

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

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПОЛОСТИ РТА

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код (ы) МКБ-10:

C02	Злокачественные новообразования других и неуточненных частей языка;
C02.0	Спинки языка
C02.1	Боковой поверхности языка
C02.2	Нижней поверхности языка
C02.3	Передних 2/3 языка неуточненной части
C02.4	Язычной миндалины
C02.8	Поражение языка, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C03	Злокачественное новообразование десны
C03.0	Злокачественные новообразования слизистой альвеолярного отростка верхней челюсти;
C03.1	Злокачественные новообразования слизистой альвеолярного отростка нижней челюсти;
C 04	Злокачественные новообразования дна полости рта ;
C04.0	Передней части дна полости рта Передней части до контактного пункта клык премоляр
C04.1	Боковой части дна полости рта
C04.8	Поражение дна полости рта, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C04.9	Дна полости рта, неуточненное
C05	Злокачественное новообразование неба
C05.0	Твердого неба
C05.1	Мягкого неба
C05.2	Язычка
C05.8	Поражения неба, выходящие за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C05.9	Неба неуточненное
C06	Злокачественное новообразование других и неуточненных отделов рта
C06.0	Слизистой оболочки щеки
C06.1	Преддверия рта

C06.2	Ретромолярной области
C06.8	Поражение рта, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C06.9	Рта неуточненное

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

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

ВИЧ	–	вирус иммунодефицита человека
Гр	–	Грей;
КТ	–	компьютерно – томографическое исследование;
ЛД	–	лимфодиссекция;
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;

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 полости рта – злокачественная опухоль эпителиального генеза, поражающая органы входящие в полость ограниченной от слизистой губ до передних небных дужек. Рак органов полости рта развивается у мужчин в 5-7 раз чаще, в возрасте 60-70 лет. чаще развивается в переднем отделе дна полости рта и составляет 20% всех видов плоскоклеточного рака полости рта. 3% приходится на аденокарциномы малых слюнных желез. Среди клинико-анатомических форм преобладает язвенная. [1- 3]

Рак языка – занимает 1 место среди злокачественных опухолей полости рта. Чаще развивается в средней трети боковой поверхности(62-70%) случаев. И в корне языка. Значительно реже на нижней поверхности языка, редко- на дорсальной поверхности и кончике языка. [1-3]

Рак слизистой оболочки щеки –типичной локализацией служат углы рта, линия смыкания зубов, а фоновым процессом- лейкоплакия. Часто вовлекается слизистая оболочка альвеолярной части нижней челюсти, реже-альвеолярный отросток верхней челюсти или обеих челюстей, ретромалиарная область. [1-3]

Рак слизистой оболочки твердого неба- плоскоклеточный рак в области неба встречается редко, в большинстве случаев здесь развиваются злокачественные опухоли из малых слюнных желез(аденокистозный рак, аденокарцинома, мукоэпидермоидный рак). [1-3]

Рак слизистой альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярного отростка нижней челюсти- почти всегда имеют строение плоскоклеточного рака, примерно с одинаковой частотой встречаются в области верхней и нижней челюстей. Фактором развития рака чаще является травма съемным протезом и лейкоплакия. Регионарное метастазирование наблюдается примерно у 30% больных. [1-3] (УД - А).

1.8 Классификация [2] (УД - А):

Анатомическая классификация:

- язык;
- десна;
- дно полости рта;
- неба.

Регионарные лимфоузлы:

1. 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].**

T – первичная опухоль

T_x	недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
T₀	первичная опухоль не определяется;
T_{is}	преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).
T₁	опухоль до 2 см в наибольшем измерении или 5 мм или менее глубина инвазии ¹
T₂	опухоль до 2 см в наибольшем измерении и глубиной инвазии от 5 мм до 10 мм, или опухоль более 2 см (но не более 4 см) в наибольшем измерении и глубиной инвазии не более 10 мм.

T₃	опухоль более 4 см в наибольшем измерении или глубиной инвазии более 10 мм.
T_{4a}	опухоль прорастает кортикальную пластинку нижней челюсти или гайморову пазуху или кожу лица.
T_{4b}	опухоль прорастает в жевательную область, в пластинку крыловидной кости, основание черепа, или окутывает внутреннюю сонную артерию.

Примечания. 1. Поверхностной эрозии кости /зубной впадины первичной опухолью десны недостаточно для обозначения процесса как T4.

