

Одобен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «14» марта 2019 года
Протокол №58

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ПОЛОСТИ НОСА И ПРИДАТОЧНЫХ
ПАЗУХ, КЛЕТКИ РЕШЕТЧАТОЙ КОСТИ**

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) мкб-10:

МКБ 10	
Код	Название
C30.0	Хряща носа
C30.0	Раковин носовых
C30.0	Внутренней части носа
C30.0	Перегородки носа
C30.0	Преддверия носа
C31.0	Верхнечелюстной пазухи
C31.1	Решетчатой пазухи
C31.2	Лобной пазухи
C31.3	Клиновидной пазухи
C31.8	Поражение придаточных пазух, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C31.9	Придаточной пазухи неуточненное

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

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

ЭКГ	–	электрокардиография
ЭХОКГ	–	эхокардиография УЗИ сердца
КТ	–	компьютерная томография
МРТ	–	магнитно резонансная томография
ПЭТ	–	позитронно эмиссионная томография
ППН	–	придаточные пазухи носа
ЖКТ	–	желудочно кишечный тракт
ДТС	–	дисплазия тяжелой степени
СОД	–	суммарно очаговая доза
РОД	–	разовая очаговая доза
ООД	–	областной онкологический диспансер
Гр	–	грей

ЛТ	–	лучевая терапия
ХТ	–	химиотерапия
ССС	–	сердечно сосудистая система
ЗНО	–	злокачественное новообразование
АЧТВ	–	активированная частичная тромбопластиновая время
МНО	–	международное нормализованное отношение
ВИЧ	–	вирус иммунодефицита человека
РФМК	–	растворимые комплексы фибрин-мономер
TNM	–	Tumor Nodulus Metastasis - международная классификация стадий злокачественных новообразований

1.4. Пользователи протокола: онкологи, челюстно-лицевые хирурги, отоларингологи, хирурги.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 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 высоко качественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+).
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.

1.7 Определение

Рак полости носа, придаточных пазух и клетки решетчатого лабиринта - злокачественная опухоль чаще эпителиального характера 73,2%, поражающая верхние дыхательные пути до носоглотки, а так же гайморовой, лобной, основной пазух и клетки решетчатого лабиринта, 26,8% соединительнотканная. Злокачественные новообразования полости носа и придаточных пазух носа, верхней челюсти составляет 1-3% среди злокачественных опухолей головы и шеи, 75-95% больных поступают в клинику с III-IV стадией заболевания. Различают 58 гистологических типов рака, но наиболее часто встречается плоскоклеточный рак, составляя, по данным различных авторов 54,8-92,8%, рак из малых слюнных желез наблюдается в 5,7-20% случаев. Среди соединительнотканых опухолей наиболее часто встречается эстезионейробластома 61,9%, реже – рабдомиосаркома 14,3%.

Меланома полости носа отмечается редко в 10,4%, характеризуется менее агрессивным течением в сравнении с локализацией в других органах [1;2] (УД-А).

Новообразования в полости носа и придаточных пазухах, развиваются на фоне хронических гиперпластических процессов, предшествующими заболеваниями являются:

- полипозный риносинусит с железисто-фиброзным полипом;
- плеоморфная аденома малой слюнной железы в области неба;
- полипозный риносинусит с инвертированной или переходноклеточной папилломой на фоне метаплазии и
- дисплазии эпителия тяжелой степени (ДТС);
- хроническая язва, перфорация носовой перегородки и лейкоплакия;
- хронический гиперпластический гайморит с ДТС;
- пигментный невус, радикулярная или фолликулярная киста;
- постлучевые повреждения тканей;
- фиброматоз;
- хронический фронтит в сочетании с травмой;
- гемангиома;
- остеобластокластома;
- плоскоклеточная папиллома.

По данным А.У. Минкина [3] (УД-А), фоновые процессы предшествуют раку в 56,7% случаев, грануляции и полипы под воздействием постоянных гнойных выделений превращаются в рак. Развитию патологических состояний способствуют неблагоприятные факторы внешней среды, воздействие (вдыхание) канцерогенных веществ физической и химической природы, особенно в группе лиц, связанных с вредным производством, прижигание или удаление полипозных новообразований.

1.8 КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ПОЛОСТИ НОСА, ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ И КЛЕТОК РЕШЕТЧАТОГО ЛАБИРИНТА [4].

TNM классификация

T – первичная опухоль:

T_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T₀ – первичная опухоль не определяется;

T_{is} – преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).

ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНАЯ ПАЗУХА:

T1 - опухоль ограничена слизистой оболочкой без эрозии или деструкции кости;

T2 - опухоль, эрозирующая или разрушающая внутренние структуры, включая твердое нёбо и/или средний носовой ход, за исключением расширения к задней стенке верхней челюсти синусовой и крыловидной пластинки;

T3 - опухоль распространяется на любую из следующих структур: подкожная клетчатка щеки, задняя стенка; гайморовой пазухи, нижняя или медиальная стенка орбиты, клетки решетчатой кости, крылонёбная ямка;

T4A - опухоль распространяется на любую из следующих структур: передние отделы орбиты, кожу щеки, крыловидные пластинки, подвисочную ямку, решетчатую пластинку, основную или лобные пазухи;

T4B - опухоль распространяется на любую из следующих структур: верхушку глазницы, твердую мозговую оболочку, мозг, среднюю черепную ямку, черепные нервы, кроме места деления тройничного нерва в верхней челюсти (вторая ветвь тройничного нерва), носоглотку.

ПОЛОСТЬ НОСА И ПАЗУХИ РЕШЕТЧАТОЙ КОСТИ:

T1 опухоль находится в пределах одной части носовой полости или клеток решетчатой кости с или без разрушения кости;

T2 опухоль распространяется на две части одного органа или на смежный отдел в пределах назоэтмоидального комплекса с или без инвазии кости;

T3 опухоль распространяется на медиальную стенку или нижнюю стенку орбиты, верхнечелюстную пазуху, небо или решетчатую пластинку;

T4A опухоль распространяется на любую из следующих структур: на передние отделы орбиты, кожу носа или щеки, крыловидные пластинки основной кости, лобную или основную пазуху, минимальное прорастание в переднюю черепную ямку;

T4B опухоль распространяется на любую из следующих структур: верхушку глазницы, твердую мозговую оболочку, мозг, среднюю черепную ямку, черепные нервы, кроме места деления тройничного нерва в верхней челюсти (вторая ветвь тройничного нерва), носоглотку или скат.

РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ:

Регионарными лимфатическими узлами для носа и придаточных пазух являются подчелюстные, подбородочные и глубокие шейные лимфатические узлы, расположенные вдоль сосудисто-нервного пучка шеи. Однако злокачественные опухоли полости носа и придаточных пазух метастазируют относительно редко.

N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см и менее в наибольшем измерении без экстранодального расширения;

N2 – метастазы делятся на:

N2A – метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения более 3 см, но не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального расширения;

N2B – метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см без экстранодального расширения;

N2C – метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или контрлатеральных лимфатических узлах не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального расширения;

N3A – метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального расширения.

N3B – метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах с клиническим экстранодальным расширением

Примечание:

- наличие вовлечения кожи или инвазии мягких тканей с глубокой фиксацией/привязкой к лежащие в основе мышцы или смежные структуры или клинические признаки поражения нервов классифицируется как клиническое дополнительное узловое расширение.

M – ОТДАЛЕННЫЕ МЕТАСТАЗЫ:

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

pTNM ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ:

классификация pT соответствует классификации T.

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

PNX – 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:

PN2A - метастазы в единичном ипсилатеральном узле более 3см, но менее 6см в наибольшем измерении без экстранодального расширения.

PN2B - метастазы во множественные ипсилатеральные узлы не более 6см, в наибольшем измерении без экстранодального расширения.

PN2C - метастазы с обеих сторон шеи или в контрлатеральные узлы не более 6см, в наибольшем измерении без экстранодального расширения .

