

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

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

### ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ РОТОГЛОТКИ

#### I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

##### 1.1 Код (ы) МКБ-10:

C01	Злокачественные новообразования основания языка
C10	Злокачественное новообразование ротоглотки
C10.0	Злокачественное новообразование ямки надгортанника
C10.2	Злокачественное новообразование боковой стенки ротоглотки
C10.3	Злокачественное новообразование задней стенки ротоглотки
C10.9	Злокачественное новообразование ротоглотки неуточненное

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;
ЖКТ	–	желудочно – кишечный тракт
ЗНО	–	злокачественное новообразование
ИГС	–	истинная голосовая связка
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
СЗП	–	свежезамороженная плазма
СОД	–	суммарно очаговая доза
ССС	–	сердечно сосудистая система
УЗДГ	–	ультразвуковое доплерография
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ЭКГ	–	электрокардиограмма
ЭхоКГ	–	эхокардиография
per os	–	перорально
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**

Шкала уровня 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:**

**ЗНО ротоглотки** - злокачественная опухоль поражающая средний отдел глотки, границей служит линия, проведенная по передним нёбным дужкам, валикообразным сосочкам языка, по границе мягкого и твердого нёба. Верхней границей ротоглотки является горизонтальная плоскость, проходящая на уровне твердого неба, нижней – горизонтальная плоскость, расположенная на уровне высшей точки свободного края надгортанника [2,3,7] (УД- А).

Факторы риска возникновения ЗНО ротоглотки:

- наличие не леченых воспалительных и предраковых заболеваний ротоглотки (хронические язвы от протезов, лейкоплакия, эритроплакия);
- вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем);
- генетическая предрасположенность (наличие злокачественных заболеваний у родственников);
- носительство вирус папилломы человека (тип 16,18) [2,3,7] (УД- А).

## 1.8 Классификация [2] (УД - А):

### Анатомическая классификация:

C01 Злокачественные новообразования основания языка

C10 Злокачественное новообразование ротоглотки;

C10.0 Злокачественное новообразование ямки надгортанника;

C10.2 Злокачественное новообразование боковой стенки ротоглотки;

C10.3 Злокачественное новообразование задней стенки ротоглотки;

C10.9 Злокачественное новообразование ротоглотки неуточненное.

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

**T – первичная опухоль:**

### R16 негативные опухоли:

<b>T<sub>1</sub></b>	опухоль до 2 см в наибольшем измерении;
<b>T<sub>2</sub></b>	опухоль более 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении;
<b>T<sub>3</sub></b>	опухоль более 4 см в наибольшем измерении или распространяющаяся до языковой поверхности надгортанника;
<b>T<sub>4a</sub></b>	опухоль распространяется на соседние структуры: глубокие мышцы языка (подбородочно-язычную, подъязычно-язычную, небно-язычную и шиловидно-язычную), медиальную пластинку крыловидного отростка основной кости, нижнюю челюсть, твердое нёбо, гортань;
<b>T<sub>4b</sub></b>	опухоль распространяется на: крыловидные мышцы, крыловидные отростки основной кости, латеральную стенку носоглотки, основание черепа или на стенку сонной артерии.

### R16 положительные опухоли

<b>T<sub>1</sub></b>	опухоль до 2 см в наибольшем измерении;
<b>T<sub>2</sub></b>	опухоль более 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении;
<b>T<sub>3</sub></b>	опухоль более 4 см в наибольшем измерении или распространяющаяся до языковой поверхности надгортанника;
<b>T<sub>4</sub></b>	опухоль распространяется на соседние структуры: глубокие мышцы языка (подбородочно-язычную, подъязычно-язычную, небно-язычную и шиловидно-язычную), медиальную пластинку крыловидного отростка основной кости, нижнюю челюсть, твердое нёбо, гортань; крыловидные мышцы, крыловидные

	отростки основной кости, латеральную стенку носоглотки, основание черепа или на стенку сонной артерии.
--	--

### **N – регионарные лимфатические узлы (p16 негативные):**

<b>N<sub>x</sub></b>	Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;
<b>N<sub>0</sub></b>	Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
<b>N<sub>1</sub></b>	N1 – метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см и менее в наибольшем измерении;
<b>N<sub>2</sub></b>	метастазы описаны как:
<b>N<sub>2a</sub></b>	метастазы в одном ипсилатеральном лимфатическом узле более 3 см, но не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального расширения;
<b>N<sub>2b</sub></b>	метастазы в множественных ипсилатеральных не более 6см в наибольшем измерении без экстранодального расширения;
<b>N<sub>2c</sub></b>	метастазы в двухсторонних или контрлатеральных лимфатических узлах не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального расширения;
<b>N<sub>3a</sub></b>	метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального расширения;
<b>N<sub>3b</sub></b>	метастаз в одном или нескольких лимфатических узлах с клиническим экстранодальным расширением;

### **Примечания:**

Вовлечение кожи или мягких тканей с глубокой фиксацией к прилежащей мышечной ткани или клиническими признаками классифицируется как клинически экстранодальное.

