

ВВ! 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).

5.2 Медикаментозное лечение

Полихимиотерапия:

При проведении как неoadьювантной, так и адьювантной полихимиотерапии при раке носоглотки возможно применение следующих схем и комбинаций химиопрепаратов:

Схемы и комбинации химиопрепаратов

1 PF

цисплатин 100 мг/м² в/в 1 день
фторурацил 1000 мг/м² в/в 1-4 дни
повторный курс через 3 недели

2. CpF

карбоплатин 300 мг/м² 1 день
фторурацил 1000 мг/м² 1-4 дни
повторный курс через 3 недели

3. TP

доцетаксел 75 мг/м² 1 день
цисплатин 75 мг/м² 1 день
повторный курс через 3 недели

4. TF

доцетаксел 75 мг/м² 1 день

фторурацил 750 мг/м² 1-5 дни
повторный курс через 3 недели

5. MRF

метотрексат 20 мг/м² 2,8 день
фторурацил 375 мг/м² 2,3 день
цисплатин 100 мг/м² 4 день
повторный курс через 3 недели

6. CpP

карбоплатин 300 мг/м² в/в 1 день
цисплатин 100 мг/м² 3 день
повторный курс через 3 недели

7. CAP (a)

цисплатин 100 мг/м² в/в 1 день
циклофосфан 400-500 мг/м² в/в 1 день
доксорубин 40-50 мг/м² в/в 1 день
повторный курс через 3 недели

8. TRF

доцетаксел 75 мг/м² 1 день
цисплатин 100 мг/м² 1 день
фторурацил 1000 мг/м² 1-4 день

9. PVF

фторурацил 1000 мг/м² 1-4 дни
блеомицин 15 мг 1-3 дни
цисплатин 120 мг 4 день
повторный курс через 3 недели

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 на основе препаратов платины;
- монотерапия рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи при неэффективности предшествующей химиотерапии.

Цетуксимаб вводят 1 раз в неделю в начальной дозе 400мг/м² (первая инфузия) в виде 120-минутной инфузии и далее в дозе 250 мг/м² 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 реакций на введение Цетуксимаба терапию можно возобновить с применением препарата в редуцированных дозах (200 мг/м² после второго возникновения реакции и 150 мг/м²-после третьего).

Сопроводительная терапия при проведении химиотерапевтического лечения. (см. приложение №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;
Теофиллин 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.

Антиэметическая терапия

Представлена в разделе 5.3.6.

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

Представлена в разделе 5.3.6.

Антигистаминная терапия

Дифенгидрамин 1 мл – 10 мг, 10 мг в/м 1 – 2 раза в день;

Хлоропирамин 25 мг, по 25 мг per os 3 – 4 раза в день;

Спазмолитическая терапия

Дроверин 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;

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:

- при полной регрессии первичного очага и недостаточной резорбции регионарных метастазов после проведенной химиолучевой терапии или при резектабельности регионарных метастазов, хирургическое лечение (операция ФФиШК в полном объеме или операция Крайля по показаниям);
- при рецидиве или остаточной опухоли в носоглотке показано хирургическое лечение.

5.5. Дальнейшее ведение:

Диспансерное наблюдение за излеченными больными:

в течение первого года после завершения лечения – 1 раз каждые 3 месяца;

в течение второго года после завершения лечения – 1 раз каждые 6 месяцев;

с третьего года после завершения лечения – 1 раз в год в течение 3 лет.

Методы обследования:

- локальный контроль – при каждом обследовании;
- пальпация регионарных лимфатических узлов – при каждом обследовании;
- в объем контрольного обследования входят: УЗИ лимфоузлов шеи, КТ носоглотки и основания черепа;
- рентгенографическое исследование органов грудной клетки – один раз в год;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости – один раз в 6 месяцев (при первично-распространенных и метастатических опухолях).

6. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

Оценка эффективности лечения проводится на основании следующих методов исследования:

- пальпация подчелюстной области, дна полости рта и шеи;
- задняя и передняя риноскопия;
- УЗИ шеи;

- КТ – носоглотки.

Эффект от проведенного лечения оценивается по критериям ВОЗ:

- **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. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

7.1 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.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты:

- 1) Савхатов Д.Х - доктор медицинских наук, доцент кафедры «Онкология» КазНМУ им. Асфендиярова.

2) Есентаева С.Е - доктор медицинских наук, заведующий курсом онкологии, маммологии КРМУ.

7.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

- 1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: head and neck. Available at Accessed March 2011;
- 2) 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;
- 3) Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al (eds). AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition Springer-Verlag: New York 2002;
- 4) 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;
- 5) Медицинские клинические рекомендации Европейского общества медицинских онкологов (ESMO. Москва 2006г);
- 6) Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, et al. Development of a new head and neck cancerspecific comorbidity index. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:1172-1179;
- 7) А.И. Пачес. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство. Пятое издание. Москва, 2013г. 244- 274стр;
- 8) American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. Edge S.B., Byrd D.R., Carducci M.A. et al., eds. New York: Springer; 2009;
- 9) Murphy B.A Carcinoma of the head and neck. In: Handbook of cancer chemotherapy. Skeel R.T., Khleif S.N.(eds). 8 th Edition. Lippincott Williams & Wilkins.2011: 69-63;
- 10) Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под редакцией Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. 4-е издание, расширенное и дополненное. Практическая медицина. Москва 2015г.;
- 11) Forastiere A.A.,Goepfert H., Maor M. et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ prezervationin advanced laryngeal cancer. N Engl J Med.2003; 349:2091-2098;
- 12) Posner M.R., Hershor D.M., Blajman C.R. et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med. 2007; 357 (17): 1705-1715;
- 13) Blanchard P., Bourhis J., Lacas B. et al. Taxan-Fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. J Clin Oncol. 2013; 31(23): 2854-2860;
- 14) Vermorken J.B., Mesia., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008; 359 (11): 1116-1127;