PN3A - метастазы в л/узлы шеи более 6см, в наибольшем измерении без экстранодального расширения.

PN3B – метастазы более 3 см в одном или нескольких лимфатических узлах, или мульти ипсилатеральные, или любые контрлатеральные или билатеральные лимфатические узлы в наибольшем измерении без экстранодального расширения.

ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА G:

GX – степень дифференцировки не может быть установлена;

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – средняя степень дифференцировки;

G3 – низкая степень дифференцировки;

G4 – недифференцированные опухоли.

R-КЛАССИФИКАЦИЯ:

наличие или отсутствие остаточной опухоли после лечения обозначается символом r. определения r-классификации применимы ко всем локализациям опухолей головы и шеи. эти определения следующие:

RX – наличие остаточной опухоли не определяется;

R0 – остаточной опухоли нет;

R1 – микроскопическая остаточная опухоль;

R2 – макроскопическая остаточная опухоль.

ГРУППИРОВКА ПО СТАДИЯМ:

СТАДИЯ	T	N	M
СТАДИЯ 0	Tis	N0	M0
СТАДИЯ I	T1	N0	M0
СТАДИЯ II	T2	N0	M0
СТАДИЯ III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
СТАДИЯ IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4A	N0, N1, N2	M0
СТАДИЯ T4B	T4B	любая N	M0
	любая T	N3	M0
СТАДИЯ IVC	любая T	любая N	M1

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

2.1 ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА:

Жалобы:

- на затрудненное носовое дыхания;
- кровоточивость из носа;
- обильное слизистое отделяемое из полости носа;
- появление опухолевого образования в просвете полости носа;
- головные боли;
- зловонный запах;
- деформация лица;
- экзофтальм;
- костный дефект твердого неба и альвеолярного отростка верхней челюсти.

Анамнез:

I – II стадия - жалобы на затрудненное носовое дыхания, кровоточивость из носа, обильное слизистое отделяемое из полости носа, возможно появление опухолевого образования в просвете полости носа, возможно головные боли.

На КТ или рентгенографии определяется - дополнительное опухолевое образование в полости носа, или в одной из придаточных пазух носа, при второй стадии возможно деструкция участка костной ткани;

III стадия - жалобы на затрудненное носовое дыхания, кровоточивость из носа, обильное слизистое отделяемое из полости носа, зловонный запах, деформация

лица, возможно появление опухолевого образования в просвете полости носа, головные боли, возможно экзофтальм.

На КТ или рентгенографии определяется - дополнительное опухолевое образование занимающее полость носа распространяющееся на медиальную стенку или нижнюю стенку орбиты, верхнечелюстную пазуху, небо или решетчатую пластинку;

IV стадия - жалобы на отсутствие носового дыхания, кровоточивость из носа, обильное слизистое отделяемое из полости носа, зловонный запах, деформация лица, опухолевое образование в проекции верхнечелюстной пазухи, возможно появление опухолевого образования в просвете полости носа, головные боли, возможно экзофтальм.

На КТ или рентгенографии определяется - дополнительное опухолевое образование занимающее полость носа распространяющееся на любую из следующих структур: на передние отделы орбиты, кожу носа или щеки, крыловидные пластинки основной кости, лобную или основную пазухи, минимальное прорастание в переднюю черепную ямку, верхушку глазницы, твердую мозговую оболочку, мозг, среднюю черепную ямку, черепные нервы.

Лабораторные показатели при различных стадиях заболевания могут быть в пределах нормы.

Физикальное обследование:

- внешний осмотр лица, симметричность и конфигурация лица (асимметрия лица за счет опухолевой деформации мягких тканей, органа, прорастания и инфильтрации опухоли, нарушение функциональной деятельности органа);
- передняя и задняя риноскопия с определением носового дыхания (наличие и распространенность опухолевого процесса в полости носа или носоглотке, нарушение носового дыхания за счет стеноза опухолью просвета полости носа или носоглотки);
- орофарингоскопия с определением ограничения открывание рта (наличие и распространенность опухолевого процесса в полости рта, ротоглотку, ограничение открывание рта за счет тризма в результате распространенности опухоли на окружающие мягкие ткани);
- пальпаторное исследование лимфатических узлов подчелюстной области, шеи с обеих сторон (для наличия или отсутствия регионарных метастазов в лимфоузлах).

Лабораторные исследования:

- **цитология:** включает пункционную биопсию опухоли полости носа, верхнечелюстной пазухи, лимфоузла, изготовление мазков-отпечатков с опухоли и цитологическое исследование опухоли для определения морфологической структуры опухоли;
- **гистология:** включает биопсию опухолевой ткани с полости носа, верхнечелюстной пазухи, лимфоузла с целью определения морфологической структуры опухоли и степени ее злокачественности (гистологическая дифференцировка G).

Инструментальные исследования:

- компьютерная томография (КТ) или МРТ полости носа, придаточных пазух носа, верхней челюсти, клеток решетчатого лабиринта (для определения локализации опухолевого процесса, ее распространенности в прилежащие органы и ткани);
- УЗИ шеи и органов брюшной полости (для исключения наличия регионарных, отдаленных метастазов и сопутствующих заболеваний);
- рентгенография органов грудной клетки (для исключения отдаленных метастазов в средостении или других сопутствующих заболеваний);
- пункционная биопсия опухоли полости носа, верхнечелюстной пазухи, лимфоузла, изготовление мазков-отпечатков с опухоли и цитологическое исследование опухоли для определения морфологической структуры опухоли;
- биопсию опухолевой ткани с полости носа, верхнечелюстной пазухи, лимфоузла с целью определения морфологической структуры опухоли и степени ее злокачественности (гистологическая дифференцировка G);
- интраоперационная диагностика включает: биопсию опухолевой ткани, изготовление мазков-отпечатков с опухоли и срочное гистологическое исследование удаленной ткани.

Показания для консультации узких специалистов:

- консультация кардиолога (пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии кардиологического анамнеза или патологических изменений на ЭКГ);
- консультация невропатолога (при перенесенных ранее инсультах, черепно-мозговых травмах, менингитах);
- консультация гастроэнтеролога (при наличии эрозивной или язвенной болезни органов ЖКТ в анамнезе);
- консультация абдоминального онколога (при наличии метастазов и опухоли в органах брюшной полости);
- консультация нейрохирурга (при наличии метастазов головного мозга, позвоночник);
- консультация торакального хирурга (при наличии метастазов в легких и других сопутствующих заболеваниях);
- консультация офтальмолога (при местном распространенном опухолевом процессе в глаз, нарушении зрения);
- консультация психолога (при канцерофобии и наличии психологических заболеваний);
- консультация инфекциониста (при наличии и ранее перенесенном инфекционном заболевании);
- консультация фтизиатра (при наличии и ранее перенесенном туберкулезе);
- консультация эндокринолога (при наличии и обнаружении эндокринного заболевания).