### **N – регионарные лимфатические узлы (p16 позитивные):**

<b>N<sub>x</sub></b>	Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;
<b>N<sub>0</sub></b>	Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
<b>N<sub>1</sub></b>	односторонние метастазы в лимфатических узлах, все 6см или менее в наибольшем измерении;
<b>N<sub>2</sub></b>	контрлатеральные или двухсторонние метастазы в лимфатических узлах, все 6см или менее в наибольшем измерении;
<b>N<sub>3</sub></b>	метастазы в лимфатических узлах более 6 см в размере

### **Клинически:**

<b>N<sub>x</sub></b>	Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;
<b>N<sub>0</sub></b>	Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
<b>N<sub>1</sub></b>	односторонние метастазы в лимфатических узлах, все 6см или менее в наибольшем измерении;
<b>N<sub>2</sub></b>	контрлатеральные или двухсторонние метастазы в лимфатических узлах, все 6см или менее в наибольшем измерении;
<b>N<sub>3</sub></b>	метастазы в лимфатических узлах более 6 см в размере

**М – отдаленные метастазы.**

M <sub>0</sub>	нет признаков отдаленных метастазов;
M <sub>1</sub>	имеются отдаленные метастазы.

Категории M<sub>1</sub> и pM<sub>1</sub> 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		

**Группировка по стадиям ЗНО ротоглотки:**

Стадия	T	N	M
Стадия 0	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия II	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия III	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IV A	T <sub>4a</sub>	N <sub>0</sub> , N <sub>1</sub> , N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IV B	T <sub>4b</sub>	N <sub>любая</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>любая</sub>	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IV C	T <sub>любая</sub>	N <sub>любая</sub>	M <sub>1</sub>

**pTNM патогистологическая классификация**

Требования к определению категорий pT, соответствуют требованиям к определению категорий T.

Гистологическое исследование образца обычно включает 10 или более лимфатических узлов шеи. Гистологическое исследование радикальной или модифицированной диссекции обычно включает 15 и более лимфатических узлов.

**Ротоглотка - P16 негативные опухоли:**

pN <sub>x</sub>	недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;
-----------------	---

<b>pN<sub>0</sub></b>	нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
<b>pN<sub>1</sub></b>	метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см и менее в наибольшем измерении
<b>pN<sub>2</sub></b>	метастазы описаны как:
<b>pN<sub>2a</sub></b>	метастазы в одном ипсилатеральном лимфатическом узле более 3 см, но не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального расширения
<b>pN<sub>2b</sub></b>	метастазы в множественных ипсилатеральных не более 6см в наибольшем измерении без экстранодального расширения
<b>pN<sub>2c</sub></b>	метастазы в двухсторонних или контрлатеральных лимфатических узлах не более 6 смс в наибольшем измерении без экстранодального расширения
<b>pN<sub>3a</sub></b>	метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального расширения
<b>pN<sub>3b</sub></b>	метастаз в одном или нескольких лимфатических узлах с клиническим экстранодальным расширением;

#### **Ротоглотка - P16 позитивные опухоли:**

<b>pN<sub>x</sub></b>	недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;
<b>pN<sub>0</sub></b>	нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
<b>pN<sub>1</sub></b>	метастазы от 1 до 4 лимфатических узлах
<b>pN<sub>2</sub></b>	метастазы более 5 лимфатических узлах

#### **Гистопатологическая дифференцировка.**

<b>Степень злокачественности (G) карцином:</b>	
<b>G<sub>x</sub></b>	степень дифференцировки не может быть установлена;
<b>G<sub>1</sub></b>	высокая степень дифференцировки;
<b>G<sub>2</sub></b>	умеренная степень дифференцировки;
<b>G<sub>3</sub></b>	низкая степень дифференцировки;
<b>G<sub>4</sub></b>	недифференцированная карцинома.

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

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

#### **Жалобы:**

- на наличие опухолевого образования в области глотки;
- чувство инородного тела в горле;
- нарушение функции глотания;
- обильная саливация;
- увеличение шейных, подчелюстных, подбородочных лимфоузлов;
- болевой синдром;
- затрудненное дыхание.

#### **Анамнез:**

- на ранних стадиях ЗНО ротоглотки больной может не предъявлять жалобы, возможно пациент будет испытывать чувство дискомфорта и инородного тела в горле. При этом пациент зачастую к врачам не обращается. Основные симптомы заболевания при злокачественных опухолях ротоглотки на более поздних стадиях (II-III ст.) является наличие опухолевого образования в горле, чувство инородного тела. Так же дополнительными симптомами могут быть - боль и быстрый рост опухоли, наличие увеличенных узлов на шее. При IV стадии возможно нарушение функции глотания, дыхания и наличие увеличенных узлов на шее, вовлечение в опухолевый процесс соседних органов, кровохарканье или эпизоды кровотечения из полости рта.

#### **Физикальное обследование:**

- орофарингоскопия (при осмотре открывание рта свободное, в области небной миндалины, или корня языка, или задней стенке глотки, или на передней небной дужке, или на мягком небе определяется опухолевое образование (экзофитного или язвенно инфильтративного роста) размер зависит от стадии опухоли);
- пальпаторное обследование тканей корня языка, обеих миндалин и боковых стенок глотки (плотное образование небной миндалины, или корня языка, или передней небной дужки, обычно граница нечеткая, болезненное при пальпации или слабобезболезненное);
- пальпаторное обследование лимфатических узлов шеи с обеих сторон (увеличенные шейные лимфоузлы плотной консистенции, неподвижные или тугоподвижные, слабо болезненные или возможно не болезненные размером более 1,0 см).

