

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

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код (ы) МКБ-10:

- (C06.9) Злокачественные новообразования малых слюнных желез БДУ
(C07) Злокачественное новообразование околоушной слюнной железы
(C08) Злокачественное новообразование других и неуточненных больших слюнных желез

Исключены: злокачественные новообразования уточненных малых слюнных желез, которые классифицируются в соответствии с их анатомической локализацией

- (C08.0) Поднижечелюстной железы. Подверхнечелюстной железы
(C08.1) Подъязычной железы
(C08.8) Поражение больших слюнных желез, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
(C08.9) Большой слюнной железы неуточненной. Слюнных желез (больших) БДУ

1.2 Дата пересмотра протокола: 2018 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;

ГЗТ – гормоно – заместительная терапия;

Гр – Грей;

ГЭБ – гемато – энцефалический барьер;

КТ – компьютерно – томографическое исследование;

ЛГГ – лютенизирующий гонадотропный гормон;

ЛД – лимфодиссекция;

ЛТ – лучевая терапия;

МРРМЖ – местно – распространенный рак молочной железы;

МРТ – магнитно – резонансная томография;

Мтс – метастаз;

ОБП – органы брюшной полости;

ОГК – органы грудной клетки;

ОК – оральные контрацептивы;

ОМТ – органы малого таза;

ПМСП – первичная медико-санитарная помощь;

ПХТ – полихимиотерапия;
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография;
РМЖ – рак молочной железы;
РОД – разовая очаговая доза;
РП – рецептор прогестерона;
РЭ – рецептор эстрогена;
СОД – суммарная очаговая доза;
УЗИ – ультразвуковое исследование;
ЭКГ – электрокардиография;
Her2/neu – рецептор эпидермального фактора;
LH-RH – ЛГ-рилизинг гормон;
Ki-67 – пролиферативный индекс;
RW – реакция Вассермана.

1.4 Пользователи протокола: онкологи, челюстно-лицевые хирурги, оториноларингологи, врачи общей практики, врачи скорой и неотложной помощи.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций

Таблица 1. Шкала уровней доказательности

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+).
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.

1.7 Определение:

ЗНО слюнной железы - злокачественная опухоль, поражающая ткань слюнной железы, располагающиеся в околоушной, подчелюстной, подъязычной областях и полости рта. В человеческом организме есть две группы слюнных желез: околоушные, подчелюстные и подъязычные. Первые располагаются в каждой щеке на одном уровне с ушами, слону они выделяют в ротовую полость изнутри щек, на уровне зубов верхней челюсти. Железы второй группы размещены под дном ротовой полости, слюна из них попадает в подъязычное пространство.

Этиологические факторы до настоящего времени остаются не выясненными. Болеют люди во всех возрастах независимо от половой принадлежности. Основным фактором,

определяющим выбор лечебной тактики, служат морфологическая структура опухоли. При злокачественных новообразованиях преимущественно используется комбинированный метод лечения. [1, 2, 3, 4] (УД- А).

1.8 Классификация [2] (УД - А):

Анатомическая классификация:

Слюнные железы (C07) :

- Околоушные слюнные железы
- Поднижечелюстные железы
- Подверхнечелюстные железы
- Подъязычные железы
- Малые слюнные железы

Регионарные лимфоузлы:

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

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

T – первичная опухоль

T _x	недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T ₀	опухоль в гортаноглотки не определяется
T ₁	Опухоль 2 см или менее в наибольшем измерении без экстрапаренхимального расширения.
T ₂	Опухоль более 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении без экстрапаренхимального расширения
T ₃	Опухоль более 4 см и / или опухоль с экстрапаренхимальным расширением.
T _{4a}	Опухоль проникает в кожу, нижнюю челюсть, слуховой проход и / или лицевой нерв
T _{4b}	Опухоль распространяется на основание черепа, крылонебное пространство, внутреннюю сонную артерию.