N_x	Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;
N₀	Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
N₁	метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см и менее в наибольшем измерении без распространения за пределы л/узла.
N₂	Метастазы можно описать как:
N_{2a}	метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения от 3 см до 6 см в наибольшем измерении, и без распространения за пределы л/узла.
N_{2b}	метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения не более 6 см в наибольшем измерении и без распространения за пределы л/узла.
N_{2c}	метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны не более 6 см в наибольшем измерении и без распространения за пределы л/узла.
N_{3a}	метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении и без распространения за пределы л/узла.
N_{3b}	единичные или множественные метастазы в лимфатических узлах с клиническими проявлениями распространения за пределы л/узла*.
	Примечание: Вовлечение кожи или прорастание в мягкие ткани с глубокой фиксацией л/узла(несмещаемость), относительно мышц шеи или других анатомических структур нужно классифицировать как распространение метастаза за пределы л/узла. Узлы по средней линии шеи считаются л/узлами на стороне поражения.

M – отдаленные метастазы

M_x	недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;
M₀	нет признаков отдаленных метастазов;
M₁	имеются отдаленные метастазы.

Категории M₁ и rM₁ 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		

Таблица 3. Группировка по стадиям:

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
Стадия IVa	T4a T1, T2, T3, T4a	N0, N1 N2	M0 V0
Стадия IVb	Любая T T4b	N3 Любая N	M0 M0
Стадия IVc	Любая T	Любая N	M1

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

pT – первичная опухоль

Для патогистологической классификации требуется исследование первичной карциномы при отсутствии макроскопической опухоли по краям резекции.

Случай можно классифицировать как pT, если по краю имеется только микроскопическая опухоль.

Категории pT соответствуют категориям T.

Примечание. При классификации pT размер опухоли есть величина инвазивного компонента. Если имеется большой компонент in situ (например, 4 см) и малый инвазивный компонент (например, 0,5 см), опухоль классифицируется как pT1_a.

pN – регионарные лимфатические узлы

Гистологическое исследование селективной шейной диссекции в стандартной ситуации должно включать не менее 10 лимфатических узлов, радикальной или модифицированной шейной диссекции не менее 15 лимфатических узлов.

pTNM патогистологическая классификация

pN_x	Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;
pN₀	Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
pN₁	метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см и менее в наибольшем измерении без распространения за пределы л/узла.
pN₂	Метастазы можно описать как:
pN_{2a}	метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения от 3 см до 6 см в наибольшем измерении, и без распространения за пределы л/узла.
pN_{2b}	метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения не более 6 см в наибольшем измерении и без распространения за пределы л/узла.
pN_{2c}	метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны не более 6 см в наибольшем измерении и без распространения за

	пределы л/узла.
pN₃ a	метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении и без распространения за пределы л/узла.
pN₃ b	единичные или множественные метастазы в лимфатических узлах с клиническими проявлениями распространения за пределы л/узла*.

Категории pM соответствуют категориям M.

Гистопатологическая дифференцировка.

Степень злокачественности (G) карцином:	
G _x	степень дифференцировки не может быть установлена;
G ₁	высокая степень дифференцировки;
G ₂	умеренная степень дифференцировки;
G ₃	низкая степень дифференцировки;
G ₄	недифференцированная карцинома.

Классификация R:

Наличие или отсутствие остаточной опухоли после лечения обозначается символом R. Определения R-классификации применимы ко всем локализациям опухолей головы и шеи. Эти определения следующие:

R_x	наличие остаточной опухоли не определяется.
R₀	остаточной опухоли нет.
R₁	микроскопическая остаточная опухоль.
R₂	макроскопическая остаточная опухоль.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Диагностические критерии постановки диагноза:

Жалобы:

- наличие опухолевого образования или язвы в полости рта длительно не заживающей;
 - болей в полости рта при приеме пищи, разговоре;
- наличие опухолевого образования или язвы возможно с некротическим налетом в полости рта длительно не заживающей, не поддающейся консервативному лечению, болей в полости рта при приеме пищи, разговоре, неприятный запах изо рта;
- возможно наличие узлов на шее и в подчелюстной области.