#### **Лабораторные исследования:**

- цитологическое исследование (увеличение размеров клетки 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:**

- УЗИ шейных, подчелюстных, надключичных, подключичных лимфоузлов (контуры четкие, неровные, эхогенность снижена возможно наличие участков смешанной эхогенности, структура узла неоднородная, возможна повышенная васкуляризация);
- КТ ротоглотки (опухолевое образование ротоглотки, размер зависит от стадии опухоли, возможно распространяющееся на соседние анатомические

структуры (ротоглотку, полость рта), возможны конгломераты лимфоузлов различных размеров сдавливающие или оттесняющие или прорастающие сосудистонервный пучок шеи);

- биопсия из опухоли ротоглотки (при цитологическом исследовании материала-увеличение размеров клетки 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, при гистологическом исследовании материала -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);
- тонкоигольная аспирационная биопсия увеличенных лимфатических узлов шеи (при цитологическом исследовании материала-увеличение размеров клетки 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).

#### **Показания для консультации узких специалистов:**

- консультация кардиолога (пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии сопутствующей патологии ССС);
- консультация невропатолога (при сосудистых мозговых нарушениях, в том числе инсультах, травмах головного и спинного мозга, эпилепсии, миастении, нейроинфекционных заболеваниях, а также во всех случаях потери сознания);
- консультация гастроэнтеролога (при наличии сопутствующей патологии органов ЖКТ в анамнезе);
- консультация нейрохирурга (при наличии метастазов головной мозг, позвоночник);
- консультация торакального хирурга (при наличии метастазов в легких);
- консультация эндокринолога (при наличии сопутствующей патологии эндокринных органов).



## **2.1 Диагностический алгоритм**

Сбор жалоб и анамнеза

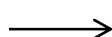
( физикальный осмотр)

Инструментальные исследования

Лабораторные исследования

- УЗИ шейных, подчелюстных, надключичных, подключичных лимфоузлов
- КТ ротоглотки (опухолевое образование ротоглотки, размер зависит от стадии опухоли, возможно распространяющееся на соседние анатомические структуры (ротоглотку, полость рта),

Пункционная биопсия образования



Цитологическое исследование

Открытая биопсия



Гистологическое исследование

опухолевого образования

### **Дополнительные инструментальные исследования**

- КТ и/или МРТ от основания черепа до ключицы;
- КТ органов грудной клетки с контрастированием (при наличии метастазов в легких);
- пункционная или эксцизионная биопсия увеличенных лимфатических узлов шеи (при наличии увеличенных лимфоузлов);
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (для исключения патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства);
- ЭхоКГ (пациентам 70 лет и старше);
- УДЗГ (при сосудистых поражениях).

## **2.2 Дифференциальный диагноз:**

Таблица 1. Дифференциальная диагностика

<b>Нозологическая форма</b>	<b>Клинические проявления</b>
парафаренгиальные опухоли	Безболезненное образование, не свойственна местная инфильтрация. Дифидагностика проводится на основании КТ.
некротическая ангина	присутствуют симптомы общей интоксикации, воспалительные изменения в крови, резкая болезненность при приеме пищи.

### **3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:** нет.

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

#### **4.1 Показания для плановой госпитализации:**

- наличие у больного морфологически верифицированного ЗНО ротоглотки;
- проведение специализированного лечения в форме стационарной и стационарозамещающей медицинской помощи

#### **4.2 Показания для экстренной госпитализации:**

- кровотечение из опухоли;
- опухолевый стеноз глотки;
- выраженный болевой синдром.

### **5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:**

#### **При T1-2 N0-1 M0 рака ротоглотки**

Дистанционная лучевая терапия на первичный опухолевый очаг в СОД 66-74 Гр (РОД 2 Гр), при клинических метастазах в лимфоузлах - на шею 60 – 66 Гр, при клинически не измененных лимфоузлах 44 – 64 Гр на шею [1] (УД-А). В качестве варианта лечения при N0 может быть использована сочетанная лучевая терапия. На первом этапе облучается первичный опухолевый очаг и регионарные лимфатические узлы в СОД 50 Гр (РОД 2 Гр). Через 7-10 дней проводится брахитерапия до СОД изоекв. 70 Гр [7] (УД-В). Альтернирующее облучение возможно провести в режиме ускоренного гиперфракционирования 72 Гр, или гиперфракционирования 79,2 – 81,6 Гр) при клинически не измененных лимфоузлах до 44 – 64Гр [1] (УД – А). При неполной регрессии первичного опухолевого очага производится хирургическое удаление резидуальной опухоли. Односторонняя шейная лимфодиссекция выполняется в случае неполной регрессии метастаза [1,3,4,5,6,7] (УД – А).

Возможно первым этапом проведение хирургического удаления опухоли с одно или двухсторонней шейной диссекцией. При выявлении метастазов в лимфоузлы шеи вторым этапом возможно проведение послеоперационного курса ДГТ на первичный очаг 60Гр, на зоны метастазирования 60-66 Гр. При наличии в краях резекции опухолевых клеток или прорастание опухолью капсулы лимфоузла необходимо проведение курсов химиолучевой или лучевой терапии [1] (УД – А).