**Примечание. Экстрапаренхимальное расширение является клиническим или макроскопическим свидетельством инвазии мягких тканей или нервов, за исключением тех, которые перечислены в разделах T4a и T4b. Только микроскопические доказательства не является экстрапаренхимальным расширением для целей классификации.*

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 одном ипсолатеральном лимфатическом узле, 3 см или менее в наибольшем измерении без экстранодального расширения

N_2	Метастазы делятся на
N_{2a}	Метастазы в одном ипсилатеральном лимфатическом узле, более 3 см, но не более чем 6 см в наибольшем измерении без экстранодального расширения
N_{2b}	Метастазы в множественных ипсилатеральных лимфатических узлах, не более 6 см в наибольшее измерение, без экстранодального расширения
N_{2c}	Метастазы в двусторонних или контралатеральных лимфатических узлах, не более 6 см в наибольшее измерение, без экстранодального расширения
N_{3a}	Метастазы в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении без экстранодальное расширение
N_{3b}	Метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах с клиническим экстранодальным расширением

*Примечание. Наличие вовлечения кожи или инвазии мягких тканей с глубокой фиксацией / привязкой к лежащим в основе мышцам или смежным структурам или клинические признаки поражения нервов классифицируется как клиническое дополнительное узловое расширение.

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 – pTNM[2] (УД – А):

pT – первичная опухоль

Категории pT соответствуют категориям Т.

pN – регионарные лимфатические узлы

Для гистологического заключение при селективной шейной диссекции 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
pN ₀	Метастазы регионарных лимфатических узлов отсутствуют.
pN ₁	Метастазы в одном ипсилатеральном лимфатическом узле, 3 см или менее в наибольшем измерении без экстранодального расширения
pN ₂	Метастазы делятся на:
pN _{2a}	Метастазы в одном ипсилатеральном лимфатическом узле, менее 3 см в наибольшем размере с экстранодальным расширением или более 3 см, но не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального расширения
pN _{2b}	Метастазы в множественных ипсилатеральных лимфатических узлах, не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального расширения
pN _{2c}	Метастазы в двусторонних или контралатеральных лимфатических узлах, не более 6 см в наибольшее измерение, без экстранодального расширения
pN _{3a}	Метастазы в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального расширения
pN _{3b}	Метастазы в лимфатическом узле более 3 см в наибольшем измерением с экстранодальным расширением или множественный ипсилатеральный или любой контралатеральный или двусторонний узел (ы) с экстранодальным расширением

pM – отдаленные метастазы.

Категории pM соответствуют категориям M.

Гистопатологическая классификация :

Степень злокачественности (G)	Степень дифференцировки
GX	степень дифференцировки не может быть установлена;
G1	высокая степень дифференцировки;
G2	умеренная степень дифференцировки;
G3	низкая степень дифференцировки;
G4	недифференцированная карцинома.

Для некоторых опухолей слюнных желез, к которым не применима вышеуказанная система грэйдирования, используют самостоятельные системы определения степени злокачественности.

Степень злокачественности (G) аденокистозного рака:

Степень	Степень дифференцировки
---------	-------------------------

злокачественности (G)	
G1	опухоль преимущественно тубулярного строения, без солидного компонента;
G2	опухоль преимущественно криброзного строения, солидный компонент до 30%;
G3	солидный компонент в опухоли более 30%.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Диагностические критерии постановки диагноза:

Жалобы:

- на наличие одиночной ограниченно смешаемой опухоли в толще слюнной железы;
- увеличение шейных, надключичных, подключичных, подчелюстных, подбородочных лимфоузлов;
- поражения лицевого нерва (частичный и/или полный парез);
- болевой синдром;
- быстрый рост опухоли;
- прорастание опухоли в кожу, полость рта и ротоглотку (при запущенных процессах).

Физикальное обследования:

- пальпаторное обследование больших слюнных желез (консистенция и болезненность опухоли, ее размеры и смешаемость, четкость границ, характер поверхности, отношения к окружающим тканям (коже, слизистой оболочке, ушной раковине, сосцевидному отростку, нижней челюсти, глотке));
- визуальная оценка функции мимической мускулатуры, конфигурации лица (состояние лицевого нерва);
- пальпаторное обследование лимфатических узлов шеи с обеих сторон (наличие увеличенных лимфоузлов шейных, подчелюстных, надключичных, подключичных областей, при клинически не определяемых метастазах в лимфатические узлы — УЗИ шеи);

орофарингоскопия (при осмотре ротовой полости и глотки определяют степень открытия рта, есть или нет поражения полости рта и глотки).