2.1 Диагностический алгоритм:



2.2 Дифференциальная диагностика:

Таблица №1. Дифференциальная диагностика:

Нозологическая форма	Клинические проявления	
Хроническое воспаление верхнечелюстной пазухи	Обуславливается следующими их общими симптомами: продолжительностью заболевания, наличием в области верхней челюсти ноющих болей, затруднением носового дыхания, гнойными выделениями из носа. При хроническом воспалении верхнечелюстной пазухи	Отличие рака верхней челюсти от хронического воспаления верхнечелюстной пазухи в том, что при раке отмечаются деформация верхней челюсти в результате выпячивания передней стенки верхнечелюстной пазухи, расшатанность зубов,

	<p>отсутствует деформация верхней челюсти, не отмечается расшатанности зубов, гной выделяется в большем количестве, чем при раке и без примеси сукровицы. Пробный прокол указывает на наличие в пазухе гноя. На рентгенограмме отсутствуют признаки разрушения костных стенок верхнечелюстной пазухи, что обычно наблюдается при раке.</p> <p>Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения.</p>	<p>выделение из носа гноя с примесью сукровицы.</p>
Полип носа и ППН	<p>Полипы носа относятся к опухолевым образованиям весьма условно. Причина возникновения полипов - хронический воспалительный процесс в носу или придаточных пазухах носа. Разрастание слизистой оболочки носа может быть связано с аллергической настроенностью организма. Заболевание не имеет связи с возрастом и регистрируется в одинаковой пропорции и у мужчин, и у женщин.</p> <p>Симптомы: затруднение носового дыхания, заложенность носа с одной стороны. При присоединении воспаления - слизистое гнойное отделяемое из носа, упорные головные боли.</p> <p>Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения.</p>	<p>Проявляется в виде уплотненных очагов на слизистой оболочке, возможно появление язвочек. Крупная опухоль представляет собой мягкий серовато-белый узел, который занимает все пространство носовой полости.</p> <p>Клинические проявления и симптомы: односторонняя заложенность носа, носовые кровотечения, гнойное отделяемое из носа, боли, при локализации новообразования в синусах симптомы маскируются под синусит в хронической форме, в результате этого диагноз долго остается поставленным неправильно, онемение и гиперемия лица, экзофтальм, припухлость рядом со скуловой костью, деформация верхней</p>

		челюсти, деформация лица, визуально пальпируемый узел в полости носа, выпадение зубов, головные боли, слезотечение, нарушение зрения.
Адамантинома	<p>Адамантинома (амелобластома) относится к доброкачественным эпителиальным опухолям, напоминающим по гистологическому строению эмалевый орган зуба. Адамантинома появляется исподволь, развивается медленно и безболезненно. Начальные проявления опухоли, как правило, проходят незамеченными и могут быть обнаружены случайно при рентгенологическом исследовании. Пораженная опухолью челюстная кость постепенно утолщается, появляется заметная деформация лица. Поверхность утолщенной челюсти в большинстве случаев гладкая, но может быть и неровной. Кожные покровы над опухолью долго остаются неизмененными и подвижными. При значительном истончении кортикальной пластинки челюсти определяется податливость костной стенки. Со стороны полости рта определяются, утолщение и деформация альвеолярного отростка. Нередко в полости рта можно обнаружить свищи с серозно-гнойным отделяемым. Зубы,</p>	<p>Все злокачественные опухоли носовой полости и ППН имеют сходную картину заболевания: сначала все симптомы сводятся к затруднению носового дыхания. По мере прогрессирования болезни присоединяются слизистогнойные выделения из носа, носовые кровотечения, головные боли и тяжесть в голове</p>

	<p>расположенные в области опухоли, смещены, слегка подвижны и при перкуссии безболезненны.</p> <p>Адамантинома может нагноиться после удаления зубов, расположенных в зоне опухоли. При значительной величине опухоли стенки челюсти истончаются, возможны спонтанные переломы нижней челюсти, а также профузные кровотечения.</p> <p>Рентгенологически определяется участок деструкции кости овальной или округлой формы, ограниченный тонкой кортикальной пластинкой. Очаг деструкции кости чаще имеет поликистозный вид и напоминает пчелиные соты, реже — вид монокистозного вздутия.</p> <p>Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения.</p>	
Остеобластокластома	<p>Характеризуется отсутствием болевых ощущений; резко выраженной резорбцией корней зубов, обращенных в опухоль; неизменными лимфатическими узлами; при пункции опухоли получают кровь; на рентгенограмме челюсти — чередование участков разрежения кости и очагов уплотнения; иногда они разграничены плотными перегородками.</p> <p>Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического</p>	<p>Рентгенографическая картина карциномы зависит от первичной локализации опухоли. При первичных опухолях слизистой оболочки имеет место дефект кортикальной пластинки. В дальнейшем деструкция распространяется и на губчатую часть верхнечелюстной кости. Костные края кратерообразного дефекта обычно не четкие, лакунообразной формы.</p>

	заклучения.	Реактивных изменений со стороны кости карцинома не вызывает.
Болезнь Вегенера	<p>Тяжелейшей патологии аутоиммунного характера заболевание, при которой в стенках сосудов образуются гранулемы и развивается выраженный воспалительный процесс. У 90% больных поражаются ЛОР-органы, в том числе и гайморовы пазухи; Больные жалуются на заложенность носа, прочный насморк с очень неприятным, гнилостным запахом, серозно-гнойно-геморрагическими выделениями, скопление кровянистых корок в носу, головная боль или боль в области околоносовых пазух. Нередко развиваются перфорация носовой перегородки, массивное разрушение хрящей спинки носа, седловидная деформация носа</p> <p>Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения.</p>	<p>При рентгенографической картина карциномы слизистой оболочки имеет место дефект кортикальной пластинки. В дальнейшем деструкция распространяется и на губчатую часть верхнечелюстной кости. Костные края кратерообразного дефекта обычно не четкие, лакунообразной формы. Реактивных изменений со стороны кости карцинома не вызывает.</p>
Киста гайморовой пазухи	<p>Одонтогенные кисты проявляются более четким вздутием альвеолярного отростка, которое при дальнейшем развитии кисты распространяется на переднюю стенку верхнечелюстной пазухи и выпячивает ее. Но даже при значительных размерах киста, как правило, не распространяется в сторону глазницы, не вызывает экзофтальма и не приводит к</p>	<p>Отличие раковой опухоли альвеолярного отростка от одонтогенных кист состоит в том, что раковая опухоль не вызывает значительного утолщения этой части верхней челюсти, вызывает боли в области зубов, довольно быстро приводит к разрушению костной ткани и к расшатанности зубов с последующим образованием язвы. При распространении в сторону</p>

	<p>нарушению зрения. Кроме того, при одонтогенной кисте не отмечаются боли в зубах, их расшатанность, не наблюдаются сукровичные выделения из носа. Слизистая оболочка альвеолярного отростка имеет нормальный цвет. На рентгенограммах отмечается затенение верхнечелюстной пазухи, но оно будет иметь четкие границы и связь с зубом — наличие обращенного в кисту корня зуба (при радикулярной кисте) или коронки (при фолликулярной кисте). Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения.</p>	<p>глазницы опухоль вызывает экзофтальм и нарушение зрения. Отмечаются выделения из носа с примесью сукровицы. При раке затенена вся верхнечелюстная пазуха, выявляется деструкция ее стенок.</p>
Остеомиелит верхней челюсти	<p>Острый остеомиелит челюсти обычно переходит в хроническую форму с секвестрацией больших или меньших участков кости. При этом припухлость мягких тканей уменьшается, и через оставшиеся свищи удается при зондировании обнаружить в глубине обнаженную шероховатую кость. Вследствие особенностей кровоснабжения верхней челюсти секвестры последней редко занимают большое протяжение. несмотря на гибель больших участков кости, может восстановиться благодаря хорошей продуцирующей способности надкостницы челюсти. Дифференциальная диагностика проводится на</p>	<p>Злокачественные опухоли необходимо дифференцировать с хроническим остеомиелитом челюсти. При раке в отличие от остеомиелита утолщение челюсти нарастает быстро, не сопровождается образованием свищей. Рентгенологически выявляется разрушение кости без секвестров, границы очага поражения смазаны.</p>