Химиотерапия одновременно с дистанционной лучевой терапией проводится только для T1-T2, N1: цисплатин по 100мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели на фоне лучевой терапии в СОД 70 Гр (РОД 2,0 Гр) на первичный очаг и в СОД 44-64 Гр (РОД 2,0 Гр) на регионарные лимфатические узлы. При неполной регрессии опухоли производится хирургическое удаление резидуальной опухоли с одно или двухсторонней шейной лимфодиссекцией.

#### **При T3-4a N0-1M0 рака ротоглотки**

Одновременное химиолучевое лечение: цисплатин по 100мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели на фоне лучевой терапии в СОД 70 Гр (РОД 2,0 Гр) на первичный очаг и в СОД 44-64 Гр (РОД 2,0 Гр) на регионарные лимфатические узлы. При неполной регрессии опухоли производится хирургическое удаление резидуальной опухоли с одно- или двухсторонней шейной лимфодиссекцией [1,3,4,5,6,7] (УД – А).

Возможно первым этапом проведение хирургического удаления опухоли с одно- или двухсторонней шейной диссекцией. При выявлении метастазов в лимфоузлы шеи вторым этапом возможно проведение послеоперационного курса ДГТ на первичный очаг 60Гр, на зоны метастазирования 60-66 Гр. При наличии в краях резекции опухолевых клеток или прорастание опухолью капсулы лимфоузла необходимо проведение курсов химиолучевой терапии: цисплатин по 100мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели на фоне лучевой терапии в СОД 70 Гр (РОД 2,0 Гр) на первичный очаг в СОД 66-74 Гр (РОД 2,0 Гр), при клинических метастазах в лимфоузлах - на шею 60 – 66 Гр, или курс послеоперационной лучевой терапии [1] (УД – А).

Так же возможно начать лечение с индукционных курсов полихимиотерапии с последующей лучевой или химиолучевой терапией [1, 7] (УД – В). При неполной регрессии опухоли производится хирургическое удаление резидуальной опухоли с одно- или двухсторонней шейной лимфодиссекцией. При полной регрессии первичного очага и остаточных метастазах а шее производится шейная лимфодиссекция. [1,3,4,5,6,7] (УД – А).

#### **Любая T, N2-3 рака ротоглотки**

Одновременное химиолучевое лечение: цисплатин по 100мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели на фоне лучевой терапии в СОД 70 Гр (РОД 2,0 Гр) на первичный очаг и в СОД 44-64 Гр (РОД 2,0 Гр) на регионарные лимфатические узлы. При неполной регрессии опухоли производится хирургическое удаление резидуальной опухоли с одно- или двухсторонней шейной лимфодиссекцией. При полной регрессии первичного очага и остаточных метастазах а шее производится шейная лимфодиссекция. [1,3,4,5,6,7] (УД – А).

Возможно начать лечение с индукционных курсов полихимиотерапии с последующей лучевой или химиолучевой терапией [1, 7] (УД – В). При неполной регрессии опухоли производится хирургическое удаление резидуальной опухоли с одно- или двухсторонней шейной лимфодиссекцией. При полной регрессии первичного очага и остаточных метастазах а шее производится шейная лимфодиссекция. [1,3,4,5,6,7] (УД – А).

Так же при N1, 2ab, N3 возможно первым этапом проведение хирургического удаления опухоли с односторонней шейной диссекцией на стороне поражения. При N2c хирургическое удаление опухоли с двухсторонней шейной диссекцией.

Вторым этапом возможно проведение послеоперационного курса ДГТ на первичный очаг 60Гр, на зоны метастазирования 60-66 Гр. При наличии в краях резекции опухолевых клеток или прорастание опухоли капсулы лимфоузла необходимо проведение курсов химиолучевой терапии: цисплатин по 100мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели на фоне лучевой терапии в СОД 70 Гр (РОД 2,0 Гр) на первичный очаг в СОД 66-74 Гр (РОД 2,0 Гр), при клинических метастазах в лимфоузлах - на шею 60 – 66 Гр, или курс послеоперационной лучевой терапии [1] (УД – А).

#### **Лечение нерезектабельных опухолей:**

Одновременная химиотерапия или лучевая терапия:

- цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред – и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии на ложе удаленной опухоли в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) и область регионарных лимфатических узлов на стороне поражения в СОД 44-64 Гр (при больших метастазах до 70 Гр);
- Дистанционная лучевая терапия на первичный опухолевый очаг в СОД 70 Гр и регионарные лимфатические узлы в СОД 44-64 Гр (при больших метастазах до 70 Гр). При низкоккачественных опухолях (N0) регионарные лимфатические узлы не облучают.
- Если после завершения лечения опухоль стала резектабельной, возможно выполнение радикального хирургического вмешательства.

#### **Паллиативная помощь больным с раком гортани:**

- При выраженном болевом синдроме лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимся хроническим болевым синдромом».
- При наличии кровотечения лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимся кровотечением».

#### **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;
- перинеуральная 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 (см. 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

### **Химиолучевая терапия.**

При местно-распространенных формах рака ротоглотки одним из способов улучшения эффективности лечения является применение методов последовательной или сочетанной химиолучевой терапии [12] (УД – А). При последовательной химио-лучевой терапии на первом этапе проводится несколько курсов индукционной химиотерапии с последующим проведением лучевой терапии, что обеспечивает улучшение локорегионарного контроля и повышение случаев резектабельности пациентов с сохранением органа, а так же повышение качества жизни, и выживаемости пациентов [13] (УД – А).