Лабораторные исследования:

- 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:

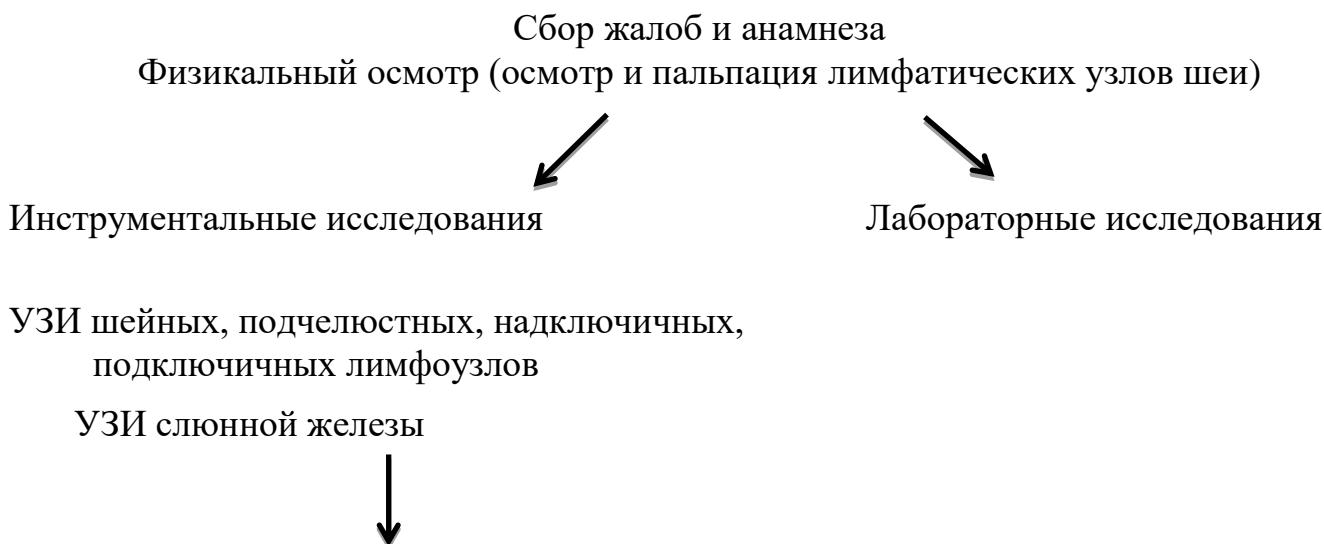
- УЗИ слюнной железы (определяют структуры железы и опухоли, наличие кистозных полостей, размер и локализацию опухоли (поверхностная, глубокая));

- УЗИ шейных, подчелюстных, надключичных, подключичных лимфоузлов (наличие увеличенных лимфоузлов, структура, эхогенность, размеры);
- КТ шеи (определяют топику опухоли, ее взаимоотношение с окружающими с окружающими структурами, ее локализацию и распространенность в позадичелюстную ямку, основание черепа и взаимоотношение опухоли к магистральным сосудам у основания черепа);
- МРТ шеи (определяют топику опухоли, ее взаимоотношение с окружающими с окружающими структурами, ее локализацию и распространенность в позадичелюстную ямку, основание черепа и взаимоотношение опухоли к магистральным сосудам у основания черепа);
- 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 неэпителальные опухоли, лимфопролифративные заболевания);
- тонкоигольная аспирационная биопсия увеличенных лимфатических узлов шеи (позволяет определить метастатические поражение лимфатических узлов).

Показания для консультации узких специалистов:

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

2.1 Диагностический алгоритм



Пункционная биопсия образования

→ Цитологическое исследование

Открытая биопсия опухолевого
образования

→ Гистологическое исследование

Дополнительные инструментальные исследования

- КТ и/или МРТ от основания черепа до ключицы (при резектабельных местно-распространенных опухолях);
- КТ органов грудной клетки с контрастированием (при наличии метастазов в легких);
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (для исключения патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства);
- ЭхоКГ (пациентам 70 лет и старше);
- УДЗГ (при сосудистых поражениях).
- ПЭТ

2.2 Дифференциальный диагноз:

Таблица 6. Дифференциальная диагностика

Нозологическая форма	Клинические проявления
Полиморфная аденома	Смещаемы или ограниченно смещаемы, с гладкой поверхностью. Кожа над опухолью не изменена, собирается в складку. Лицевой нерв не вовлекается
Киста	Капсула хорошо выражена, тонкая, легко рвется. Лицевой нерв не вовлечен.
Аденолимфома	Развивается у мужчин старше 40 лет. Одутловатость лица, общая пастозность или ожирение.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ

3.1 Немедикаментозное лечение:

Режим больного при проведении консервативного лечения – общий. В ранний послеоперационный период – постельный или полуостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии). В послеоперационном периоде – палатный. Диета стол – №15, после хирургического лечения – №1.

3.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне
Перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения). не проводится.