Физикальные обследования:

- орофарингоскопия;
- визуальная оценка функции мимической мускулатуры, конфигурации лица;
- симметричность лица;
- открывание полости рта;
- пальпаторное обследование опухоли (консистенция и болезненность опухоли, ее размеры и смещаемость, четкость границ, характер поверхности, отношения к окружающим тканям (коже, слизистой оболочке)
- пальпаторное обследование лимфатических узлов шеи с обеих сторон (наличие увеличенных лимфоузлов шейных, подчелюстных, надключичных, подключичных)

областей, при клинически не определяемых метастазах в лимфатические узлы —УЗИ шеи)

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:

- УЗИ шейных, подчелюстных, над-, подключичных лимфоузлов (наличие увеличенных лимфоузлов, структура, эхогенность, размеры);
- УЗИ полости рта (структура, эхогенность, размеры);
- КТ и/или МРТ от основания черепа до ключицы; (определяют топику опухоли, ее взаимоотношение с окружающими структурами, ее локализацию и распространенность, необходимо оценить возможность позадичелюстную ямку, основание черепа, взаимоотношение опухоли и сосудов у основания черепа);
- тонкоигольная аспирационная биопсия 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).
- интраоперационная диагностика включает: прицельную пункционную биопсию, изготовление мазков-отпечатков с опухоли и срочное гистологическое исследование удаленной ткани.

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

Сбор жалоб и анамнеза
Физикальный осмотр (осмотр и пальпация лимфатических узлов шеи)

Инструментальные исследования

Лабораторные исследования

УЗИ шейных, подчелюстных, надключичных,
подключичных лимфоузлов

КТ и/или МРТ от основания черепа
до ключицы; (определяют топоику опухоли,
ее взаимоотношение с окружающими с
окружающими структурами, ее локализацию и
распространенность, необходимо оценить
возможность позадичелюстную ямку, основание
черепа, взаимоотношение опухоли и сосудов у
основания черепа);



Пункционная биопсия образования

→ Цитологическое исследование

Открытая биопсия опухолевого
образования

→ Гистологическое исследование



Дополнительные инструментальные исследования
(КТ, МРТ, УЗИ, ЭхоКГ, УДЗГ, ПЭТ, Рентген)

2.2 Дифференциальный диагноз:

Таблица 6. Дифференциальная диагностика

Нозологическая форма	Клинические проявления
Лейкоплакия (верукозная, эрозивные формы)	Белесеватые бляшки, бородавчатые разрастания до 3-4см, одиночные или множественные эрозии без выраженной инфильтрации окружающих тканей
Папиллома, папилломатоз	Экзофитное образование на ножке или широком основании без инфильтрации прилежащих тканей
Хроническая язва	Язва разной формы и величины с гладким или бугристым дном без выраженной инфильтрации прилежащих тканей
Красный плоский лишай	Папулы беловато-серого цвета, которые сливаясь создают кружевной рисунок. В центре эрозии, язвы без выраженной инфильтрации
Очаговая красная волчанка	Серовато-белые бляшки округлой формы, слегка возвышающиеся над слизистой или эрозии без выраженной инфильтрации прилежащих тканей
Туберкулезная язва	Плоская язва с тонкими, подрытыми краями.
Сифилитическая язва	При первичном -язва округлой формы с ровным дном, иногда покрыта серовато-желтым налетом с проподнятыми краями и плотной инфильтрацией подлежащих тканей. При вторичном- пятна, папулы, бляшки. При третичном- плотный безболезненный инфильтрат.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

3.4. 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).

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

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

Наличие у больного морфологически верифицированного ЗНО полости рта, подлежащего специализированному лечению.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- кровотечение из опухоли;
- выраженный болевой синдром.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

Общие принципы лечения:

Обычно лечение рака языка заключается в оперативном вмешательстве в показанном объеме, послеоперационной лучевой терапии (дистанционная, 3D-конформное облучение, Модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT), (44-64Гр), включающей первичный очаг и зоны регионарного метастазирования либо предоперационной лучевой терапии(66-74Гр) при отказе от операции или наличие тяжелой сопутствующей патологии. Лучевая терапия (дистанционная, 3D-конформное облучение, Модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT), в СОД 66-74 Гр в качестве единственного метода лечения проводится при небольших поверхностных опухолях, соответствующих T1–2. При больших инфильтративно растущих раках (T3–4) используется комбинированное лечение (операция, лучевая или конкурентная химиолучевая терапия). В отношении опухолей, врастающих в ткани дна полости рта или в нижнюю челюсть, требуется проведение сложного хирургического вмешательства, включающего частичное удаление языка, резекцию тканей дна полости рта и частичную резекцию нижней челюсти. После таких операций многие больные нуждаются в замещении удаленных тканей. При наличии пальпируемых шейных метастазов после лучевой терапии, необходима шейная лимфодиссекция в полном объеме. Частота излеченности после лучевой терапии или хирургического вмешательства примерно одинакова для опухолей в стадии T1 (80%) и T2 (60%), а при

T3–4 после комбинированного и комплексного лечения она составляет 15–35%. Наличие метастазов в лимфатических узлах уменьшает показатель выживаемости на 50%.

