

Одобрен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «08» сентября 2023г
Протокол №189

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ГОРТАНОГЛОТКИ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код (ы) МКБ-10:

С 14.1 Злокачественное новообразование гортаноглотки.

1.2 Дата разработки и пересмотра протокола: 2017год (пересмотр 2023 год)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;

Гр – Грей;

КТ – компьютерно – томографическое исследование;

ЛТ – лучевая терапия;

МРТ – магнитно – резонансная томография;

Мтс – метастаз;

ОГК – органы грудной клетки;

ПХТ – полихимиотерапия;

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография;

РОД – разовая очаговая доза;

УЗИ – ультразвуковое исследование;

ЭКГ – электрокардиография;

RW – реакция Вассермана.

ECOG - Eastern Cooperative Oncology оценка общего состояния больного.

ПФ – схема химиотерапии (препараты платины и фторурацила)

ДПФ - схема химиотерапии (препараты платины, доцетаксела и фторурацила)

AUC - статистический показатель, площадь, ограниченная некоторой кривой и осью абсцисс

TNM - международная классификация стадий злокачественных новообразований (Tumor Nodulus Metastasis).

ECOG – шкала оценки общего состояния онкологического больного (Eastern Cooperative Oncology Group).

1.4 Пользователи протокола: онкологи, лучевые терапевты, химиотерапевты, отоларингологи, врачи общей практики, врачи скорой и неотложной помощи.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 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 [1]: **Рак гортаноглотки** – злокачественная опухоль с поражением анатомической области границей, которой является линия нижней границы ротоглотки на уровне большого рожка подъязычной кости и верхнего края свободной части надгортанника перпендикулярная к задней стенке глотки, нижней – плоскость, проходящая по нижнему краю перстневидного хряща. Граница с гортанью – линия, проходящая по свободному краю надгортанника, краю черпаловидно-надгортанных складок и черпаловидных хрящей. Чаще всего опухоли развиваются в грушевидном синусе, а позади перстневидной области и на задней стенке опухоли возникают редко.

1.8 Классификация [2]:

Анатомическая классификация:

Гортаноглотка (C14.2):

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

Регионарные лимфоузлы:

1. Глубокие шейные лимфатические узлы, расположенные вдоль внутренней яремной вены и в подчелюстной области.

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

T – первичная опухоль

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

| | |
|-----------------|--|
| | хрящ, подъязычную кость, мягкие ткани шеи, (подъязычные мышцы или подкожную жировую клетчатку), щитовидную железу. |
| T4 _b | опухоль распространяется на превертебральную фасцию, сонную артерию или медиастинальные структуры. |

N – регионарные лимфатические узлы

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

M – отдаленные метастазы

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

Таблица 3. Группировка по стадиям:

| Стадия | T | N | M |
|------------|--|--|----------------|
| Стадия 0 | T _{is} | N ₀ | M ₀ |
| Стадия I | T ₁ | N ₀ | M ₀ |
| Стадия II | T ₂ | N ₀ | M ₀ |
| Стадия III | T ₃ | N ₀ | M ₀ |
| | T ₁ , T ₂ , T ₃ | N ₁ | M ₀ |
| Стадия IVA | T ₁ , T ₂ , T ₃ | N ₂ | M ₀ |
| | T _{4a} | N ₀ , N ₁ , N ₂ | M ₀ |
| Стадия IVB | T _{4b} | любая N | M ₀ |
| | любая Т | N ₃ | M ₀ |
| Стадия IVC | любая Т | любая N | M ₁ |

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

pT – первичная опухоль

Категории pT соответствуют категориям T.

pN – регионарные лимфатические узлы

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

| | |
|------------------------|--|
| pN_x | Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены |
| pN₀ | Метастазы регионарных лимфатических узлов отсутствуют. |
| pN₁ | Метастазы в одном ипсилатеральном лимфатическом узле, 3 см или менее в наибольшем измерении без экстранодального расширения. |
| pN₂ | Метастазы делятся на: |
| pN_{2a} | метастазы в единичном ипсилатеральном узле более 3 см, но менее 6 см в наибольшем измерении без экстранодального расширения. |
| pN_{2b} | метастазы во множественные ипсилатеральные узлы не более 6 см, в наибольшем измерении без экстранодального расширения. |
| pN_{2c} | Метастазы с обеих сторон шеи или в контрлатеральные узлы не более 6 см, в наибольшем измерении без экстранодального расширения. |
| pN_{3a} | метастазы в л/узлы шеи более 6 см, в наибольшем измерении без экстранодального расширения. |
| pN_{3b} | Метастазы более 3 см в одном или нескольких лимфатических узлах, или мултиипсилатеральные, или любые контрлатеральные или билатеральные лимфатические узлы в наибольшем измерении без экстранодального расширения. |

pM – отдаленные метастазы.