3.3. Профилактические мероприятия

3.3.1. Первичная профилактика:

- Борьба с табакокурением, алкоголем;
- Рационализация питания;
- Повышение физической активности и борьба с избыточным весом;
- Уменьшение воздействия канцерогенных химических и физических факторов (производство, природная среда, жилище);
- Профилактика воздействия инфекционных канцерогенных факторов.

3.3.2. Вторичная профилактика:

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

3.3.3. Третичная профилактика:

- пальпация слюнной железы – при каждом обследовании;
- пальпация регионарных лимфатических узлов – при каждом обследовании;
- УЗИ околоушной или подчелюстной области и зоны регионарного метастазирования- два раза в год;
- рентгенографическое исследование органов грудной клетки – один раз в год;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости – один раз в 6 месяцев (при первично-распространенных и метастатических опухолях).

4.ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- Наличие у больного морфологически верифицированного ЗНО слюнных желез, подлежащего специализированному лечению.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- кровотечение из опухоли;
- выраженный болевой синдром.

Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

Основные диагностические обследования:

- ОАК;
- ОАМ;
- биохимический анализ крови (общий белок, мочевина, креатинин, глюкоза, АЛаТ, АСаT, общий билирубин);
- коагулограмма (ПТИ, протромбиновое время, МНО, фибриноген, АЧТВ, тромбиновое время, этаноловый тест, тромботест);

- постановка реакции микропреципитации с кардиолипиновым антигеном в сыворотке крови;
- определение антител к ВИЧ в сыворотке крови ИФА-методом;
- определение HBsAg в сыворотке крови ИФА-методом;
- определение Ig M к HBcAg вируса гепатита В в сыворотке крови ИФА-методом;
- бактериологический посев из зева на микрофлору с определением чувствительности к антибиотикам.
- цитологическое исследование;
- гистологическое исследование;
- УЗИ слюнной железы и лимфоузлов шеи;
- тонкоигольная аспирационная биопсия;
- ЭКГ исследование;
- рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях.

Дополнительные диагностические обследования:

- КТ и/или МРТ от основания черепа до ключицы;
- ПЭТ-КТ (при распространенных опухолях с высоким риском метастазирования);
- КТ органов грудной клетки с контрастированием (при высоком риске МТС в легкие или при выявлении подозрения на МТС при рентгенографии ОГК);
- открытая биопсия увеличенных лимфатических узлов шеи (при 3-х кратной отрицательной тонкоигольной биопсии и невозможности верификации основного процесса);
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (для исключения патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства);
- ЭхоКГ (пациентам 70 лет и старше);
- УЗДГ (при сосудистых поражениях).
- Спирография (при планировании сохранных операций)

Минимальный перечень обследования, которые необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:

Согласно внутреннему регламенту стационара, с учетом действующего приказа, уполномоченного органа в области здравоохранения.

Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:
не проводится.

5.ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

Цели лечения:

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

5.1 Общие принципы лечения:

Стадия	Лечение
I-II стадии	(T1 N0 M0, некоторые T2 N0 M0). Оперативное лечение полное удаление слюнной железы (субтотальная резекция околоушной слюнной железы по показаниям). Радикальное хирургическое вмешательство на первичном очаге + послеоперационная дистанционная лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 60-70 Гр (РОД 2 Гр) + профилактическое облучение регионарных лимфатических узлов на стороне пораженной железы в СОД 50 Гр (РОД 2 Гр). При аденокистозной карциноме в зону облучения включают ложе удаленной опухоли и ближайшие черепно-мозговые нервы (регионарные интактные лимфатические узлы не облучаются). (УД – А).
II-IV стадии	Оперативное лечение - удаление опухоли + радикальная шейная лимфодиссекция на стороне опухоли (при N+) + послеоперационная лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 60-70 Гр и область регионарных лимфатических узлов на стороне поражения в СОД 50-60 Гр. При наличии опухоли в крае отсечения, умеренно- и низкой степени дифференцировки, неврально/периневральной инвазии, метастазах с экстракапсулярным распространением, лимфатической/со-судистой инвазии может проводиться одновременная химиотерапия и лучевая терапия: цисплатин 100 мг/м ² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни на фоне проведения лучевой терапии на ложе удаленной опухоли в СОД 70 Гр (РОД 2 Гр) и область регионарных лимфатических узлов на стороне поражения в СОД 50-60 Гр.

5.2 Немедикаментозное лечение

5.2.1. 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.