Опухоли в стадии T1 удаляются хирургически. При противопоказаниях к хирургическому вмешательству, больные могут быть подвергнуты лучевой терапии (дистанционная, 3D-конформное облучение, Модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT),) в СОД 66-74 Гр за 6–7 недель с равным терапевтическим эффектом. Если опухоль примыкает к нижней челюсти, следует проводить маргинальную резекцию нижней челюсти. В других случаях необходима сегментарная резекция. После операции обязательна дистанционная лучевая терапия, 3D-конформное облучение, модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT), RapidArc® в СОД 44-64 Гр. **Желательно интервал между операцией и лучевой терапией не должен превышать 6 недель.** При распространенном опухолевом процессе проводится комбинированное лечение, включающее хирургическое вмешательство и послеоперационную лучевую терапию либо конкурентную химиолучевую терапию или лучевое воздействие. При проведении операции может потребоваться резекция нижней челюсти, частичное удаление языка, шейная диссекция и пластическое замещение дефекта. Зоны регионарного метастазирования подвергаются лучевому воздействию в СОД 66-74 Гр, а при остаточных метастазах необходимо выполнение шейной диссекции в показанном объеме(радикальная). В целом, при такой распространенности опухолевого процесса излеченность достигается у 40% пациентов; 5-летняя выживаемость при T1 составляет 85%, при T2 – 75%, при T3 – 60% и при T4 – 30%. К показателям неблагоприятного прогноза следует отнести прорастание опухоли в язык, нижнюю челюсть, мышцы дна полости рта, положительные края, метастазы в лимфоузлы IV-V зон поверхности тела языка двусторонние и контрлатеральные метастазы наблюдаются редко.

Лечение рака полости рта в зависимости от стадии заболевания

I–II стадии (T1–2 N0 M0). Первым этапом производится хирургическое вмешательство. При II стадии проводится послеоперационный курс лучевой терапии СОД-44-64 Гр. Может использоваться дистанционная, 3D-конформное облучение, Модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT), RapidArc®.

При противопоказаниях и отказе к оперативному лечению проводится дистанционная, брахи- или сочетанная лучевая терапия, 3D-конформное облучение, Модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT), RapidArc®.

в СОД 66-74Гр, включающая подчелюстную зону регионарного метастазирования. **При недостаточной эффективности лучевого лечения возможно проведения спасительных операций.**

III–IVA стадии (T1–2 N1–3 M0). III–IVA стадии (T1–2 N1–3 M0). Лечение комбинированное. хирургическое лечение (выполняется резекция языка, или резекция мягких тканей полости рта с радикальной шейной диссекцией)с послеоперационным курсом лучевой терапии до СОД-44-64Гр (дистанционная, брахи- или сочетанная лучевая терапия 3D-конформное облучение, модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT), RapidArc®) включающая зону регионарного метастазирования высокого риска(зоны I от V).

III–IVB стадии (T3–4 N1–3 M0). Лечение комплексное: широкое иссечение опухоли, при необходимости с элементами реконструктивно-пластической хирургии,

радикальная шейная лимфодиссекция, лучевая или брахитерапия, 3D-конформное облучение, модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT), RapidArc®
Обязательное облучение зоны регионарного метастазирования шеи и подчелюстной области в СОД 44-64 Гр с обеих сторон (дистанционная, 3D-конформное облучение, модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT), RapidArc®).

Конкурентная химиолучевая терапия.

IVC стадия (T1 – 4 N1-3 M1) – паллиативная химиолучевая терапия в ООД

Наличие неблагоприятных признаков при гистологическом заключении

К неблагоприятным признакам относятся, положительные края резекции, распространение за пределы лимфатического узла, периневральная инвазия, сосудистая эмболия, метастазы в IV или V зоны шеи. При неблагоприятных признаках, рекомендовано проведение химиолучевой терапии с цисплатином 100мг/м² раз в три недели (1, 22, 43 дни), три введения. Также может быть рассмотрено проведение химиолучевой терапии цетуксимабом еженедельно.