Категории pM соответствуют категориям M.

Гистопатологическая классификация – G:

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – средняя степень дифференцировки;

G3 – низкая степень дифференцировки.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [13]:

Диагностические критерии постановки диагноза ^[13]:

Жалобы:

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

Анамнез:

- Наличие вышеописанных жалоб в течение, нескольких месяцев, часто в анамнезе безуспешное лечение от ларингита или фарингита.
- В определённых случаях первым симптомом болезни являются увеличенные безболезненные лимфатические узлы на шее (уровни 2-5).

Физикальное обследование [13]:

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

Лабораторные исследования [13]:

- цитологическое исследование (наличие этого заключения достаточно для постановки окончательного диагноза) Критерий – 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 [13]:

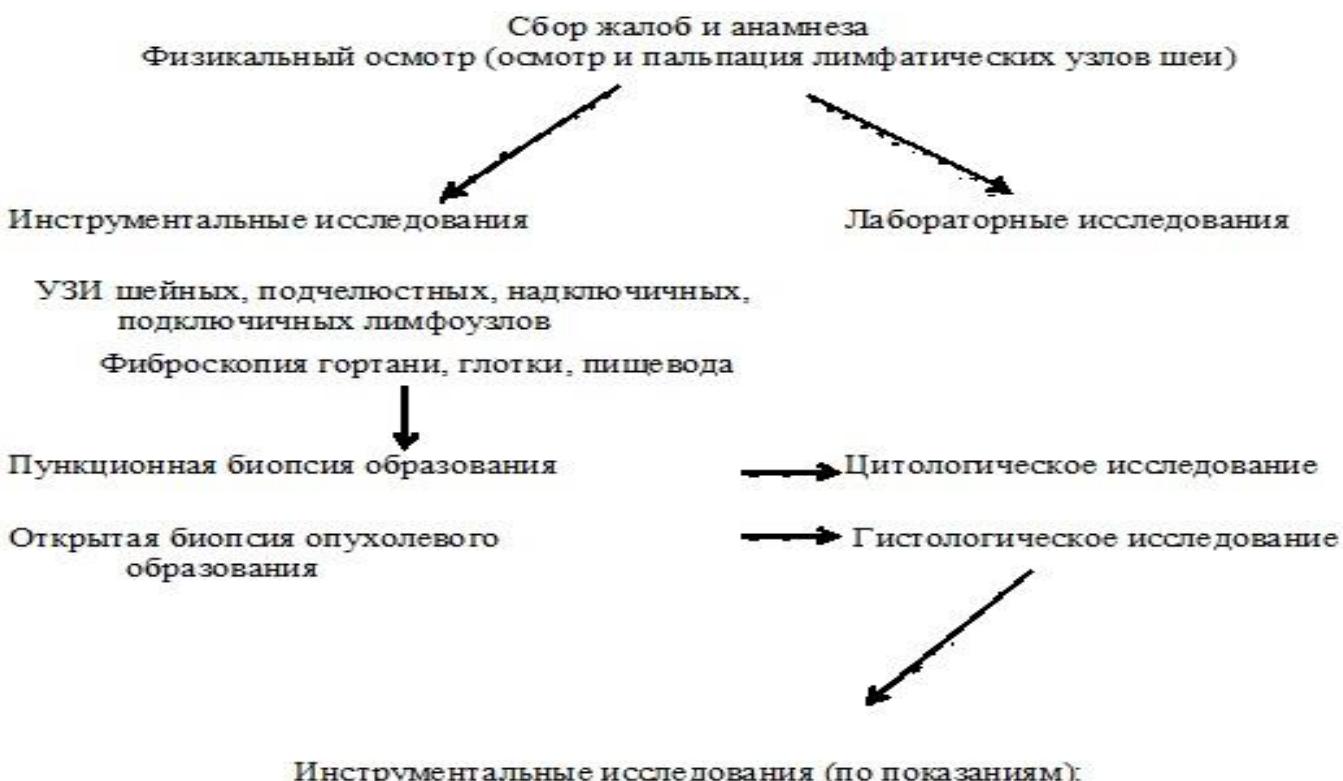
- Непрямая ларингоскопия – наличие опухоли или изъязвления в области гортаноглотки, оценить подвижность голосовой связки и элементов гортани в целом.
- Фиброскопия гортани, глотки, пищевода – тоже что и выше, плюс возможность более детально оценить опухоль, ее распространенность на устье пищевода, подсвязочное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