5.2.2. Лучевая терапия

Показания к лучевой терапии:

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

Методы лучевой терапии:

- Непрерывная лучевая терапия.
- Фракционированная лучевая терапия при РОД от 1,6 Гр до 12,0 Гр

2-5 фракций в неделю:

- стандартное фракционирование;
- гиперфракционирование;
- Томотерапия на томоаппаратах. Одним из вариантов высокотехнологичной лучевой терапии РТМ является Томотерапия – спиральное (гелическое “helical”) облучение, проводимое на специализированных линейных ускорителях – томоаппаратах. При их работе происходит одновременное ротационное движение во время сеанса облучения головки аппарата и лепестков (секторное IMRT) с одновременным поступательным продольным смещением стола. Спиральная томотерапия это сверхточная лучевая терапия управляемая по изображениям (IGRT), с помощью, которой осуществляется прецизионное подведение луча вращающего радиационного пучка к опухоли с одновременной защитой окружающих здоровых тканей, за счет визуализации и локализации анатомических структур на протяжении процесса лечения. Используемые в каждом направлении модулированные не только сверхточно фокусируются, но и характеризуется высокой конформностью. Существует много систем, которые позволяют создать сферическое распределение мелких доз, но томотерапия, позволяет изменить форму этой дозы при несферических и даже весьма сложных, вогнутых мишениях. Используются как стандартные методики фракционирования при подведении разовых и суммарных очаговых доз. Однако упор при томотерапии делается на гипофракционирование при РОД<2,5 Гр.

Противопоказания к лучевой терапии:

Абсолютные противопоказания:

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

Относительные противопоказания:

- беременность;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, печени, почек);
- сепсис;
- активный туберкулез легких;
- 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)

Лучевая терапия применяется в самостоятельном виде исключительно при лечении нерезектабельных опухолей или в случае отказа пациента от операции. 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 – В)

При местно-распространенных формах рака головы и шеи одним из способов улучшения эффективности лечения является применение методов последовательной или сочетанной химиолучевой терапии[4]. 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 [7, 8]. При одновременном химиолучевом лечении обычно используются препараты платины обладающие способностью потенцировать эффект лучевой терапии (цисплатин или карбоплатин), а также таргетный препарат цетуксимаб [13, 14]. 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. (УД – А).

5.3 Медикаментозное лечение:

5.3.1. 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 слюнных желез;
- при лечении нерезектабельных опухолей;
- метастазы в железе или регионарных лимфатических узлах;
- рецидив опухоли;
- удовлетворительная картина крови у пациента: нормальные показатели гемоглобина и гемокрита, абсолютное число гранулоцитов – более 200, тромбоцитов – более $100 \times 10^9/\text{л}$;
- сохраненная функция печени, почек, дыхательной системы и ССС;
- возможность перевода неоперабельного опухолевого процесса в операбельный;
- отказа пациента от операции;
- улучшение отдаленных результатов лечения при неблагоприятных гистотипах опухоли (низкодифференцированный, недифференцированный).

Противопоказания к химиотерапии:

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

Абсолютные противопоказания:

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

Относительные противопоказания:

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

Ниже приведены схемы наиболее часто используемых режимов полихимиотерапии при плоскоклеточном раке любой 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 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 [6,7]. Из таргетных препаратов в настоящее время в клиническую практику вошел цетуксимаб. По последним данным, единственной комбинацией химиопрепаратов, не только увеличивающей количество полных и частичных регрессий, но и продолжительность жизни больных с рецидивами и отдаленными метастазами плоскоклеточного рака головы и шеи, является схема с использованием цетуксимаба, цисплатина и 5-фторурацила [11].

Таблица № 2. Активность препаратов в монорежиме при рецидивном/метастатическом плоскоклеточном раке головы и шеи (модифицировано по В.А. (Murphy) [6].

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

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

Схемы и комбинации химиопрепаратов:

- доксорубицин 60 мг/м² в/в 1 день;
- цисплатин 100 мг/м² в/в 1 день;
повторный курс через 3 недели.

- дакарбазин 200 мг/м² в/в 1- 3-й дни;
- эпирюбицин 25мг/м² в/в 1- 3-й дни;
- фторурацил 250 мг/м² в/в 1- 3-й дни;
повторный курс через 3 недели.

- доксорубицин 60 мг/м² в/в 1 день;
 - блеомицин 15 мг/м² в/в с 1 по 5 дни;
 - винкристин 1,4 мг/м² в/в 1 день;
- повторный курс через 3 недели.
-
- винкристин 1,4 мг/м² в/в 1 день;
 - доксорубицин 60 мг/м² в/в 1 день;
 - циклофосфан 1000 мг/м² в/в 1 день;
- повторный курс через 3 недели.