При одновременном химиолучевом лечении обычно используются препараты платины обладающие способностью потенцировать эффект лучевой терапии (цисплатин или карбоплатин), а также таргетный препарат цетуксимаб [11, 12] (УД – А).

### **При проведении одновременного химиолучевого лечения рекомендованы следующие схемы курсы химиотерапии.**

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

## **5.3. Медикаментозное лечение:**

### **Полихимиотерапия.**

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 (смотри приложение 1).

#### **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 неoadьювантной (индукционной) химиотерапии так и адьювантной 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 [9,10] (УД-А).

Из таргетных препаратов в настоящее время в клиническую практику вошел цетуксимаб [2] (УД-А).

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 [11].

Таблица № 2. Активность препаратов в монорежиме при рецидивном/метастатическом плоскоклеточном раке головы и шеи (модифицировано по В.А. (Murphy) [9] (УД-А).

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

### Схемы химиотерапии:

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

Активны при раке головы и шеи также доксорубин, 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.

PF

- Цисплатин  $75 - 100\text{мг/м}^2$  в/в, 1-й день;
  - 5 Фторурацил  $1000\text{мг/м}^2$  24 – часовой в/в инфузией (96 часовая непрерывная инфузия)  
1 – 4 –й дни;
- повторение курса каждые 21 день.

PF

- Цисплатин  $75-100\text{мг/м}^2$  в/в, 1-й день;
  - 5 Фторурацил  $1000\text{мг/м}^2$  24 – часовой в/в инфузией (120 часовая непрерывная инфузия)  
1 – 5 –й дни;
- повторение курса каждые 21 день.

При необходимости на фоне первичной профилактики колониестимулирующими факторами.

СрF

- Карбоплатин (AUC 5,0-6,0) в/в, 1-й день;
  - 5 Фторурацил  $1000\text{мг/м}^2$  24 – часовой в/в инфузией (96 часовая непрерывная инфузия) 1 – 4 – й дни;
- повторение курса каждые 21 день.

- Цисплатин  $75\text{мг/м}^2$  в/в 1 – й день;
  - Капецитабин  $1000\text{мг/м}^2$  перорально дважды в день, 1 – 14-й дни;
- повторение курсов каждые 21 день.

- Паклитаксел  $175\text{мг/м}^2$ , в/в, 1 – й день;
  - Цисплатин  $75\text{мг/м}^2$ , в/в, 2 – й день;
- повторение курсов каждые 21 день.

- Паклитаксел  $175\text{мг/м}^2$ , в/в, 1 – й день;
  - Карбоплатин (AUC 6,0), в/в, 1 – й день;
- повторение курсов каждые 21 день.

TR

- Доцетаксел  $75\text{мг/м}^2$ , в/в, 1 – й день;
- Цисплатин –  $75\text{мг/м}^2$ , в/в, 1–й день;

повторение курсов каждые 21 день.

#### TRF

- Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1 – й день;

Цисплатин 75 – 100мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1 – й день;

5 Фторурацил 1000мг/м<sup>2</sup> 24 – часовой внутривенной инфузией (96 часовая непрерывная инфузия) 1 – 4 –й дни;

повторение курсов каждые 21 день.

- Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1 –й день 3 – х часовая инфузия;

- Цисплатин 75мг/м<sup>2</sup>, в/в, 2 – й день;

- 5 Фторурацил 500мг/м<sup>2</sup> 24 – часовой внутривенной инфузией (120 часовая непрерывная инфузия) 1 – 5 – й дни;

повторение курсов каждые 21 день.

- Цетуксимаб 400мг/м<sup>2</sup> в/в (инфузия в течение 2 ч), 1-й день 1 – го курса, Цетуксимаб 250 мг/м<sup>2</sup>, в/в (инфузия в течение 1 ч), 8,15 – й дни и 1,8 и 15 – й дни последующих курсов;

- Цисплатин 75 – 100мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1 – й день;

- 5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup> 24 – часовой внутривенной инфузией (96 часовая непрерывная инфузия) 1 – 4 – й дни;

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

#### САР(а)

- Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1 день;

- Циклофосфан 400 – 500 мг/м<sup>2</sup>, в/в 1 день;

- Доксорубин 40 – 50 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1 день;

повторение курсов каждые 21 день.

#### РВФ

- 5 – Фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup>, в/в 1,2,3,4 дни;

- блеомицин 15 мг 1,2,33 дни;

- цисплатин 120 мг 4 день;

повторение курса каждые 21 день.

#### СрР

- Карбоплатин 300 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1 день;

- Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в, 3 день;

повторение курса каждые 21 день.

#### МРФ

- Метотрексат 20 мг/м<sup>2</sup>, 2и 8 день;

- Фторурацил 375 мг/м<sup>2</sup>, 2 и 3 день;

- Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup>, 4 день;  
повторение курса каждые 21 день

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

\* 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.