	основании морфологического заключения.	
Фиброзная остеодистрофия	<p>Фиброзная остеодистрофия встречается в челюстях сравнительно часто. Диагностика ее в начальной стадии довольно трудна, так как вначале это заболевание проявляется только в утолщении альвеолярного отростка или тела челюсти на небольшом участке, болевые ощущения отсутствуют. В более поздних стадиях процесса костные стенки соответственно очагу поражения резорбируются, образуются свищи, лимфатические узлы при фиброзной остеодистрофии обычно не изменены. При пробной пункции в случае плотной фиброзной остеодистрофии (<i>osteodystrophia fibrosa solidum</i>) извлекается немного крови, при кистозной форме остеодистрофии (<i>osteodystrophia fibrosa cystica</i>) — желтоватая жидкость без кристаллов холестерина. Характерным для плотной остеодистрофии является то, что на рентгенограмме меняется сплошь весь участок пораженной кости. Для фиброзной остеодистрофии не характерно разрушение кости, а наблюдается видоизменение и беспорядочное положение костных балочек. Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического</p>	<p>При рентгенографической картине первичных злокачественных опухолей (карцинома) слизистой оболочки имеет место дефект кортикальной пластинки. В дальнейшем деструкция распространяется и на губчатую часть верхнечелюстной кости. Костные края кратерообразного дефекта обычно не четкие, лакунообразной формы. Реактивных изменений со стороны кости карцинома не вызывает.</p>

	заклучения.	
Остеома	<p>остеома челюсти отличается однородностью и плотностью («плюс ткань») рентгенографической тени; при попытке пункции опухоли ощущается значительное сопротивление кости, что исключает возможность проведения ее. Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения.</p>	<p>При рентгенографической картине первичных злокачественных опухолях (карцинома) имеется деструкция кости. Костные края кратерообразного дефекта обычно не четкие, лакунообразной формы.</p>
Актиномикоз	<p>Актиномикоз (лучисто-грибковая болезнь) – системная инфекция, склонная к вялому, хроническому течению. Характеризуется актиномикоз развитием гранулем (актиномиком), свищей и абсцессов. Актиномикоз образует стойкий твердый инфильтрат мягких тканей, распространение его на окружающие ткани, множественные свищи, жидкий крошковый гной редко вызывают сомнения в диагнозе актиномикоза. Наличие друз в гное окончательно подтверждает его. Исследование гноя на друсы требует большой тщательности и неоднократного повторения, так как при первом исследовании грибок обнаруживается не всегда. Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения.</p>	<p>Проявляется в виде уплотненных очагов на слизистой оболочке, возможно появление язвочек. Крупная опухоль представляет собой мягкий серовато-белый узел, который занимает все пространство носовой полости. Клинические проявления и симптомы: односторонняя заложенность носа, носовые кровотечения, гнойное отделяемое из носа, боли, при локализации новообразования в синусах симптомы маскируются под синусит в хронической форме, имеет место гиперемия лица, экзофтальм, припухлость рядом со скуловой костью, деформация верхней челюсти, деформация лица, визуально пальпируемый узел в полости носа, выпадение зубов, головные боли, слезотечение,</p>

		нарушение зрения.
Сосудистые опухоли (гемангиомы, ангиофибромы, лимфангиомы)	<p>Излюбленное место локализации сосудистых опухолей - носовая перегородка (хрящевой отдел). Сосудистые опухоли имеют характерный внешний вид (бугристость) и синюшную окраску. Сосудистые опухоли обладают свойством кровоточивости. При удалении больших опухолей есть опасность массивного кровотечения, поэтому лечение таких образований - это ответственная задача для врача-хирурга. Удаление небольших опухолей не является серьезной проблемой. Сосудистые опухоли маленького размера удаляют с помощью полипной петли или прижигают. Клиника: носовые кровотечения, затрудненное носовое дыхание.</p> <p>Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения.</p>	<p>Злокачественные опухоли характеризуются быстрым ростом, отсутствием четких границ, разрушением кости. Доброкачественные опухоли растут медленно, постепенно растягивают пазуху, увеличивая ее, истончают, но не разрушают ее стенки.</p>

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

4.1 ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПЛАНОВОЙ ГОСПИАЛИЗАЦИИ:

- наличие у пациента морфологически верифицированного рака полости носа и придаточных пазух, подлежащего специализированному лечению с II клинической группой.

4.1 ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ЭКСТРЕННОЙ ГОСПИАЛИЗАЦИИ:

- наличие у пациента морфологически верифицированного рака полости носа или придаточных пазух, с кровотечением или болевым синдромом (выше 7 пунктов по цифровой рейтинговой шкале оценки боли) при II клинической группе.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ

Лечение рака полости носа, придаточных пазух носа, клеток решетчатого лабиринта в зависимости от стадии:

I–II стадии (T1–2 N0). Лечение комбинированное: Оперативное вмешательство различными доступами с послеоперационной дистанционной лучевой терапией в СОД 70 Гр на очаг. При низкодифференцированных опухолях – облучение зоны регионарных метастазов на стороне опухоли в СОД 64 Гр, неоадьювантные курсы полихимиотерапии с последующим оперативным лечением, противорецидивные курсы полихимиотерапии в после операционном периоде [1,4,5,6,7,8,9] (УД – А);

III стадия (T1–2 N1 M0). Лечение комбинированное: предоперационная химиотерапия, дистанционная лучевая терапия в СОД 50–70 Гр на первичный очаг + операция наружным доступом. Зоны регионарного метастазирования на стороне опухоли облучаются в СОД 40–64 Гр. В случае недостаточной эффективности лучевого лечения – радикальная шейная диссекция. В после операционном периоде противорецидивные адьювантные курсы полихимиотерапии [1,4,5,6,7,8,9] (УД – А);

III–IVA стадии (T3–4a N0–3 M0). 1 вариант: Лечение комплексное - оперативное вмешательство различными доступами с послеоперационной дистанционной лучевой терапией в СОД 70 Гр на основной очаг и адьювантные курсы химиотерапии [1,4,5,6,7,8,9, 27] (УД – А);

Вариант II: При наличии противопоказаний к операции и отказе больного от операции неоадьювантные курсы полихимиотерапии, дистанционная лучевая терапия в СОД 40–70 Гр на очаг и 64 Гр на зону регионарных лимфатических узлов на стороне поражения (N0) [1,4] (УД – А), [21,24] (УД – В);

Вариант III: Неоадьювантная внутриартериальная полихимиотерапия и лучевая терапия на основной очаг СОД 50-70Гр. [19,20, 24] (УД – В);

Вариант IV:Предоперационная лучевая терапия на фоне радиомодифицирующих свойств + операция различными доступами, после операционные курсы полихимиотерапии [23] (УД – А), [21,22] (УД – В);

IVB стадия Паллиативная лучевая терапия или химиотерапия в условиях ООД [1,4] (УД – А), [24] (УД – В) с последующей послеоперационной лучевой терапией в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) на область первичного опухолевого очага (предпочтительный вариант). Возможно также проведение лучевого или одновременной химиотерапии. Если при клиническом и инструментальном обследовании резидуальная опухоль не выявляется, проводится лучевая терапия на ложе удаленной опухоли по радикальной программе. В качестве варианта лечения возможно выполнение повторного хирургического вмешательства с последующей послеоперационной лучевой терапией [1] (УД – А).

5.1 Немедикаментозное лечение:

Режим больного при проведении консервативного лечения – общий. В ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от

объема операции и сопутствующей патологии). В после операционном периоде – палатный. Диета стол - №15, после хирургического лечения – №1.

5.1.1ЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Лучевое лечение сегодня проводится на высокотехнологичном оборудовании: институт обладает, в том числе, и линейными ускорителями последнего поколения. Это позволяет проводить облучение на уровне, который доступен в наиболее развитых зарубежных странах.

Конформная лучевая терапия

Под конформным облучением (3D-конформное облучение) понимают такое облучения, когда форма облучаемого объема максимально приближена к форме опухоли. То есть с одной стороны в облучаемый объем попадают все части опухоли, которая может иметь неправильную форму, а с другой - минимизировано облучение окружающих опухоль тканей ("селективность"). Благодаря этому развивается меньшее лучевых осложнений со стороны окружающих опухоль здоровых тканей (лучевой "ожог" кожи, локальный отек мозга, при облучении спинного мозга - уменьшение лучевой нагрузки на позвоночник).

Модулированная по интенсивности лучевая терапия.