При положительных краях резекции возможно также рассмотреть повторную резекцию опухоли с последующей лучевой терапией. С этой целью важна маркировка краев резекции (пример - медальный, латеральный, передний и задний край).

Локальные и регионарные рецидивы без отдаленных метастазов

- Оперативное лечение при операбельном рецидиве, желательно
- Паллиативная (химио, таргетная, ре-облучение, лучевая) или симптоматическая терапия

5.2. 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

Виды лучевой терапии:

- дистанционная лучевая терапия;
- 3D-конформное облучение;
- модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT);
- 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.

Показания к лучевой терапии:

- низкодифференцированные опухоли с распространенностью T1- T3;
- при лечении нерезектабельных опухолей;
- отказа пациента от операции;
- наличие резидуальной опухоли;
- периневральная или перилимфатическая инвазия;
- экстракапсулярное распространение опухоли;
- метастазы в железе или регионарных лимфатических узлах;
- рецидив опухоли.

Противопоказания к лучевой терапии:

Абсолютные противопоказания:

- психическая неадекватность больного;
- лучевая болезнь;
- гипертермия > 38 градусов;
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше

Относительные противопоказания:

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

Модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT), **RapidArc®** в СОД 66-74 Гр за 6–7 недель с равным терапевтическим эффектом. Если опухоль примыкает к нижней челюсти, следует проводить маргинальную резекцию нижней челюсти. В других случаях необходима сегментарная резекция. После операции обязательна дистанционная лучевая терапия, 3D-конформное облучение, модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT), **RapidArc®** в СОД 44-64 Гр. Зоны регионарного метастазирования подвергаются лучевому воздействию в СОД 66-74 Гр, а при

остаточных метастазах необходимо выполнение шейной диссекции в показанном объеме(радикальная).

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:

Химиотерапия – это медикаментозное лечение злокачественных раковых опухолей, направленное на уничтожение или замедление роста раковых клеток с помощью специальных препаратов, цитостатиков. Лечение рака химиотерапией происходит систематически по определенной схеме, которая подбирается индивидуально. Как правило, схемы химиотерапии опухолей состоят из нескольких курсов приема определенных комбинаций препаратов с паузами между приемами, для восстановления поврежденных тканей организма.

Существует несколько видов химиотерапии, которые отличаются по цели назначения:

- неoadъювантная 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.
- адъювантная 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 слюнных желез;
- при лечении нерезектабельных опухолей;
- метастазы в железе или регионарных лимфатических узлах;
- рецидив опухоли;
- удовлетворительная картина крови у пациента: нормальные показатели гемоглобина и гемокрита, абсолютное число гранулоцитов – более 200, тромбоцитов – более 100 000;
- 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.

Относительные противопоказания:

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

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). 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]. Преимущество индукционных курсов при раке полости рта недостаточно изучено, в большинстве случаев предпочтительнее выполнение химиолучевой терапии с цисплатином при отказе или невозможности выполнения операции.

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.

Таблица № 2. Активность препаратов в монорежиме при рецидивном/метастатическом плоскоклеточном раке головы и шеи (модифицировано по В.А. (Murphy) [5].

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

При проведении как неадьювантной, так и адьювантной полихимиотерапии при раке слюнных желез возможно применение следующих схем и комбинаций химиопрепаратов:

Схемы и комбинации химиопрепаратов:

- доксорубин 60 мг/м² в/в 1 день
 - цисплатин 100 мг/м² в/в 1 день;
- повторный курс через 3 недели.
- дакарбазин 200 мг/м² в/в 1- 3-й дни;
 - эпирубин 25 мг/м² в/в 1- 3-й дни;
 - фторурацил 250 мг/м² в/в 1- 3-й дни;
- повторный курс через 3 недели.
- доксорубин 60 мг/м² в/в 1 день;
 - блеомицин 15 мг/м² в/в с 1 по 5 дни;
 - винкристин 1,4 мг/м² в/в 1 день;
- повторный курс через 3 недели.
- винкристин 1,4 мг/м² в/в 1 день;
 - доксорубин 60 мг/м² в/в 1 день;
 - циклофосфан 1000 мг/м² в/в 1 день;
- повторный курс через 3 недели.

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 неoadьювантной, так и адьювантной полихимиотерапии при раке головы и шеи возможно применение следующих схем и комбинации химиопрепаратов.

Данные схемы ПХТ обладают наиболее высокой доказательной базой и предпочтительны перед остальными. Преимущество индукционных курсов ПХТ при раке полости рта не достаточно изучено.