### **Схемы монокимиотерапии:**

- Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup>, в\в, 1-й день;
- Повторение курса каждые 21 день.
- Паклитаксел 175мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1-й день;
- Повторение каждые 21 день.
- Метотрексат 40мг/м<sup>2</sup>, в/в, или в/м 1 день;
- Повторение курса каждую неделю.
- Капецитабин 1500мг/м<sup>2</sup>, перорально ежедневно 1-14 дни;
- Повторение курса каждые 21 день.
- Винорельбин 30 мг/м<sup>2</sup>, в/в 1 день;
- Повторение курса каждую неделю.
- Цетуксимаб 400мг/м<sup>2</sup>, в/в (инфузия в течение 2 ч), 1-е введение, затем цетуксимаб 250мг/м<sup>2</sup>, в\в (инфузия в течении 1 ч) еженедельно;  
Повторение курса каждую неделю.
- \*метотрексат, винорельбин, капецитабин в монорежиме чаще всего используют как вторую линию лечения.

### **Таргетная терапия.**

Основными показаниями для проведения таргетной терапии является:

- местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи в комбинации с лучевой терапией;
- рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи в случае неэффективности предшествующей химиотерапии;

- монотерапия рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи при неэффективности предшествующей химиотерапии; Цетуксимаб вводят 1 раз в неделю дозе 400мг/м<sup>2</sup> (первая инфузия) в виде 120-минутной инфузией, далее в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> в виде 60-минутной инфузии. При применении Цетуксимаба в сочетании с лучевой терапией, лечение цетуксимабом рекомендуется начинать за 7 дней до начала лучевого лечения и продолжать еженедельные введения препарата до окончания лучевой терапии [2] (УД-А).

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

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

Сопроводительная терапия для профилактики и коррекции побочных эффектов химиотерапии представлена **в приложении 1**.

#### **Антибактериальная терапия;**

Цефазолин 1,0 гр, по 1,0 гр в/м 3 раза в день, 7 дней;

Цефтазидим 100мг, по 100мг в/м 3 раза в день, 7 дней;

Цефтриаксон 1,0 гр, по 1,0 гр в/м 2 раза в день, 7 дней;

Цефуроксим натрия 1,0гр, по 1,0гр в/м 2 раза в день, 7 дней;

Цефепим 1,0 гр, по 1,0 гр в/м 2 раза в день, 7 дней;

Имипенем + циластатин 500мг, по в/м 2 раза в день, 5-7 дней;

Амикацин 500мг, из расчета 10мг/кг в/м 2 раза в день, 7 дней;

Ципрофлоксацин 100мг, по 100мг в/в 2 раза в день, 5 – 7 дней;

Офлоксацин 0,2гр, по 0,2 гр в/в 2 раза в день, 7 дней;

Метронидазол 100 мл, по 100 мл в/в 2 раза в день, 5 дней.

#### **Противогрибковая терапия;**

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

#### **Плазмозаменяющая терапия;**

Гидроксиэтилкрахмал 200мл, по 500 мл в/в 1 раз в день до 3 дней;

Декстран 400мл, по 400 мл в/в 2 раза в день 2 – 3 дня.

#### **Парентеральное питание;**

Комплекс аминокислот для парентерального питания 500мл, по 500мл в/в 1 раз в день, 5 – 7 дней;

Декстроза 5% - 400мл, по 400мл в/в 2 раза в день, 5 – 7 дней.

#### **Регидратационная терапия;**

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

#### **Аналгетическая терапия;**

Кетопрофен 1мл, по 1 мл, в/м 2 – 3 раза в день 5 – 7 дней;

Диклофенак натрия в/м 2 – 3 раза в день 7 – 10 дней;

Трамадола гидрохлорид 1 мл, по 1мл в/м 2 – 3 раза в день.

#### **Гормональные терапия**

Преднизолон 30мг, по 30 – 60 – 90 мг в/в 1 раз в день 1 – 5 дней;

Дексаметазон 4 мг, по 4 – 8 – 12 – 16 – 20 мг 1 раз в день 1 – 5 дней;

инсулин человеческий 40 ЕД, 4 – 6 ЕД 1 раз в день 2 – 10 дней.

#### **Спазмолитическая терапия**

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

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

#### **Бронхолитическая терапия**

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

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

#### **Антикоагулянтная терапия**

Надропарин кальция 0,3 мл, по 0,3 мл 1 раз в день п/к;

Эноксапарин натрия 0,2 мл, по 0,2 мл 1 раз в день п/к;

Гепарин 10тысЕД, по 5000-10000 ЕД в/в или п/к 1 раз в день.

#### **Муколитическая терапия**

Бромгексин 8 мг, по 8 мг per os 3 раза в день, 7 – 10 дней;

Амброксол 2 мл, по 2 мл в/м, 3 раза в день, 7 – 10 дней.

#### **Противорвотная терапия**

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

Метоклопрамид 10 мг, по 10 – 20 мг в/м, в/в 1 – 2 – 3 раза в день, 1 – 5 дней.

#### **Седативная терапия**

Тофизопам 50 мг, по 50 мг per os 1 – 2 раза в день, 1 – 5 дней;

Неостигмина метилсульфат 1,0мл, по 1мл в/м 1 – 2 раза в день, 1 – 10 дней.

#### **Жаропонижающая терапия**

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

Парацетамол 0,5гр, по 0,5 гр per os, 3 раза в день.

#### **Гемостатическая терапия**

Аминокaproновая кислота 5% - 100мл, по 100 мл в/в 1 раз в день, 1 – 5 дней.