Схемы химиотерапии:

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

Активны при раке головы и шеи также доксорубицин, капецитабин, блеомицин, винкристин, циклофосфан как вторая линия химиотерапии

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

PF

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

PF

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

При необходимости на фоне первичной профилактики колониестимулирующими факторами.

CpF

- Карбоплатин (AUC 5,0-6,0) в/в, 1-й день;
 - 5 Фторурацил 1000мг/м² 24-часовой в/в инфузией (96-часовая непрерывная инфузия) 1-4-й дни;
- повторение курса каждые 21 день.
-
- Цисплатин 75мг/м² в/в 1-й день;
 - Капецитабин 1000мг/м² перорально дважды в день, 1-14-й дни;

повторение курсов каждые 21 день.

- Паклитаксел 175мг/м², в/в, 1-й день;
 - Цисплатин 75мг/м², в/в, 2-й день;
- повторение курсов каждые 21 день.

- Паклитаксел 175мг/м², в/в, 1-й день;
 - Карбоплатин (AUC 6,0), в/в, 1-й день;
- повторение курсов каждые 21 день.

TP

- Доцетаксел 75мг/м², в/в, 1-й день;
 - Цисплатин-75мг/м², в/в, 1-й день;
- повторение курсов каждые 21 день.

TPF

- Доцетаксел 75 мг/м², в/в, 1-й день;
 - Цисплатин 75-100мг/м², в/в, 1-й день;
 - 5 Фторурацил 1000мг/м² 24-часовой внутривенной инфузией (96-часовая непрерывная инфузия)1-4-й дни;
- повторение курсов каждые 21 день.
-
- Паклитаксел 175 мг/м², в/в, 1-й день 3-х часовая инфузия;
 - Цисплатин 75мг/м², в/в, 2-й день;
 - 5 Фторурацил 500мг/м² 24-часовой внутривенной инфузией (120-часовая непрерывная инфузия)1-5-й дни;
- повторение курсов каждые 21 день.

- Цетуксимаб 400мг/м² в/в (инфузия в течение 2 ч), 1-й день 1-го курса, Цетуксимаб 250 мг/м², в/в (инфузия в течение 1 ч), 8,15-й дни и 1,8 и 15-й дни последующих курсов;
 - Цисплатин 75-100мг/м², в/в, 1-й день;
 - 5-Фторурацил 1000 мг/м² 24-часовой внутривенной инфузией (96-часовая непрерывная инфузия) 1-4-й дни;
- повторение курсов каждые 21 день в зависимости от восстановления гематологических показателей.

CAP(a)

- Цисплатин 100мг/м², в/в, 1 день;
 - Циклофосфан 400-500мг/м², в/в 1 день;
 - Доксорубицин 40-50 мг/м², в/в, 1 день;
- повторение курсов каждые 21 день.

PBF

- 5-Фторурацил 1000мг/м², в/в 1,2,3,4 дни;
- блеомицин 15 мг 1,2,3,3 дни;
- цисплатин 120 мг 4 день;

повторение курса каждые 21 день.

CpP

- Карбоплатин 300мг/м², в/в, 1 день;
 - Цисплатин 100мг/м² в/в, 3 день;
- повторение курса каждые 21 день.

MPF

- Метотрексат 20мг/м², 2 и 8 день;
- Фторурацил 375мг/м², 2 и 3 день;
- Цисплатин 100мг/м², 4 день;

повторение курса каждые 21 день

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

* Лечение ПКР головы и шеи проблематично в основном из-за того, что на всех этапах развития болезни требуется тщательный мультидисциплинарный

Химиотерапию в монорежиме рекомендовано проводить:

- у ослабленных больных в преклонном возрасте;
- при низких показателях кроветворения;
- при выраженном токсическом эффекте после предыдущих курсов химиотерапии;
- при проведении паллиативных курсов химиотерапии;
- при наличии сопутствующей патологии с высоким риском осложнений.

При проведении монохимиотерапии рекомендованы следующие схемы:

- Доцетаксел 75 мг/м², в\в, 1-й день;

Повторение курса каждые 21 день.

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

Повторение каждые 21 день.

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

Повторение курса каждую неделю.

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

Повторение курса каждые 21 день.

- Винорельбин 30 мг/м², в/в 1 день;

Повторение курса каждую неделю.

- Цетуксимаб 400мг/м², в/в (инфузия в течение 2 ч), 1-е введение, затем цетуксимаб

250мг/м², в\в (инфузия в течении 1 ч) еженедельно;

Повторение курса каждую неделю.