PF

- Цисплатин 75-100мг/м² в/в, 1-й день;
 - 5 Фторурацил 1000мг/м² 24-часовой в/в инфузией (96 часовая непрерывная инфузия) 1-4 –й дни;
- повторение курса каждые 21 день.

PF

- Цисплатин 75-100мг/м² в/в, 1-й день;
 - 5 Фторурацил 1000мг/м² 24-часовой в/в инфузией (120 часовая непрерывная инфузия) 1-5 –й дни;
- повторение курса каждые 21 день.

TRF

- Доцетаксел 75 мг/м², в/в, 1-й день;
- Цисплатин 75-100мг/м², в/в, 1-й день;
- 5 Фторурацил 1000мг/м² 24-часовой внутривенной инфузией (96-часовая непрерывная инфузия) 1-4-й дни;
- повторение курсов каждые 21 день.

При необходимости на фоне первичной профилактики колониестимулирующими факторами.

Ниже приведенные схемы ПХТ могут быть использованы в случаях когда вышеописанные схемы не могут быть применены по каким либо причинам.

- Цетуксимаб 400мг/м² в/в (инфузия в течение 2 ч), 1-й день 1-го курса, Цетуксимаб 250 мг/м², в/в (инфузия в течение 1 ч), 8,15-й дни и 1,8 и 15-й дни последующих курсов;
- Цисплатин 75-100мг/м², в/в, 1-й день;
- 5-фторурацил 1000 мг/м² 24-часовой внутривенной инфузией (96-часовая непрерывная инфузия) 1-4-й дни;

повторение курсов каждые 21 день в зависимости от восстановления гематологических показателей.

СрF

- Карбоплатин (AUC 5,0-6,0) в/в, 1-й день;
- 5 Фторурацил 1000мг/м² 24-часовой в/в инфузией (96-часовая непрерывная инфузия) 1-4-й дни;

повторение курса каждые 21 день.

- Цисплатин 75мг/м² в/в 1-й день;
- Капецитабин 1000мг/м² перорально дважды в день, 1-14-й дни;

повторение курсов каждые 21 день.

- Паклитаксел 175мг/м², в/в, 1-й день;
- Цисплатин 75мг/м², в/в, 2-й день;

повторение курсов каждые 21 день.

- Паклитаксел 175мг/м², в/в, 1-й день;
- Карбоплатин (AUC 6,0), в/в, 1-й день;

повторение курсов каждые 21 день.

ТР

- Доцетаксел 75мг/м², в/в, 1-й день;

Цисплатин-75мг/м², в/в, 1-й день;

повторение курсов каждые 21 день.

- Паклитаксел 175 мг/м², в/в, 1-й день 3-х часовая инфузия;
- Цисплатин 75мг/м², в/в, 2-й день;
- 5 Фторурацил 500мг/м² 24-часовой внутривенной инфузией (120-часовая непрерывная инфузия) 1-5-й дни;

повторение курсов каждые 21 день.

САР(а)

- Цисплатин 100мг/м², в/в, 1 день;
- Циклофосфан 400-500мг/м², в/в 1 день;
- Доксорубин 40-50 мг/м², в/в, 1 день;

повторение курсов каждые 21 день.

РВF

- 5-Фторурацил 1000мг/м², 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/м², в/в, 1 день;
 - Цисплатин 100мг/м² в/в, 3 день;
- повторение курса каждые 21 день.

МРФ

- Метотрексат 20мг/м², 2 и 8 день;
 - Фторурацил 375мг/м², 2 и 3 день;
 - Цисплатин 100мг/м², 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.

* Лечение ПКР головы и шеи проблематично в основном из-за того, что на всех этапах развития болезни требуется тщательный мультидисциплинарный подход для выбора существующих опций лечения больных.

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/м², в\в, 1-й день;

Повторение курса каждые 21 день.

- Паклитаксел 175мг/м², в/в, 1-й день;

Повторение каждые 21 день.

- Метотрексат 40мг/м², в/в, или в/м 1 день;

Повторение курса каждую неделю.

- Капецитабин 1500мг/м², перорально ежедневно 1-14 дни;

Повторение курса каждые 21 день.

- Винорельбин 30 мг/м², в/в 1 день;

Повторение курса каждую неделю.