- открытая биопсия увеличенных лимфатических узлов шеи (при 3-х кратной отрицательной тонкоигольной биопсии и невозможности верификации основного процесса).

Показания для консультации узких специалистов [13]:

- 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 инсультов, черепно-мозговых травм)
- 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:



2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

| Диагноз | Обоснование для дифференциальной диагностики | Обследования | Критерии исключения диагноза |
|------------------------------------|---|---|--|
| Доброположественные опухоли | Возникают в любом отделе гортаноглотки. Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения. | Пункционная биопсия образования Открытая биопсия опухолевого образования | Цитологическая/гистологическая морфологическая верификация |
| Фарингит, ларингит | Характерное острое начало, симптомы сохраняются не более 2-3 недель. | Физикальный осмотр (осмотр и пальпация лимфатических узлов шеи) УЗИ шейных, подчелюстных, надключичных, подключичных лимфоузлов КТ/МРТ/ПЭТ/КТ | Цитологическая/гистологическая морфологическая верификация |
| Поллипоз горлани, глотки | Возникают в любом отделе гортаноглотки. Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения. | Пункционная биопсия образования Открытая биопсия опухолевого образования | Цитологическая/гистологическая морфологическая верификация |

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

3.1 Немедикаментозное лечение: нет.

3.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне: нет.

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение: нет.

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

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [13]:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

Наличие у больного морфологически верифицированного рака гортаноглотки, подлежащего специализированному лечению.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

Кровотечение и распад опухоли, выраженный болевой синдром, опухолевый стеноз горлани.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [13]:

5.1 Общие принципы лечения:

Цели лечения:

- ликвидация опухолевого очага и метастазов;
- достижение полной или частичной регрессии, стабилизации опухолевого процесса
- увеличение продолжительности жизни.

| Стадия | Лечение |
|---------------|---|
| I-II стадии | <p>(T1 N0 M0, некоторые T2 N0 M0). Оперативное лечение (резекция гортаноглотки (открытая/эндоскопическая) с гемитироидэктомией) с профилактической односторонней или двухсторонней селективной шейной диссекцией, уровни 2-4 в некоторых случаях уровень VI. [10, 12].</p> <p>Самостоятельная лучевая терапия На зоны первичной опухоли и доказанные метастазы лимфоузлов шеи, включая зоны высокого риска метастазирования в узлы шеи и зоны вероятного субклинического поражения. – 66 Гр (2.2 Гр/фракция) до 70 Гр (2.0 Гр/фракция); ежедневно в 6–7 недель. 69.96 Гр (2.12 Гр/фракция) ежедневно в 6–7 недель. Гиперфракционирование – 81.6 Гр/7 недель (1.2 Гр/фракция, два раза в день). На зоны среднего и низкого риска распространения опухоли 44–50 (2.0 Гр/фракция) до 54–63 Гр (1.6–1.8 Гр/фракция)</p> <p>Совместная лучевая терапия. Высокий риск: 70 Гр (2.0 Гр/фракция) Средний и низкий риск: 44–50 Гр (2.0 Гр/фракция) до 54–63 Гр (1.6–1.8 Гр/фракция)</p> <p>При полной регрессии основной опухоли, эффект оценивается через 0–3 мес.</p> <p>При стабилизации или частичной регрессии МТС в л/у шеи. Лучевая терапия.</p> <p>При прогрессировании МТС в л/у шеи либо с положительными краями опухоли. Химиолучевая терапия. При полной регрессии основной опухоли и регионарных МТС эффект оценивается через 4–8 недель. При клиническом прогрессировании или стабилизации - КТ с в/в контрастированием и/или МРТ с в/в контрастированием для оценки распространенности опухоли.</p> <p>При положительных краях опухоли если возможно повторная резекция либо химиолучевая терапия.</p> |
| II-IVa стадия | <p>(T2-3 N0-3 M0 или T1 N+ M0). Индукционная ПХТ (УД - А) с последующим КТ/МРТ с в/в контрастированием.</p> <p>При полном регрессе или стабилизации процесса. Лучевая терапия либо продолжение курсов ПХТ. После системной терапии КТ с в/в контрастированием через 4–8 недель.</p> <p>Частичная/полная ларингофарингоэктомия+шейная лимфодиссекция+тироидэктомия.</p> <p>При полной регрессии основной опухоли и стабилизации или частичной регрессии МТС в л/у шеи. Лучевая терапия. Химиолучевая</p> |