Этамзилат 12,5% - 2мл, по 2 мл в/м 2 раза в день, 1 – 5 дней.

Дицинон 1 мл, по 1,0 мл в/м 1 – 2 раза в день.

### **Диуретическая терапия**

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

### **Антианемическая терапия**

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

### **Гемопозитическая терапия**

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

### **Антигистаминная терапия**

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

### **Спазмолитическая терапия**

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

### **Противорвотная терапия**

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

### **Седативная терапия**

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

### **Медикаментозное лечение, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи:**

#### **Гемостатическая терапия;**

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

#### **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.

#### **Аналгетическая терапия;**

Кетопрофен 1мл, по 1 мл, в/м 2-3 раза в день;  
Диклофенак натрия в/м 2 – 3 раза;  
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;  
Дексаметазон 4 мг, по 4 – 8 – 12 – 16 – 20 мг 1 раз в день;

## **5.4 Хирургическое лечение**

### **Виды хирургических вмешательств:**

Объём оперативного вмешательства при раке ротоглотки зависит от местоположения опухоли и стадии процесса, а также необходимости выполнения реконструктивных (восстановительных) вмешательств с целью восстановления утраченных функций.

При I-II стадиях ЗНО ротоглотки или небольших остаточных опухолях после химиолучевой или лучевой терапии возможно выполнение функционально щадящих операций (производимые в пределах одной или двух анатомических областей ротоглотки и не приводящих к функциональным и косметическим нарушениям, которые требовали бы дополнительных хирургических или ортопедических пособий).

При рецидивах или остаточных опухолях ротоглотки III-IV стадии после химиолучевой терапии необходимо выполнение комбинированных операций к которым относится удаление двух и более анатомических частей с учетом особенностей распространения опухолей, анатомического строения мышечной системы различных областей ротоглотки. Необходимым условием выполнения этих операций является комбинированный доступ и удаление в одном блоке с первичным очагом содержимого подчелюстного и, при необходимости, подбородочного треугольников шеи.

### **Виды хирургических вмешательств:**

- фаринготомия;
- резекция ротоглотки;
- комбинированная резекция ротоглотки (при раке корня языка в объём удаляемых тканей по мимо опухоли корня языка входит 2/3 подвижной части языка, передняя небная дужка, при показаниях - небная миндалина. При раке передней небной дужки и ретромолярной области в объём удаляемых образований входят ткани ретромолярной области с крыловидными мышцами, передняя небная дужка, небная миндалина, половина мягкого неба, часть корня языка);
- пластические операции на глотке;
- одно- или двухсторонняя шейная лимфодиссекция (радикальная или модифицированная).

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

- цитологически или гистологически верифицированные ЗНО ротоглотки;
- при отсутствии противопоказаний к хирургическому лечению.

Все хирургические вмешательства по поводу злокачественных опухолей ротоглотки выполняются под общей анестезией.

### **Противопоказания к хирургическому лечению при ЗНО ротоглотки:**



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

### **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;
- УЗИ шеи;
- 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).

### **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, жилище);
- профилактика воздействия инфекционных канцерогенных факторов.

#### **Вторичная профилактика:**

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

#### **Третичная профилактика:**

Применение лекарственных препаратов позволяющих восстановить иммунную систему после противоопухолевого лечения (антиоксиданты, поливитаминные комплексы), 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) [см.14.6].

## **6 ИНДИКАТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ:**

- «ответ опухоли» - регрессия опухоли после проведенного лечения;
- без рецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);
- «качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного

### **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].

## **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 preservationin 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 литературы использованной для разработки сопроводительной терапии:**

- 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-HT<sub>3</sub> antiemetics. *Support Care Cancer.* 1998;6:244-247.
- 5) Bilgrami S, Fallon BG. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Postgrad Med.* 1993;94(5):55-58, 62-64.
- 6) Адаптировано из 1 - Berger AM, Clark-Snow RA. In *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:2515–2523; Antiemetic Subcommittee *Ann Oncol* 1998;9:811–819.
- 7) J.D. Hainsworth “Nausea and vomiting”, *Abeloff’s Clinical Oncology (Fifth Edition)*, 2014, 626-634
- 8) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455728657000424>
- 9) Roila F et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy and radiotherapy induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. Clinical practice guidelines. *Annals of Oncology* 27: v 119-133, 2016.
- 10) Antiemetic guidelines: MASCC/ESMO 2016  
[http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc\\_antiemetic\\_guidelines\\_english\\_2016\\_v.1.2.pdf](http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_2016_v.1.2.pdf)
- 11) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 2.2017 – March 2018, 2017
- 12) [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf)
- 13) 13. P. Hesketh, M. G. Kris, et al. “Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update”. *Journal of Clinical Oncology.* Volume 35 (28), October 1, 2017 <http://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2017.74.4789>

## СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

### **Антиэметическая терапия**

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

Тошнота и рвота, сопутствующие химиотерапии, относятся к числу наиболее неприятных аспектов этого вида лечения (1,2). Не будучи самым серьезным побочным эффектом химиотерапии, рвота, тем не менее, сильно ухудшает качество жизни и снижает ощущение благополучия (1,3). В некоторых случаях пациенты

откладывают или полностью прекращают химиотерапию из-за непереносимой тошноты и рвоты (1).