- Цетуксимаб 400мг/м², в/в (инфузия в течение 2 ч), 1-е введение, затем цетуксимаб 250мг/м², 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 в дозе 400 мг/м² (первая инфузия) в виде 120-минутной инфузией, 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 реакции на введение Цетуксимаба терапию можно возобновить с применением препарата в редуцированных дозах (200 мг/м² после второй реакции и 150 мг/м² после третьей).

5.3.2. Химиолучевая терапия.

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

Наиболее предпочтительная схема химиолучевой терапии показавшая преимущество перед всеми остальными в III фазе клинических исследований

- Цисплатин 100 мг/м² в/в раз в три недели, в виде трех введений (1, 22, 43 дни) при проведении лучевой терапии; Лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 66-70 Гр. Разовая очаговая доза- 2 Гр x 5 фракции в неделю.

Ниже описанные схемы могут быть рассмотрены при высоком риске выраженных осложнений в связи с сопутствующими заболеваниями, возрастом, статуса Карновского.

- Цисплатин 20-40 мг/м² в/в еженедельно, при проведении лучевой терапии; Лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 66-70 Гр. Разовая очаговая доза- 2 Гр x 5 фракции в неделю.

- Карбоплатин (AUC1,5-2,0) в/в еженедельно, при проведении лучевой терапии; Лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 66-70 Гр. Разовая очаговая доза- 2 Гр x 5 фракции в неделю.

- Цетуксимаб 400 мг/м² в/в кап (инфузия в течении 2 ч) за неделю до начала лучевой терапии, далее цетуксимаб 250 мг/м² 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).

5.3.3 Сопроводительная терапия при проведении химиотерапевтического лечения. (см. приложение №1)

5.4 Хирургическое вмешательство :

5.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемые на стационарном уровне:

Виды хирургических вмешательств:

- иссечение поврежденного участка или ткани языка (код операции по МКБ 9-25.10);
- частичная резекция языка (код операции по МКБ 9- 25.20);
- полная ампутация языка (код операции по МКБ 9- 25.30);
- другое иссечение рта(код операции по МКБ 9- 27.49);
- другие манипуляции в полости рта(код операции по МКБ 9- 27.99);
- другое иссечение рта(код операции по МКБ 9- 27.49);
- Другие пластические восстановительные операции в области рта(код операции по МКБ 9- 27.59);
- Иссечение пораженного зубного участка челюсти(код операции по МКБ 9- 24.40);
- фасциально - футлярное иссечение шейных лимфатических узлов ,одностороннее(код операции по МКБ 9- 40.41).
- фасциально - футлярное иссечение шейных лимфатических узлов двустороннее(код операции по МКБ 9- 40.42).

Показания к хирургическому лечению:

- цитологически или гистологически верифицированные ЗНО полости рта;
- при отсутствии противопоказаний к хирургическому лечению.
- Хирургическая тактика при раке полости рта зависит от локализации опухоли. Операции, проводимые в пределах одной анатомической области, не приводящие к функциональным и косметическим нарушениям и не требующие дополнительных хирургических или ортопедических вмешательств, относятся к функционально-сохранным. При раке подвижной части языка функционально-сохранной считается половинная резекция языка, однако пластическая операция, проведенная при данном объеме способствует более высокому качеству жизни.
- При удалении распространенных опухолей выполняют моноблочные комбинированные резекции с интраоперационным контролем радикальности выполненного хирургического вмешательства. Для выполнения комбинированных операций применяют доступы через рот с дополнительным рассечением тканей щеки или нижней губы по срединной линии и различными видами остеотомий. При показаниях проводится резекция нижней челюсти.
- Краевая резекция не показана при массивном поражении мягких тканей или инвазии в губчатую часть кости, а также у пациентов, которым ранее проводилась лучевая терапия или атрофичной истонченной челюстью, вследствие резорбции альвеолярного отростка. В данном случае проводится только сегментарная резекция нижней челюсти.
- Сегментарная резекция выполняется при значительной инвазии опухоли в губчатую часть или инвазии в альвеолы зубов с периневральным распространением.

Реконструкция нижней челюсти должна планироваться у всех пациентов, которым выполняется сегментарная резекция, ведущая к выраженным эстетическим и функциональным нарушениям (при общем удовлетворительном состоянии).