| | |
|-----------------------|--|
| | <p>терапия [16, 17, 18]. При полной регрессии основной опухоли и регионарных мтс эффект оценивается через 4-8 недель. При клиническом прогрессировании или стабилизации выполнить - КТ с в/в контрастированием и/или МРТ с в/в контрастированием для оценки распространенности опухоли. При клинической полной регрессии выполнить - КТ с в/в контрастированием и/или МРТ с в/в контрастированием. При обнаружении опухоли «спасительная» хирургическая операция. При полной регрессии – динамическое наблюдение.</p> <p><u>При стабилизации или прогрессировании основной опухоли+положительные края.</u></p> <p>Лучевая терапия/химиолучевая терапия/химиотерапия.</p> <p>Хирургия - ларингофарингэктомия с пластикой пищевода, шейная диссекция одно или двухсторонняя (уровни 2-4 при N0, все уровни при N+). При неблагоприятных результатах гистологии (см приложение) – лучевая терапия или химиолучевая терапия. При отсутствии неблагоприятных результатов гистологии – лучевая терапия. Хирургия (УД - А) - ларингофарингэктомия с пластикой пищевода, шейная диссекция одно или двухсторонняя (уровни 2-4 при N0, все уровни при N+). При неблагоприятных результатах гистологии (см приложение) – лучевая терапия или химиолучевая терапия. При отсутствии неблагоприятных результатов гистологии – динамическое наблюдение.</p> <p>Химиолучевая терапия (УД - А) - Полная клиническая регрессия основной опухоли и шейных метастазов. Оценка эффекта через 4-8 недель по данным - КТ с в/в контрастированием и/или МРТ с в/в контрастированием. При обнаружении остаточной опухоли «спасительная» хирургическая операция или шейная диссекция (уровни 1-6). При полной регрессии – динамическое наблюдение. Полная клиническая регрессия основной опухоли и частичная шейных метастазов. Шейная диссекция одно или двухсторонняя (уровни 1-6). Остаточная опухоль в области гортаноглотки . «Спасительная операция» на основной очаг и шейная диссекция</p> |
| IVA стадия | <p>(T4a N+ M0). (УД - В). Хирургия (предпочтительно) - ларингофарингэктомия с пластикой пищевода, шейная диссекция одно или двухсторонняя (уровни 2-4 при N0, все уровни при N+). При неблагоприятных результатах гистологии(см приложение) – химиолучевая терапия. При отсутствии неблагоприятных результатов гистологии – лучевая терапия или химиолучевая терапия.</p> <p>Индукционная ПХТ с последующим КТ/МРТ с в/в контрастированием. При регрессии или стабилизации процесса. Лучевая терапия/химиолучевая терапия.</p> <p>Химиолучевая терапия - Полная клиническая регрессия основной опухоли и шейных метастазов. Оценка эффекта через 4-8 недель по данным - КТ с в/в контрастированием и/или МРТ с в/в контрастированием. При обнаружении остаточной опухоли</p> |

| | |
|---------------------------|--|
| | «спасительная» хирургическая операция или шейная диссекция (уровни 1-6). При полной регрессии – динамическое наблюдение. Полная клиническая регрессия основной опухоли и частичная шейных метастазов. Шейная диссекция одно или двухсторонняя (уровни 1-6). Остаточная опухоль в области гортаноглотки. «Спасительная операция» на основной очаг и шейная диссекция |
| IVB или IVC стадия | (УД - С). ECOG 0-1 (оценка статуса больного). Химиолучевая терапия по описанной ниже методике. ECOG 2 лучевая терапия или химиолучевая терапия. ECOG 3 - Паллиативная лучевая терапия,monoхимиотерапия или симптоматическая терапия |

5.2 Немедикаментозное лечение [13]:

Режим больного 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 [13]:

Показания к лучевой терапии:

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

Методы лучевой терапии:

- непрерывная лучевая терапия;
- фракционированная лучевая терапия при РОД от 1,6 Гр до 12,0 Гр 2-5 фракций в неделю;
- стандартное фракционирование;
- гиперфракционирование;
- томотерапия.