*метотрексат, винорельбин, капецитабин в монорежиме чаще всего используют как вторую линию лечения.

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 400мг/м² (первая инфузия) в виде 120-минутной инфузией, далее в дозе 250 мг/м² в виде 60-минутной инфузии.

При применении Цетуксимаба в сочетании с лучевой терапией, лечение цетуксимабом рекомендуется начинать за 7 дней до начала лучевого лечения и продолжать еженедельные введения препарата до окончания лучевой терапии.

У пациентов с **рецидивирующим или метастатическим** плоскоклеточным раком головы и шеи в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины (до 6 циклов) Цетуксимаб используется как поддерживающая терапия до появления признаков прогрессирования заболевания 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 первого реакции и 150мг/м²-после третьего).

5.3.3. Химиолучевая терапия.

При местно-распространенных формах рака головы и шеи одним из способов улучшения эффективности лечения является применение методов последовательной или сочетанной химиолучевой терапии[4]. 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 также повышение качества жизни, и выживаемости пациентов [7, 8]. При одновременном химиолучевом лечении обычно используются препараты платины обладающие способностью потенцировать эффект лучевой терапии (цисплатин или карбоплатин), а также таргетный препарат цетуксимаб [13, 14]. (УД- В).

При проведении одновременного химиолучевого лечения рекомендованы следующие схемы курсы 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 x 5 фракции в неделю.

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

Лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 66-70Гр. Разовая очаговая доза- 2 Гр x 5 фракции в неделю.

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

5.4 Хирургическое вмешательство (предпочтительно):

5.4.1Хирургическое вмешательство, оказываемые на амбулаторном уровне:

- Открытая биопсия лимфатического узла.

5.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемые на стационарном уровне:

Виды хирургических вмешательств:

- паротидэктомия;
- сиаладенэктомия;
- резекция околоушной слюнной железы;
- фасциально - футлярное иссечение шейных лимфатических узлов.
- При резектабельных рецидивных образованиях – удаление рецидива.
- При повторных резектабельных рецидивных метастазах - хирургическое удаление метастазов.

5.4.3 Показания к хирургическому лечению:

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

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

Основным видом оперативного вмешательства при злокачественных опухолях околоушных слюнных желез является паротидэктомия с/или без сохранения лицевого нерва.

При низкозлокачественных опухолях околоушной слюнной железы Т1-Т2 (низкозлокачественная мукоэпидермоидная карцинома, ацинозноклеточная карцинома) допустимо выполнять субтотальную резекцию. В этом случае необходим интраоперационный контроль радикальности хирургического вмешательства. Опухоли подчелюстной и подъязычной слюнных желез удаляются единым блоком с содержимым подчелюстного треугольника.

Распространенные опухоли требуют резекции всех вовлеченных структур (кожа, мышцы, нервы, нижнечелюстная и височная кость).

При клинически негативных лимфатических узлах в ходе выполнения паротидэктомии или удаления подчелюстной слюнной железы обследуется первый лимфатический уровень. Увеличенные или подозрительные лимфатические узлы направляются на срочное гистологическое исследование. Необходимость выполнения лимфодиссекции и ее тип определяются на основании операционных находок. При одиночных метастазах и отсутствии экстранодального распространения предпочтение отдается модифицированным шейным лимфодиссекциям.

Сохранение лицевого нерва.

До операции должно быть четко выяснено функциональное состояние нерва, поскольку частичный или полный паралич может быть обусловлен инвазией опухоли. При нервоохраняющей операции должно быть выполнено срочное гистологическое

исследование краев отсечения опухоли от нерва или собственно пересеченной ветви нерва. Поэтому окончательное решение о сохранении лицевого нерва или его ветвей принимается во время операции. Если опухоль не окружает нерв циркулярно и отсутствует периневральная инвазия возможно проведения нервоохраняющих операций с последующим курсом лучевой терапии.