- Шейная лимфодиссекция выполняется при наличии метастатического поражения лимфатических узлов, неполной регрессии метастазов после облучения или с профилактической целью (селективная лимфодиссекция). В стандартной ситуации должно быть выделено не менее 10 лимфатических узлов.
- Радикальная шейная лимфодиссекция выполняется при множественных смещаемых метастазах, или одиночных, но ограниченно смещаемых, спаянных с внутренней яремной веной и грудино-ключично-сосцевидной мышцей. В стандартной ситуации должно быть выделено не менее 15 лимфатических узлов.
- Модифицированные радикальные шейные лимфодиссекции производятся при одиночных, смещаемых, не спаянных с соседними анатомическими структурами шеи метастазами в шейных лимфатических узлах. В стандартной ситуации должно быть выделено не менее 15 лимфатических узлов.
- Селективные лимфодиссекции могут выполняться у пациентов с клинически не определяемыми шейными метастазами (N0).

Относительные противопоказания к хирургическому лечению при ЗНО полости рта:

- наличие у больного признаков неоперабельности и тяжелой сопутствующей патологии;
 - при опухолевой инфильтрации мягких тканей подчелюстной, зачелюстной, шейной областей, парафарингеального пространства;
 - при распространении процесса на основание черепа, деструкции костей черепа, интимного взаимоотношения новообразования с внутренней сонной артерией и внутренней яремной веной у основания черепа.
 - обширные гематогенные метастазирования, диссеминированного опухолевого процесса;
 - синхронно существующий опухолевый процесс в полости рта и распространенный неоперабельный опухолевый процесс другой локализации, например рак легкого, рак молочной железы;
 - хронические декомпенсированные и/или острые функциональные нарушения дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта;
- аллергия на препараты, используемые при общем наркозе.

Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

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;
- Цефуросим 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;
- Импипенем + 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.

Меропенем

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.

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.

Апрепитант

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;
Спиринолактон 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

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;

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;

Апрепитант

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;

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.

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:

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

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. 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*, 8th ed. New York: Springer; 2017.
4. NCCN, *Clinical Practice Guidelines in Oncology: head and neck ver. 1, 2018*
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, Domenge 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, Lubinski 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

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>

Приложение №1

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 ≥ 1500 мг / м ² Кармустин (BCNU) Дакарбазин	Гексаметилмеламин Прокарбазин
	Схема «АС»: <ul style="list-style-type: none"> • эпирубицин 100 мг / м² или • доксорубицин 60 мг / м² + – циклофосфамид 600 мг / м². 2) Режимы на основе карбоплатина	
Умеренный (рвота у 30–90 % больных)	Оксалиплатин Цитарабин > 1 г / м ² Карбоплатин Ифосфамид Циклофосфамид < 1500	Циклофосфамид Темозоломид Винорельбин Иматиниб Кризотиниб

	мг / м2 Доксорубицин Даунорубицин Эпирубицин Идарубицин Иринотекан Азацитидин Бендамустиин Клофарабин Алемтузумаб Трабектидин Ромидепсин Тиотепа	Церитиниб Босутиниб
Низкий (рвота у 10–30 %)	(Nab-) Паклитаксел Доцетаксел Митоксантрон Доксорубицин липосомальный Иксабепилон Топотекан Этопозид Пеметрексед Метотрексат Митомицин Гемцитабин Цитарабин ≤ 1000 мг / м2 5-фторурацил Винфлунин Темсиrolimus 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 Вариностат
Минимальный (< 10 % больных)	Блеомицин Бусульфан хлордеоксиаденозин Флюдарабин Винбластин Винкристин Винорельбин Бевацизумаб Офатумумаб	2- Хлорамбуцил Гидроксиуреа L-фенилаланин мустард б-тиогуанин Метотрексат Гефитиниб Эрлотиниб Сорафениб Мелфалан

	Ниволумаб Пембролизумаб Пискантрон Пралатрексат	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-НТЗ):

- 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-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 + НК 1
Высокий (АС)	5-НТЗ + DEX + НК 1
Карбоплатин	5-НТЗ + DEX + НК 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

НК 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 TPBX, 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 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 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. 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* 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.

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.

МНН	Группа КСФ	Режим введения
Филграстим	Рекомбинантный человеческий негликозилированный 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
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 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
<ul style="list-style-type: none"> ➤ при режимах ХТ с высоким риском ФН ($\geq 20\%$); ➤ в других ситуациях, ассоциирующихся с высоким риском ФН: <ul style="list-style-type: none"> ➤ – 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. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Вероятность возникновения жизнеугрожающей инфекции во время следующего курса ХТ; ➤ 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 Hb 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 Hb в диапазоне от 100 до 119 г/л, анемия средней степени – концентрация Hb от 80 до 99 г/л, тяжелая анемия – концентрация Hb 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