Это современный инновационный метод лучевой терапии, суть которого заключается в том, что облучение, в зависимости от данных, полученных во время компьютерной томографии, модулируется по своей интенсивности. Преимущество этого метода облучения в том, что он позволяет точно определять дозу радиации, которая направляется на тот или иной участок опухоли. Перед проведением данного вида лучевой терапии проводится компьютерная томография, чтобы можно было точно определить контуры и форму опухоли и ее отношение к окружающим тканям. Получаемые с помощью КТ данные позволяют корректировать пучок радиации и направлять большую дозу на ткань опухоли.

Как и другие современные методы лучевой терапии, в этом методе применяется облучение опухоли под разными углами, что позволяет минимизировать дозу радиации, которая попадает на здоровые ткани. Модулированная по интенсивности лучевая терапия является одной из форм наружной лучевой терапии, при которой луч радиации можно разделить на несколько пучков радиации, и регулировать интенсивность каждого такого пучка отдельно.

RapidArc® - технология для проведения лучевой терапии под визуальным контролем с модуляцией интенсивности (технологии IMRT и IGRT) с возможностью одновременного изменения формы, интенсивности пучка, а также угловой скорости вращения линейного ускорителя. Основными достоинствами технологии являются точность и вариативность подведения радиации, а также значительное ускорение лечения в сравнении со стандартной реализацией облучения с модуляцией интенсивности.

Дословно название переводится как «быстрая дуга», что отражает две ключевых особенности – вращательное движение излучателя (одновременно с вращением изменяются и иные параметры пучка) и быстрота процесса в сравнении с аналогичными подходами на других установках. Среднее ускорение сеанса – 80%,

причем при этом соответствие доставленной радиации форме опухоли как минимум не уступает уже существующим подходам IGRT/ IMRT.

Основные принципы при облучении по технологии RapidArc линейный ускоритель совершает вращательные движения, при этом одновременно меняются следующие параметры:

- угловая скорость вращения линейного ускорителя;
- форма пучка в поперечном сечении (за счет непрерывного движения многолепестковых коллиматоров);
- интенсивность облучения.

Возможность одновременного изменения этих параметров позволяет почти идеально распределить интенсивность облучения: в центр опухолевого очага подводится наибольшая доза, а граничные ткани получают меньшую дозу, чтобы свести к минимуму повреждения здоровых тканей.

Несмотря на то, что реализация данного подхода требует более сложных подготовительных мероприятий, сам сеанс лучевой терапии проходит значительно быстрее, что значительно повышает комфорт для пациента и дает возможность медицинскому учреждению ежедневно обслуживать большее число больных.

Применение и эффективность проведенного исследования свидетельствуют о среднем ускорении лучевой терапии в 5 раз. Однако за счет технологии **RapidArc** удалось достигнуть и улучшения качества облучения: увеличения дозы доставляемой к опухоли с уменьшением побочного радиационного воздействия.

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 гиподифракционирование при РОД<2,5 Гр.

Лучевое и химиотерапевтическое лечение зависит от факторов, связанных с характеристикой опухоли и общего состояния пациента. Основными целями

терапии являются излечение от опухоли, сохранение или восстановление функций органов, уменьшение осложнений лечения. Для успешного исхода лечения требуется, как правило, мультидисциплинарный подход. Химиотерапевтическое и лучевое лечение должны быть хорошо организованными и контролироваться химиотерапевтами и радиологами, имеющими знания об особенностях лечения и осложнений у данного контингента больных.

Способность пациента перенести оптимальную программу лечения является важным фактором принятия решения об ее проведении.

Выбор стратегии лечения в основном осуществляется между хирургическим лечением, лучевой терапией и комбинированными методами.

5.3 МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

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

Существует несколько видов химиотерапии, которые отличаются по цели назначения:

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

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

Показания к химиотерапии:

- цитологически или гистологически верифицированные ЗНО полости носа, ППН и клеток решетчатого лабиринта;
- при лечении нерезектабельных опухолей;
- метастазы в регионарных лимфатических узлах;
- рецидив опухоли;
- удовлетворительная картина крови у пациента: нормальные показатели гемоглобина и гематокрита, 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 гистологических типах опухоли (низкодифференцированный, недифференцированный).

Противопоказания к химиотерапии:

Противопоказания к химиотерапии можно разделить на две группы:

- абсолютные;
- относительные.

Абсолютные противопоказания:

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

Относительные противопоказания:

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

Ниже приведены схемы наиболее часто используемых режимов полихимиотерапии при раке полости носа, ППН и клеток решетчатого лабиринта. 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). 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 [11,12] (УД-А).

Из таргетных препаратов в настоящее время в клиническую практику вошел цетуксимаб [5] (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 [16] (УД-А).

Таблица № 2. Активность препаратов в монорежиме при рецидивном/метастатическом плоскоклеточном раке (модифицировано по В.А. (Murphy) [11] (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 доксорубицин, капецитабин, блеомицин, винкристин, циклофосфан как вторая линия химиотерапии.

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

РФ:

- цисплатин 75 – 100мг/м² в/в, 1-й день;
- 5 фторурацил 1000мг/м² 24 – часовой в/в инфузией (96 часовая непрерывная инфузия)
1 – 4 –й дни;

повторение курса каждые 21 день.

PF:

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

- цисплатин 75мг/м^2 в/в 1 – й день;
 - капецитабин 1000мг/м^2 перорально дважды в день, 1 – 14-й дни;
- повторение курсов каждые 21 день.

- паклитаксел 175мг/м^2 , в/в, 1 – й день;
 - цисплатин 75мг/м^2 , в/в, 2 – й день;
- повторение курсов каждые 21 день.

- паклитаксел 175мг/м^2 , в/в, 1 – й день;
 - карбоплатин (AUC 6,0), в/в, 1 – й день;
- повторение курсов каждые 21 день.

ТР:

- доцетаксел 75мг/м^2 , в/в, 1 – й день;
 - цисплатин – 75мг/м^2 , в/в, 1-й день;
- повторение курсов каждые 21 день.

TRF:

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

- паклитаксел 175 мг/м^2 , в/в, 1 –й день 3 – х часовая инфузия;
- цисплатин 75мг/м^2 , в/в, 2 – й день;

- 5 фторурацил 500мг/м^2 24 – часовой внутривенной инфузией (120 часовая непрерывная инфузия) 1 – 5 – й дни;
повторение курсов каждые 21 день.

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

- цисплатин $75 – 100\text{мг/м}^2$, в/в, 1 – й день;

- 5-фторурацил 1000 мг/м^2 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^2 , в/в, 1 день;

- циклофосфан $400 – 500\text{ мг/м}^2$, в/в 1 день;

- доксорубицин $40 – 50\text{ мг/м}^2$, в/в, 1 день;

повторение курсов каждые 21 день.

РВФ:

- 5 – фторурацил 1000 мг/м^2 , 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^2 , в/в, 1 день;

- цисплатин 100 мг/м^2 в/в, 3 день;

повторение курса каждые 21 день.

МРФ:

- метотрексат 20 мг/м^2 , 2 и 8 день;

- фторурацил 375 мг/м^2 , 2 и 3 день;

- цисплатин 100 мг/м^2 , 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.

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^2 , в/в, 1-й день;
Повторение курса каждые 21 день.
- паклитаксел 175 мг/м^2 , в/в, 1-й день;
Повторение каждые 21 день.
- метотрексат 40 мг/м^2 , в/в, или в/м 1 день;
Повторение курса каждую неделю.
- капецитабин 1500 мг/м^2 , перорально ежедневно 1-14 дни;
Повторение курса каждые 21 день.
- винорельбин 30 мг/м^2 , в/в 1 день;
Повторение курса каждую неделю.
- цетуксимаб 400 мг/м^2 , в/в (инфузия в течение 2 ч), 1-е введение, затем цетуксимаб 250 мг/м^2 , в/в (инфузия в течении 1 ч) еженедельно;
Повторение курса каждую неделю.
- метотрексат, винорельбин, капецитабин в монорежиме чаще всего используют как вторую линию лечения.