Кроме того, рвота, как таковая, может представлять угрозу здоровью, поскольку неконтролируемая рвота приводит к обезвоживанию, нарушению баланса метаболитов и к анорексии (4,5).

Факторы, связанные с терапией:

Высокая эметогенная способность некоторых препаратов,

Комбинированная терапия

Режим и способ введения препаратов

Высокие дозы химиотерапевтических препаратов (6).

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

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

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приема per os
Высокий (рвота у 90 % больных и более)	<p>Цисплатин Мехлорэтамин Стрептозоцин Циклофосфан <math>\geq 1500</math> мг / м<sup>2</sup> Кармустин (BCNU) Дакарбазин</p> <p>Схема «АС»: • эпирубицин 100 мг / м<sup>2</sup> или • доксорубицин 60 мг / м<sup>2</sup> + – циклофосфамид 600 мг / м<sup>2</sup> .</p> <p>2) Режимы на основе карбоплатина</p>	<p>Гексаметилмеламин Прокарбазин</p>
Умеренный (рвота у 30–90 % больных)	<p>Оксалиплатин Цитарабин <math>&gt; 1</math> г / м<sup>2</sup> Карбоплатин Ифосфамид Циклофосфамид <math>&lt; 1500</math> мг / м<sup>2</sup> Доксорубицин Даунорубицин Эпирубицин</p>	<p>Циклофосфамид Темозоломид Винорельбин Иматиниб Кризотиниб Церитиниб Босутиниб</p>

	Идарубицин Иринотекан Азацитидин Бендамустиин Клофарабин Алемтузумаб Трабектидин Ромидепсин Тиотепа	
Низкий (рвота у 10–30 %)	(Nab-) Паклитаксел Доцетаксел Митоксантрон Доксорубицин липосомальный Иксабепилон Топотекан Этопозид Пеметрексед Метотрексат Митомицин Гемцитабин Цитарабин $\leq 1000$ мг / м <sup>2</sup> 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 Вариностаг
Минимальный (< 10 % больных)	Блеомицин Бусульфан хлордеоксиаденозин Флюдарабин Винбластин Винкристин Винорельбин Бевацизумаб Офатумумаб Ниволумаб Пембролизумаб	2- Хлорамбуцил Гидроксиуреа L-фенилаланин мустард 6-тиогуанин Метотрексат Гефитиниб Эрлотиниб Сорафениб Мелфалан Вемурафениб Помалидомид

	Пискантрон Пралатрексат	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 ТРВХ.

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

ТРВХ – тошноты и рвота, вызванная химиотерапией

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

5-НТЗ - антагонисты серотониновых 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 НК1 рецепторов недоступны при использовании схемы АС, палоносетрон является предпочтительным антагонистом 5-НТЗ рецепторов.

Таблица 3. Обновленные рекомендации MASCC/ESMO 2016 ТРВХ.

Отсроченная тошнота и рвота.

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

DEX - дексаметазон

APR - апрепитант

MCP - метоклопромид

Ключевые обновления в рекомендациях по контролю ТРВХ, NCCN 2017:

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

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

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

Ключевые обновления в рекомендациях по контролю ТРВХ, ASCO 2017:

Взрослым пациентам, получающим высокоэметогенную химиотерапию цисплатином, либо комбинацией циклофосфамидов и антрациклина, к стандартному антиэметическому режиму (комбинация антагонистов рецепторов 5-HT<sub>3</sub> + 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-HT<sub>3</sub> + 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-HT <sub>3</sub> + DEX* + NK 1+Olanzapine*
Высокий (AC)	5-HT <sub>3</sub> + DEX* + NK 1+Olanzapine*
Карбоплатин	5-HT <sub>3</sub> + DEX + NK 1
Умеренный (кроме карбоплатина)	5-HT <sub>3</sub> + DEX
Низкий	5-HT <sub>3</sub> 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-HT) 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 острая рвота	и	Апрепитант 125мг внутрь однократно в день химиотерапии* -или- Фосапрепитант 150 в/в, однократно в день химиотерапии
Апрепитант* фосапрепитант отсроченная рвота	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 палонсетрон 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 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 <sup>2</sup> поверхности тела (0,64 млн. МЕ или 5 мкг на кг массы тела) в день п/к или в/в ежедневно через 24–72 часа после последнего дня ХТ до достижения необходимого стабильного АЧН

#### Показания для назначения колониестимулирующих факторов

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

<p>когда редукция доз цитостатиков может негативно влиять на сроки жизни.</p>	<p>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.</p>
<p>!!! Первичная профилактика Г-КСФ не показана во время ХЛТ на область грудной клетки, так как увеличивает частоту миелосупрессии и риск осложнений и смерти.</p>	

### 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
<p>Эритропоэзстимулирующие препараты</p>	<p>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</p>
	<p>Эпоэтин бета 30 000 МЕ × 1 раз в нед. п/к</p>
	<p>Эпоэтин тета 20 000 МЕ × 1 раз в нед. п/к</p>
	<p>Дарбэпоэтин альфа  2,25 мкг/кг × 1 раз в нед. п/к  500 мкг × 1 раз в 3 нед. п/к</p>
<p>Препараты железа</p>	<p>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</p>
	<p>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</p>

	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