Противопоказания к лучевой терапии:

Абсолютные противопоказания:

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

Относительные противопоказания:

- беременность;

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

Для всех пациентов рекомендовано проведение лучевой терапии с модулированной интенсивностью (IMRT) или 3D конформной лучевой терапии (УД - А).

Облучение проводится на гамматерапевтических аппаратах или линейных ускорителях.

При проведении самостоятельной лучевой терапии (УД – А):

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

При проведении химиолучевой терапии (УД – А):

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

Критерии эффективности лечения:

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

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

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

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

5.3 Медикаментозное лечение [13]:

Химиотерапия:

Существует несколько видов химиотерапии, которые отличаются по цели назначения:

- неоадьювантная химиотерапия опухолей назначается до операции, с целью уменьшения неоперабельной опухоли для проведения операции, а так же для выявления чувствительности раковых клеток к препаратам для дальнейшего назначения после операции.

- адьювантная химиотерапия назначается после хирургического лечения для предотвращения метастазирования и снижения риска рецидивов.
- лечебная химиотерапия назначается для уменьшения метастатических раковых опухолей.

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

Показания к химиотерапии:

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

Противопоказания к химиотерапии:

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

Абсолютные противопоказания:

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

Относительные противопоказания:

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

Ниже приведены схемы наиболее часто используемых режимов полихимиотерапии при плоскоклеточном раке любой локализаций в области головы и шеи. Они могут быть использованы при проведении как неоадьювантной (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 химиопрепараторов стала «золотым стандартом» при сравнении эффективности применения различных химиопрепараторов в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи для всех крупных многоцентровых исследований. Последняя схема представляется наиболее эффективной, но и наиболее токсичной, однако при этом обеспечивающей более высокие показатели выживаемости и локорегионарного контроля по сравнению с использованием традиционной схемы ПФ в качестве индукционной полихимиотерапии [4,5].

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

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

Схемы химиотерапии [13]:

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, винクリстин, циклофосфамид как вторая линия химиотерапии

При проведении как неоадьювантной, так и адьювантной полихимиотерапии при раке головы и шеи возможно применение следующих схем и комбинации химиопрепараторов.

● Первичная химиотерапия+ЛТ

Высокие дозы Цисплатина

Карбоплатин/5 Фторурацил инфузионный

● Другие рекомендуемые режимы:

Еженедельно Цисплатин (40мг/м²)

Карбоплатин/паклитаксел

Инфузионный 5 ФУ

Цетуксимаб

Цисплатин/ инфузионный 5ФУ

Цисплатин/ паклитаксел

Индукционная/продолжение курсов ПХТ
Доцетаксел/цисплатин/ инфузионный 5 ФУ
Паклитаксел/цисплатин/ инфузионный 5 ФУ

● Совместная химиотерапия с ЛТ, при прогрессировании

Еженедельно Цисплатин+ЛТ
Еженедельно Карбоплатин+ЛТ
Еженедельно Цетуксимаб+ЛТ.

● Послеоперационная химиотерапия

Цисплатин
Доцетаксел/Цетуксимаб (если цисплатин неприемлем и с экстраполударным распространением и/либо позитивные края опухоли)

● Рецидивные, метастатические или нерезектабельные опухоли (без операции либо ЛТ)

Первая линия:

Пембролизумаб/преп. платины (цисплатин или карбоплатин)/5ФУ
Пембролизумаб (для опухолей с экспрессией PD-L1 с CPS \geq 1)

● Последующая линия (если до этого не применялись):

Ниволумаб (при прогрессировании либо после препаратов платины)
Пембролизумаб (при прогрессировании либо после препаратов платины)