5.3.2 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 400 мг/м^2 (первая инфузия) в виде 120 – минутной инфузией, далее в дозе 250 мг/м^2 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 [6] (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/м² после второй реакции и 150мг/м² – после третьего).

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

5.3.3 Перечень дополнительных лекарственных средств с указанием формы выпуска (менее 100% вероятности применения)

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:

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

Бронхолитическая терапия:

аминофиллин 10мл, по 6 – 10мг/кг/сут в/м 3 раза в день, 10 дней;
теофиллин 0,2гр, по 0,2 гр per os 2 – 4 раза в день, 10 – 15 дней.

Антикоагулянтная терапия:

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

Муколитическая терапия:

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

Противорвотная терапия:

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

Седативная терапия:

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

Жаропонижающая терапия:

ацетилсалициловая кислота 0,5 гр, по 0,5 гр per os 2 раза в день;
парацетамол 0,5гр, по 0,5 гр per os, 3 раза в день.

Гемостатическая терапия:

аминокапроновая кислота 5% - 100мл, по 100 мл в/в 1 раз в день, 1 – 5 дней;
этамзилат 12,5% - 2мл, по 2 мл в/м 2 раза в день, 1 – 5 дней;
дицинон 1 мл, по 1,0 мл в/м 1 – 2 раза в день.

Диуретическая терапия:

фуросемид 1% - 2 мл, по 2 мл в/м, в/в 1-3 раза в день, 1 – 5 дней;

спиронолактон 100мг, по 100 мг per os 1 раз в день, 5 – 14 дней.

Антианемическая терапия:

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

железа (III) гидроксид декстран по 100-200 мг в/м, в/в 3-5 раз в неделю.

Гемопозитическая терапия:

филграс тим 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:

тофизолам 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;

Мазевые и масляные препараты:

хлорамфеникол+метилурацил 40гр, по 20-40мг в день.

Антисептические препараты:

диоксидин 10мг/мл для наружного применения, по 20 мл в день;

повидон йод 250мл, по 30мл в день;

бриллиантовый зеленый 1%-10мл, по 2-3 мл в день;

этанол 70%, по 3-5мл в день;

октенидиндигидрохлорид 250мл, по 20-30мл в день;

перекись водорода 3%-40мл, по 5-10мл в день.

5.4 Хирургическое вмешательство

Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

Оценка операбельности:

Поражение опухолью следующих структур связано с плохим прогнозом или классифицируется как стадия T4b (например, неоперабельность, связанная с технической невозможностью получить чистый край).

- значительное поражение крылонебной ямки, тяжелые тризмы из-за инфильтрации опухолью крыловидных мышц;

- макроскопическое распространение на основание черепа (например, эрозия крыловидных пластинок или основной кости, расширение овального отверстия и т.д.;
- прямое распространение на верхний отдел носоглотки или глубокое прорастание в евстахиеву трубу и латеральную стенку носоглотки;
- возможная инвазия (охват) стенки общей или внутренней сонной артерии, охват обычно оценивается радиологически и диагностируется, если опухоль окружает 270 и более градусов окружности сонной артерии;
- прямое распространение на структуры средостения, предпозвоночную фасцию или шейные позвонки.

Показания к хирургическому лечению:

- цитологически или гистологически верифицированные ЗНО полости носа, ППН, клеток решетчатого лабиринта;
- при отсутствии противопоказаний к хирургическому лечению.

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

Противопоказания к хирургическому лечению при ЗНО полости носа и ППН:

- наличие у больного признаков неоперабельности и тяжелой сопутствующей патологии;
- недифференцированные опухоли полости носа, ППН, клеток решетчатого лабиринта, которым в качестве альтернативным может быть предложено лучевое лечение или химиотерапия;
- 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.

Лечение клинически определяемых регионарных метастазов

Хирургическое вмешательство при наличии регионарных метастазов определяется степенью распространения опухоли при первоначальном стадировании. Эти рекомендации применяются к проведению шейной диссекции как части операции на первичной опухоли. В целом пациентам, которым проводят удаление первичной опухоли, будут проводить шейную диссекцию на стороне поражения, так как эти лимфоузлы имеют наибольший риск опухолевого поражения.

Тип диссекции шеи (радикальная, модифицированная или селективная) определяется в соответствии с дооперационным клиническим стадированием и

усмотрением хирурга. Она основана на первоначальном дооперационном стадировании

- N1 – селективная или модифицированная радикальная шейная диссекция;
- N2 – селективная или модифицированная радикальная шейная диссекция;
- N3 – модифицированная или радикальная шейная диссекция.

Лечение рецидивных метастатических раков

Операбельные первичные раки необходимо повторно радикально удалять, если это технически выполнимо, также необходимо выполнять спасательную операцию при рецидиве регионарных метастазов после лечения. При регионарных метастазах и отсутствии предыдущего лечения необходимо проводить формальную шейную диссекцию или модифицированную диссекцию в зависимости от клинической ситуации. Клинически обоснованным также является проведение нехирургического лечения [1,4] (УД – А).

Виды хирургических вмешательств:

- удаление опухоли полости носа, придаточных пазух носа доступом по Денкеру;
- удаление опухоли полости носа, придаточных пазух носа и клеток решетчатого лабиринта доступом по Муру;
- удаление опухоли полости носа, придаточных пазух носа и клеток решетчатого лабиринта доступом по Киллиану;
- расширенные удаления опухоли полости носа (с ампутацией носа и пластикой после операционного дефекта);
- резекция верхней челюсти;
- расширенная резекция верхней челюсти;
- расширенные резекции верхней челюсти с экзентерацией орбиты;
- различные виды шейной лимфодиссекция;
- удаление опухоли полости носа и придаточных пазух с пластикой;
- удаление опухолей костей лицевого черепа с пластикой дефекта.

5.5 ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Сроки наблюдения:

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

Оценка эффективности лечения проводится на основании следующих методов исследования:

- пальпация подчелюстной области и шеи;
- орофарингоскопия;
- передняя и задняя риноскопия;

- УЗИ шеи;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- КТ, МРТ полости носа, придаточных пазух носа;
- УЗИ органов брюшной полости.

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.

Эффект от проведенного лечения оценивается по критериям ВОЗ:

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

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Кайбаров Мурат Ендалович - кандидат медицинских наук, Руководитель Центра Опухолей Головы и Шеи АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
- 2) Адильбаев Галым Базенович – доктор медицинских наук, профессор Центра опухолей головы и шеи. АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
- 3) Кыдырбаева Гульжан Жанузаковна - кандидат медицинских наук. Старший научный сотрудник Центра Опухолей Головы и Шеи АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
- 4) Ахметов Данияр Нуртасович - кандидат медицинских наук. врач Центра Опухолей Головы и Шеи АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
- 5) Ким Георгий Григорьевич - врач Центра Опухолей Головы и Шеи АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
- 6) Савхатова Акмарал Досполовна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением дневного стационара лучевой терапии АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
- 7) Медетбекова Эльмира Пердалыевна – врач-химиотерапевт. АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»

8) Бабажанова Анар Бейбитовна - клинический фармаколог ООД Мангыстауской области.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты:

- 1) Савхатов Д.Х - доктор медицинских наук, доцент кафедры «Онкология» КазНМУ им. Асфендиярова.
- 2) Есентаева С.Е - доктор медицинских наук, заведующий курсом онкологии, маммологии КРМУ.