- 15) Forastiere A.A., Goepferi H., Maor M. et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2091-2098;
- 16) Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(6): 567-578;

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
- 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
- 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 химио- терапии (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)	<p>Цисплатин Мехлорэтамин Стрептозоцин Циклофосфан ≥ 1500 мг / м² Кармустин (BCNU) Дакарбазин</p> <p>Схема «АС»: • эпирубицин 100 мг / м² или • доксорубицин 60 мг / м² + – циклофосфамид 600 мг / м².</p> <p>2) Режимы на основе карбоплатина</p>	Гексаметилмеламин Прокарбазин
Умеренный (рвота у 30–90 % больных)	Оксалиплатин Цитарабин > 1 г / м ² Карбоплатин Ифосфамид Циклофосфамид < 1500 мг / м ² Доксорубицин Даунорубицин Эпирубицин Идарубицин Иринотекан Азацидин Бендамустиин Клофарабин Алемтузумаб Трабектидин Ромидеписин	Циклофосфамид Темозоломид Винорельбин Иматиниб Кризотиниб Церитиниб Босутиниб

	Тиотепа	
Низкий (рвота у 10–30 %)	(Nab-) Паклитаксел Доцетаксел Митоксантрон Доксорубицин липосомальный Иксабепилон Топотекан Этопозид Пеметрексед Метотрексат Митомицин Гемцитабин Цитарабин ≤ 1000 мг / м ² 5-фторурацил Винфлунин Темсиролимус Бортезомиб Цетуксимаб Трастузумаб(-эмтанзин) Панитумумаб Катумаксумаб Пертузумаб Афлиберцепт Ипилимумаб	Капецитабин Тегафур Флюдарабин Этопозид Сунитиниб Эверолимус Лапатиниб Леналидомид Талидомид Афатиниб Дабрафениб Дазатиниб Ибрутиниб Олапариб Нилотиниб Пвзопаниб Регорафениб Вандетаниб Вариностаб
Минимальный (< 10 % больных)	Блеомицин Бусульфан 2- хлордеоксиаденозин Флюдарабин Винбластин Винкристин Винорельбин Бевацизумаб Офатумумаб Ниволумаб Пембролизумаб Пискантрон	Хлорамбуцил Гидроксиуреа L-фенилаланин мустард 6-тиогуанин Метотрексат Гефитиниб Эрлотиниб Сорафениб Мелфалан Вемурафениб Помалидомид Руксолитиниб

	Пралатрексат	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 NK₁ :

- 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-НТ3) + 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

МСП - метоклопромид

Ключевые обновления в рекомендациях по контролю ТРВХ, NCCN 2017:

Карбоплатин категоризируется как высокоэметогенный препарат при введении с площадью под кривой (ППК) ≥ 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.

Группы эметогенного риска	Антиэметики
Высокий (не АС)	5-НТЗ + DEX* + NK 1+Olanzapine*
Высокий (АС)	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 антагонистов 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. Рекомендуются 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. Рекомендуются дозы антагонистов NK1 рецепторов.

Антагонисты NK1 Рецепторов		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* фосапрепитант <i>отсроченная рвота</i>	и	Апрепитант 80мг внутрь однократно в течении 2-х дней 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.

Колониестимулирующая 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.

МНН	Группа КСФ	Режим введения
Филграстим	Рекомбинантный человеческий негликолизированный Г-КСФ	5 мкг/кг массы тела 1 раз/сут. п/к или в/в ежедневно через 24–72 часа после 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
Липэпфилграстим	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 ² 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
➤ при режимах ХТ с высоким	➤ Вероятность возникновения

<p>риском ФН ($\geq 20\%$);</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ в других ситуациях, ассоциирующихся с высоким риском ФН: ➤ – небольшой резерв костного мозга (АЧН $< 1,5 \times 10^9$ /л), например, при облучении более 20% костного мозга; ➤ – ВИЧ-инфекция; ➤ – пациенты в возрасте ≥ 65 лет, получающие ХТ с целью излечения; ➤ – для обеспечения оптимальной интенсивности лечения в тех случаях, когда редукция доз цитостатиков может негативно влиять на сроки жизни. 	<p>жизнеугрожающей инфекции во время следующего курса ХТ;</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ невозможность изменить протокол лечения (редукция доз цитостатиков ниже порогового уровня или увеличение интервала между курсами ХТ); ➤ нейтропения, не позволяющая начать ХТ; ➤ модификация режима лечения (интервал, дозы) может привести к уменьшению эффективности (частоты эффектов, времени без прогрессирования и общей выживаемости). ➤ 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.
--	---

!!! Первичная профилактика Г-КСФ не показана во время ХЛТ на область грудной клетки, так как увеличивает частоту миелосупрессии и риск осложнений и смерти.

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