● Другие рекомендуемые режимы

Комбинированные режимы

Цетуксимаб/преп. платины (цисплатин или карбоплатин) 5ФУ
Цисплатин/цетуксимаб
Цисплатин или карбоплатин/доцетаксел или паклитаксел
Цисплатин/5 ФУ
Цисплатин или карбоплатин/доцетаксел/цетуксимаб
Цисплатин или карбоплатин/паклитаксел/цетуксимаб
Пембролизумаб/ преп. платины (цисплатин или карбоплатин)/ паклитаксел

● Монорежим

Цисплатин
Карбоплатин
Карбоплатин
Паклитаксел
Доцетаксел
5 ФУ
Метотрексат
Цетуксимаб
Капецитабин
Афatinиб (если прогрессирование либо после преп. платины)

Применимо при определенных случаях

- Цетуксимаб/ниволумаб
- Цетуксимаб/пембролизумаб

Для определенных опухолей пазух носа (мелкоклеточная, нейробластома, нейроэндокринные опухоли)

Цисплатин/этопозид или карбоплатин/этопозид

Циклофосфамид/доксорубицин/винクリстин

- Пембролизумаб (MSI-H, dMMR, TMB-H [$\geq 10\text{mut}/\text{Mb}$] tumors)

Цисплатин/пеметрексед (PS 0-1)

Гемцитабин/паклитаксел

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/м² (первая инфузия) в виде 120-минутной инфузии, 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 рецидивирующими или метастатическими плоскоклеточными раками головы и шеи в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины (до 6 циклов) Цетуксимаб используется как поддерживающая терапия до появления признаков прогрессирования заболевания заболевания. Химиотерапия начинается не ранее чем через 1 час после окончания инфузии Цетуксимаба.

В случае развития кожных реакций на введение Цетуксимаба терапию можно возобновить с применением препарата в редуцированных дозах (200мг/м² после второго реакции и 150мг/м²-после третьего).

Иммунотерапия.

При неоперабельном рецидивном, метастатическом плоскоклеточном раке головы и шеи у взрослых пациентов возможно применение моноклональных антител - ингибиторов иммунных контрольных точек, блокирующих PD-1 рецептор: пембролизумаб или ниволумаб.

Пембролизумаб используется либо в монорежиме (после прогрессирования на препаратах платины при экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$), либо в составе ПХТ с производными платины и 5 фторурацилом (в первой линии при экспрессии PD-L1 с CPS ≥ 10).

Ниволумаб показан в монорежиме при прогрессировании опухоли во время или после платиносодержащей химиотерапии [2,3].

Рекомендованы следующие схемы противоопухолевой иммунотерапии:

Пембролизумаб, монотерапия: 200 мг в/в (30 минутная инфузия), 1 раз в 21 день до 2х лет.

Пембролизумаб 200 мг в/в (30 минутная инфузия), 1 раз в 21 день до 35 циклов + Карбоплатин AUC 5 мг/м² + 5 фторурацил 1000мг/м²/в день в 1,2,3,4 дни в течении 6 циклов длительностью по 3 недели каждый.

Пембролизумаб 200 мг в/в (30 минутная инфузия), 1 раз в 21 день до 35 циклов + Цисплатин 100 мг/м² + 5 фторурацил 1000 мг/м²/в день в 1,2,3,4 дни в течении 6 циклов длительностью по 3 недели каждый .

Ниволумаб, монотерапия: 240 мг 1 раз в 2 недели (30-минутная инфузия) до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2 лет.

Уровень общего ответа на противоопухолевую иммунотерапию без ПХТ после прогрессирования на платиносодержащих режимах в общих популяциях регистрационных исследований у пациентов с раком головы и шеи составил 14,6% на пембролизумабе и 13% на ниволумабе

В качестве второй или последующих линий терапии рекомендовано использование иммунотерапии – пембролизумаба для PD-L1 – позитивных опухолей или опухолей с микросателлитной нестабильностью [3].

Химиолучевая терапия.

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

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

При проведении одновременного химиолучевого лечения рекомендованы следующие схемы химиотерапии.

- Цисплатин 20-40мг/м² в/в еженедельно, при проведении лучевой терапии.

Лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 66-70Гр. Разовая очаговая доза- 2 Гр.

- Карбоплатин (AUC1,5-2,0) в/в еженедельно, при проведении лучевой терапии.

Лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 66-70Гр. Разовая очаговая доза- 2 Гр.