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

7.5 Список использованной литературы:

- 1) А.И. Пачес. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство. Пятое издание. Москва 2013г. с 322-339;
- 2) Д.Х. Савхатов. Вопросы своевременной диагностики злокачественных новообразований верхних дыхательных путей. Алматы 1999г. с.8;
- 3) А.У.Минкин. Экологические аспекты и пути решения проблемы раннего выявления и органосохранного лечения злокачественных опухолей верхней челюсти и околоносовых пазух. Материалы научно-практической конференции “Диагностика и лечение злокачественных опухолей полости носа и придаточных пазух” 7.06.2011г. Сибирский онкологический журнал 2001; 6(48);
- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: head and neck. Available at Accessed March 2011;
- 5) 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;
- 6) Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al (eds). AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition Springer-Verlag: New York 2002;
- 7) Colasanto JM, Prasad P, Nash MA, et al. Nutritional support of patients undergoing radiation therapy for head and neck cancer. Oncology 2005;19:371-382;
- 8) Медицинские клинические рекомендации Европейского общества медицинских онкологов (ESMO. Москва 2006г);
- 9) 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;
- 10) 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;

- 11) 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;
- 12) Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под редакцией Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. 4-е издание, расширенное и дополненное. Практическая медицина. Москва 2015г.;
- 13) 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;
- 14) 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;
- 15) 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;
- 16) Forastiere A.A., Goepferi H., Maor M. et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservationin advanced laryngeal cancer. N Engl J Med. 2003; 349: 2091-2098;
- 17) 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;
- 18) 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;
- 19) Адильбаев Г.Б., Ким Г.Г., Кайбаров М.Е., Мухамбетов М.М.,Садыков С.С. Роль неoadъювантной полихимиотерапии и лучевой терапии с радиомодификацией в комплексном лечении рака верхнечелюстной пазухи //V съезд онкологов и радиологов СНГ, 14-16 мая, Ташкент 2008. С. 149;
- 20) Константинова М.М.. Химиотерапия плоскоклеточного рака головы и шеи. Санк-Петербург медицинская академия последипломного образования. Практическая онкология Т.4, №1-2003г стр. 25;
- 21) Адильбаев Г.Б., Ким Г.Г., Мухамбетова Г.А.. Пути улучшения результатов комплексного лечения местно распространенного рака верхнечелюстной пазухи // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2009г. т. 20, №2 (прил.1),с.54, Материалы Евразийского конгресса по опухолям головы и шеи, 2009 г.,Минск, Беларусь;
- 22) Вдовина С.Н., Андреев В.Г., Панкратов В.А, Рожнов В.А. .Комбинированное лечение злокачественных опухолей полости носа и околоносовых пазух с использованием предоперационной лучевой терапии на фоне радиомодифицирующих свойств.//Сибирский онкологический журнал №1 2006г стр. 25;
- 23) Молоткова Н. Г.. Лучевое и комбинированное лечение злокачественных опухолей верхней челюсти и полости носа. Автореферат. Диссертация на соискание ученой степени кмн; Обнинск. 1996г.
- 24) Сдвижков А.М., Финкельштерн М.Р., Панкин И.В., Борисов В.А., Гуров С.Н. Внутриаертиальная регионарная химиотерапия в комплексном лечении больных злокачественными опухолями полости носа, околоносовых пазух и полости рта. Сибирский онкологический журнал №1 2006г. стр 113;

- 25) Кропотов М.А. Общие принципы лечения больных первичным раком головы и шеи. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН г. Москва. Практическая онкология Т4, №1-2003г;
- 26) 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.
- 27) Холтоев У.Т. Особенности клиники и лечения больных злокачественными опухолями верхней челюсти с прорастанием в орбиту. Автореферат. Диссертация на соискание ученой степени к.м.н. Москва. 2002г.

Список использованной литературы для приложения №1

- 1) Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. *New Engl J Med*. 1999;340(3):190-195.
- 2) Griffin AM, Butow PN, Coates AS, et al. On the receiving end V: patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol*. 1996;7(2):189-195.
- 3) Osaba D, Zee B, Warr D, Kaizer L, Latreille J, Pater J. Quality of life studies in chemotherapy-induced emesis. *Oncology*. 1996;53(suppl 1):92-95.
- 4) Morrow GR, Roscoe JA, Kirshner JJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ. Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT3 antiemetics. *Support Care Cancer*. 1998;6:244-247.
- 5) Bilgrami S, Fallon BG. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Postgrad Med*. 1993;94(5):55-58, 62-64.
- 6) Адаптировано из 1 - Berger AM, Clark-Snow RA. In *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:2515–2523; Antiemetic Subcommittee *Ann Oncol* 1998;9:811–819.
- 7) J.D. Hainsworth “Nausea and vomiting”, *Abeloff’s Clinical Oncology (Fifth Edition)*, 2014, 626-634
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455728657000424>
- 8) 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.
- 9) Antiemetic guidelines: MASCC/ESMO 2016
http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_2016_v.1.2.pdf
- 10) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 2.2017 – March 2018, 2017
- 11) 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>

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Антиэметическая терапия

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

Тошнота и рвота, сопутствующие химиотерапии, относятся к числу наиболее неприятных аспектов этого вида лечения (1,2). Не будучи самым серьезным побочным эффектом химиотерапии, рвота, тем не менее, сильно ухудшает качество жизни и снижает ощущение благополучия (1,3). В некоторых случаях пациенты откладывают или полностью прекращают химиотерапию из-за непереносимой тошноты и рвоты (1).

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

Факторы, связанные с терапией:

Высокая эметогенная способность некоторых препаратов,

Комбинированная терапия

Режим и способ введения препаратов

Высокие дозы химиотерапевтических препаратов (6).

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

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

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приема per os
Высокий (рвота у 90 % больных и более)	Цисплатин Мехлорэтамин Стрептозоцин Циклофосфан ≥ 1500 мг / м ² Кармустин (BCNU) Дакарбазин	Гексаметилмеламин Прокарбазин

	<p>Схема «АС»: • эпирубицин 100 мг / м² или • доксорубицин 60 мг / м² + – циклофосфамид 600 мг / м² .</p> <p>2) Режимы на основе карбоплатина</p>	
Умеренный (рвота у 30–90 % больных)	Оксалиплатин Цитарабин > 1 г / м ² Карбоплатин Ифосфамид Циклофосфамид < 1500 мг / м ² Доксорубицин Даунорубицин Эпирубицин Идарубицин Иринотекан Азациитидин Бендамустиин Клофарабин Алемтузумаб Трабектидин Ромидепсин Тиотепа	Циклофосфамид Темозоломид Винорельбин Иматиниб Кризотиниб Церитиниб Босутиниб
Низкий (рвота у 10–30 %)	(Nab-) Паклитаксел Доцетаксел Митоксантрон Доксорубицин липосомальный Иксабепилон Топотекан Этопозид Пеметрексед Метотрексат Митомицин Гемцитабин Цитарабин ≤ 1000 мг /	Капецитабин Тегафур Флюдарабин Этопозид Сунитиниб Эверолимус Лопатиниб Леналидомид Талидомид Афатиниб Дабрафениб Дазатиниб Ибрутиниб

	м2 5-фторурацил Винфлунин Темсиролимус Бортезомиб Цетуксимаб Трастузумаб(- эмтанзин) Панитумумаб Катумаксумаб Пертузумаб Афлиберцепт Ипилимумаб	Олапариб Нилотиниб Пвзопаниб Регорафениб Вандетаниб Вариностат
Минимальный (< 10 % больных)	Блеомицин Бусульфан хлордеоксиаденозин Флюдарабин Винбластин Винкристин Винорельбин Бевацизумаб Офатумумаб Ниволумаб Пембролизумаб Пискантрон Пралатрексат	Хлорамбуцил Гидроксиуреа L-фенилаланин мустард 6-тиогуанин Метотрексат Гефитиниб Эрлотиниб Сорафениб Мелфалан Вемурафениб Помалидомид Руксолитинб Висмодегиб

ТИПЫ ТОШНОТЫ И РВОТЫ

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

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

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

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

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

ПРИНЦИПЫ СОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВОРВОТНОЙ ТЕРАПИИ

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

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

Алгоритм профилактики и терапии тошноты и рвоты

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

Антиэметики:

I. Антагонисты серотониновых рецепторов (5-НТЗ):

- Ондансетрон
- Гранисетрон
- Трописетрон
- Палонсетрон

II. Кортикостероиды: Дексаметазон

III. Антагонисты рецепторов NK₁ :

- Апрепитант
- Фосапрепитант
- Ролапитант
- Нетупитант

IV. Антипсихотическое средство (нейролептик):

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

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

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

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

Таблица 2. Обновленные рекомендации MASCC/ESMO 2016 TPBX.

Острая тошнота и рвота.

Группы эметогенного риска	Антиэметики
Высокий (не АС)	5-НТЗ + DEX + NK 1
Высокий (АС)	5-НТЗ + DEX + NK 1
Карбоплатин	5-НТЗ + DEX + NK 1

Умеренный (кроме карбоплатина)	5-НТЗ + DEX
Низкий	5-НТЗ или DEX или DOP
Минимальный	Нет рутинной профилактики

TPBX – тошноты и рвота, вызванная химиотерапией

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

5-НТЗ - антагонисты серотинных рецепторов

DEX - дексаметазон

NK 1 - антагонисты рецепторов нейрокина такие как Aprepitant или Fosaprepitant или

Rollapitant или NEPA (комбинация netupitant и palonosetron).

DOP - антагонист допаминовых рецепторов

ВНИМАНИЕ: Если антагонисты NK1 рецепторов недоступны при использовании схемы AC, palonosetron является предпочтительным антагонистом 5-НТЗ рецепторов.

Таблица 3. Обновленные рекомендации MASCC/ESMO 2016 TPBX. Отсроченная тошнота и рвота.

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

DEX - дексаметазон

APR - апрепитант

MCP - метоклопромид

Ключевые обновления в рекомендациях по контролю TPBX, NCCN 2017:

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

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

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

Ключевые обновления в рекомендациях по контролю ТРВХ, ASCO 2017:

Взрослым пациентам, получающим высокоэметогенную химиотерапию цисплатином, либо комбинацией циклофосфамидов и антрациклина, к стандартному антиэметическому режиму (комбинация антагонистов рецепторов 5-HT₃ + 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-HT₃ + 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 ₃ + DEX* + NK 1+Olanzapine*
Высокий (AC)	5-HT ₃ + DEX* + NK 1+Olanzapine*
Карбоплатин	5-HT ₃ + DEX + NK 1
Умеренный (кроме карбоплатина)	5-HT ₃ + DEX
Низкий	5-HT ₃ 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
Палоносетрон	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 NK1 Рецепторов		Дозы и кратность
Апрепитант* фосапрепитант <i>острая рвота</i>	и	Апрепитант 125мг внутрь однократно в день химиотерапии* -или- Фосапрепитант 150 в/в, однократно в день химиотерапии
Апрепитант* фосапрепитант	и	Апрепитант 80мг внутрь однократно в течении 2-х дней после химиотерапии

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

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

Рекомендации по профилактики преждевременной тошноты и рвоты

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

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

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

Колонистимулирующая терапия:

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

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

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

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

МНН	Группа КСФ	Режим введения
Филграстим	Рекомбинантный человеческий негликолизированный Г-КСФ	5 мкг/кг массы тела 1 раз/сут. п/к или в/в ежедневно через 24–72 часа после последнего дня ХТ до необходимого стабильного АЧН
Пэгфилграстим	Рекомбинантный пегилированный Г-КСФ (филграстим), конъюгированный с полиэтиленгликолем, пролонгированного действия	6 мг (без учета массы тела) однократно п/к не ранее чем через 24 часа и не позднее 14-ых сут. после курса ХТ
Липэгфилграстим	Гликопегилированный Г-КСФ пролонгированного действия	100 мкг/кг или 6 мг (без учета массы тела) п/к однократно через 24 ч после окончания цикла ХТ
Эмпэгфилграстим	Ковалентный конъюгат филграстима с одной молекулой полиэтиленгликоля, пролонгированного действия	7,5 мг (без учета массы тела) п/к однократно не ранее чем через 24 часа и не позднее 14-ых сут. после курса ХТ
Ленограстим	Рекомбинантный человеческий гликолизированный Г-КСФ	19,2 млн. МЕ (или 150 мкг) на м ² поверхности тела (0,64 млн. МЕ или 5 мкг на кг массы тела) в день п/к или в/в ежедневно через 24–72 часа после последнего дня ХТ до достижения необходимого стабильного АЧН

Показания для назначения колониестимулирующих факторов

Первичная профилактика	Вторичная профилактика
<ul style="list-style-type: none"> ➤ при режимах ХТ с высоким риском ФН ($\geq 20\%$); ➤ в других ситуациях, ассоциирующихся с высоким риском ФН: <ul style="list-style-type: none"> ➤ – небольшой резерв костного мозга (АЧН $< 1,5 \times 10^9$ /л), например, при облучении более 20% костного мозга; ➤ – ВИЧ-инфекция; ➤ – пациенты в возрасте ≥ 65 лет, получающие ХТ с целью излечения; ➤ – для обеспечения оптимальной интенсивности лечения в тех случаях, когда редукция доз цитостатиков может негативно влиять на сроки жизни. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Вероятность возникновения жизнеугрожающей инфекции во время следующего курса ХТ; ➤ невозможность изменить протокол лечения (редукция доз цитостатиков ниже порогового уровня или увеличение интервала между курсами ХТ); ➤ нейтропения, не позволяющая начать ХТ; ➤ модификация режима лечения (интервал, дозы) может привести к уменьшению эффективности (частоты эффектов, времени без прогрессирования и общей выживаемости). ➤ на фоне ЛТ; показано только при вероятном или очевидном риске смерти пациента из-за угнетения функции костного мозга на фоне ЛТ, при этом РОД от 3 до 10 Гр.
<p><i>!!! Первичная профилактика Г-КСФ не показана во время ХЛТ на область грудной клетки, так как увеличивает частоту миелосупрессии и риск осложнений и смерти.</i></p>	

Коррекция анемии:

Анемия при новообразованиях (B63.0 код по МКБ 10) определяется как снижение концентрации Hb ниже нормального значения (обычно 120 г/л) и может быть обусловлена как наличием самой опухоли, так и ее лечением. Слабая степень анемии представляет собой снижение концентрации Hb в диапазоне от 100 до 119 г/л, анемия средней степени – концентрация Hb от 80 до 99 г/л, тяжелая анемия – концентрация Hb ниже 80 г/л.

Препараты рекомендованные для лечения анемии у онкологических больных

Группа препарата	Препарат, рекомендованная доза
Эритропоэзстимулирующие препараты	Эпоэтин альфа 150 МЕ/кг × 3 раза в нед. п/к 12 000 МЕ × 3 раза в нед. п/к 40 000 МЕ × 1 раз в нед. п/к
	Эпоэтин бета 30 000 МЕ × 1 раз в нед. п/к
	Эпоэтин тета 20 000 МЕ × 1 раз в нед. п/к
	Дарбэпоэтин альфа 2,25 мкг/кг × 1 раз в нед. п/к 500 мкг × 1 раз в 3 нед. п/к
Препараты железа	Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс 200 мг × 3 раза в нед. в/в струйно 7 мг железа/кг массы тела, в однократной дозе не более 500 мг железа, в/в инфузия не менее 3,5 часов
	Железа карбоксимальтозат 200 мг железа × 3 раза в нед. в/в струйно 20 мг максимального железа/кг массы тела в однократной дозе не более 1000 мг, в/в капельно не менее 15 мин.
	Железа [III] гидроксид декстран 100–200 мг × 2–3 раза в нед. в/в струйно 20 мг/кг железа в/в инфузия 4–6 часов
Витамины	Цианкобаламин (Витамин В12) 0,5 мг/мл – 1,0 мл, п/к через день
	Фолиевая кислота 2 мг/сут. Внутрь