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

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения)

| Лекарственная группа | Международное непатентованное наименование ЛС | Способ применения | Уровень доказательности |
|---|---|--|-------------------------|
| Антрациклины | Доксорубицин | 50–60 мг/м ² в/в в 1-й день | A |
| Производные платины | Цисплатин | 50–75 мг/м ² в/в в 1-й день | A |
| Противоопухолевые препараты таксанового ряда | Паклитаксел | 175 мг/м ² в/в в 1-й день | A |
| Производные платины | Карбоплатин | AUC 5–6 в/в в 1-й день | A |
| Алкилирующие соединения | Ифосфамид | 1,6 мг/м ² в/в в 1–3-й дни 1ч. инфузия | B |
| Противоопухолевые препараты таксанового ряда | Доцетаксел | 75 мг/м ² в/в каждые 3 нед. | A |
| Противоопухолевые препараты, антиметаболит | Гемцитабин | 1000 мг/м ² в 1-й и 8-й дни | A |
| Алкилирующие соединения | Циклоfosфамид | 600-1000мг/в в 1 день | A |
| Антиметаболиты | Фторурацил | 750-1000мг в/в 1-4 дни 96 ч инфузия | A |
| Цитотоксические антибиотики и родственные соединения | Блеомицин | 15мг в/в струйно 1-5 дни. | B |
| Антиметаболиты | Метотрексат | 1,6 мг/м ² в/в в 1–3-й дни 1ч. инфузия | B |
| Иммуно онкологический препарат Моноклональное антитело | Пембролизумаб | 200 мг в/в каждые 3 недели | A |
| Противоопухолевое средство. Химерное моноклональное антитело IgG1 | Цетуксимаб | 400мг/м ² (первая инфузия) в виде 120-минутной инфузии и далее в дозе 250 мг/м ² | A |
| Ингибиторы протеинкиназы | Афатиниб | 40 мг 1р/д Мак сут доза 50 мг | A |

5.4 Хирургическое вмешательство [13]:

Виды хирургических вмешательств:

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

Показания к хирургическому лечению:

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

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

Противопоказания к хирургическому лечению при злокачественном новообразовании гортаноглотки:

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

5.5 Дальнейшее ведение [13]:

Динамическое-наблюдение:

- 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.

5.6 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.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

6.1 Список разработчиков:

- 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. Хирург-онколог Центра Опухолей Головы и Шеи. АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
- 4) Ахметов Данияр Нуртасович - кандидат медицинских наук. Хирург-онколог Центра Опухолей Головы и Шеи. АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
- 5) Ахмедин Дархан Нагисханович – хирург онколог опухолей головы и шеи, ассистент кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Астана» кафедра онкологии.
- 6) Аппазов Саттар Адилович – онколог, хирург ГКП на ПХВ «Алматинского городского онкологического центра».
- 7) Брикков Руслан Иванович - Заместитель директора по клинической работе Мангистауского онкологического центра, врач-онколог хирург.
- 8) Слонева Нина Викторовна – онколог – хирург Центра Опухолей Головы и Шеи АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
- 9) Куздеев Азиз Алишерович – врач-лучевой терапевт Центра опухоли головы и шеи АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
- 10) Ешниязов Оразбек Бекмурзаевич – врач-химиотерапевт. АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии».
- 11) Рахманбердиева Эльвира Жайдаровна – врач клинический фармаколог, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии».

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты:

- 1) Шаунов Ергали Сатыбекович – доктор медицинских наук, заведующий отделения опухолей головы и шеи с торакальным отделением. КГП «Карагандинский областной онкологический диспансер»
- 2) Койшыбаев Арип Кубекович – кандидат медицинских наук, руководитель кафедры онкологии, оториноларингологии и лучевой диагностики, Независимый эксперт по онкологии, главный внештатный онколог Управления здравоохранения Актюбинской

области.

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его разработки или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы

- 1) 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>.
- 2) NCCN, Clinical Practice Guidelines in Oncology: head and neck ver. 1, 2015
- 3) Bernier J, Domenge C, Ossahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2018;350:1945-1952.
- 4) 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* 2014;350:1937-1944.
- 5) 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* 2015;27:843-850.
- 6) 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* 2013;21:320-326.
- 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/GuidelinesTools/mascc_antiemetic_guidelines_english_2016_v.1.2.pdf
- 11) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 2.2017 – March 2018, 2017 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
- 12) 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>
- 13) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 2.2023 — May 15, 2023