5.4.4. Противопоказания к хирургическому лечению при ЗНО околоушных слюнных желез:

- наличие у больного признаков неоперабельности и тяжелой сопутствующей патологии;
- недифференцированные опухоли слюнных желез, которым в качестве альтернативы может быть предложено лучевое лечение;
- при распространении процесса на основание черепа с деструкцией костей черепа, интимного взаимоотношения новообразования с внутренней сонной артерией у основания черепа.
- обширные гематогенные метастазирования, диссеминированного опухолевого процесса;
- синхронно существующий опухолевый процесс в слюнной железе и распространенный неоперабельный опухолевый процесс другой локализации, например рак легкого, рак молочной железы;
- хронические декомпенсированные и/или острые функциональные нарушения дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта;
- аллергия на препараты, используемые при общем наркозе.
-

5.4.5. Противопоказания к хирургическому лечению при ЗНО поднижнечелюстных подъязычных слюнных желез:

- опухолевая инфильтрация тканей дна полости рта, позадичелюстной области, верхней трети шеи
- инфильтрация проходящих здесь магистральных сосудов (внутренней сонной артерии);
- при наличии метастатических регионарных лимфоузлов инфильтративного характера, прорастающих внутреннюю яремную вену, общую сонную артерию;
- обширные гематогенные метастазирования, диссеминированного опухолевого процесса;

Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

Антибактериальная терапия:

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

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

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

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;

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

Муколитическая терапия:

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

Противорвотная терапия:

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

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:

Феркайл 50мг - 2 мл, по 2 мл в/м 2-3 раза в неделю;
Космофер 2 мл, по 2 мл в/м 2-3 раза в неделю.

Гемопоэтическая терапия:

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

Антигистаминная терапия:

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

Спазмолитическая терапия:

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

Противорвотная терапия:

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

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;

Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой медицинской помощи:

Медикаментозное лечение, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи:

Гемостатическая терапия:

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

Жаропонижающая терапия:

Ацетилсалициловая кислота 0,5 гр, по 0,5 гр per os 2 раза в день;
Парацетамол 0,5гр, по 0,5 гр per os, 3 раза в день.

Аналгетическая терапия:

Кетопрофен 1мл, по 1 мл, в/м 2-3 раза в день;
Диклофенак натрия в/м 2 – 3 раза;
Трамадола гидрохлорид 1 мл, по 1мл в/м 2 – 3 раза в день;

Гормональные терапия:

Преднизолон 30мг, по 30 – 60 – 90 мг в/в 1 раз в день;
Дексаметазон 4 мг, по 4 – 8 – 12 – 16 – 20 мг 1 раз в день;

Ссылка на протоколы:

Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися тошнотой и рвотой.

Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися кахексией, астенией.

Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися хроническим болевым синдромом.

Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися диареей.

Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися запорами.

Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися кровотечением.

Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися нарушением функции дыхания и\или накоплением жидкости в плевральной полости.

5.5 Дальнейшее ведение

Диспансерное наблюдение за излечеными больными:

- в течение первого года после завершения лечения – 1 раз каждые 3 месяца;
- в течение второго года после завершения лечения – 1 раз каждые 6 месяцев;
- с третьего года после завершения лечения – 1 раз в год в течение 3 лет.

Методы обследования:

- пальпация слюнной железы – при каждом обследовании;
- пальпация регионарных лимфатических узлов – при каждом обследовании;
- УЗИ околоушной или подчелюстной области и зоны регионарного метастазирования- два раза в год;

- рентгенографическое исследование органов грудной клетки – один раз в год;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости – один раз в 6 месяцев (при первично-распространенных и метастатических опухолях).

6. ИНДИКАТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

- «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 Доспул Хайназарович – доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии АО «Национальный медицинский университет»;
- 2) Есентаева Сурия Ертугуровна – доктор медицинских наук, заведующая курсом онкологии, маммологии НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет».

7.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет и/или при появлении новых методов диагностики/ лечения с более высоким уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: head and neck. Available at Accessed March 2011;
2. А.И. Пачес. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство. Пятое издание. Москва, 2013г. 244- 274стр.
3. А.И. Пачес., Таболиновская Т.Д. Опухоли слюнных желез. М.: Практическая медицина, 2009.
4. Ластовка А.С. Органосохраняющая микрохирургия больших слюнных желез. Минск, 2007.
5. 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.
6. 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.
7. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под редакцией Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. 4-е издание, расширенное и дополненное. Практическая медицина. Москва 2015г.
8. 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
9. Posner M.R., Hershon 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Лучевая терапия. Учебник. Г.Е. Труфанова «ГЭОТАР- Медицина»2012г.
15. Основы лучевой терапии. Россия, РОНЦ им Н. Блохина, Москва 2012г.
16. Клинические рекомендации Европейского общества лучевых терапевтов//ESTRO. – 2012, 2013 гг.(<http://www.estro.org>)
17. Клинические рекомендации Американского общества лучевых терапевтов //ASTRO. – 2011, 2012. (<https://www.astro.org>)

18. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99) //Обеспечение радиационной безопасности в медицинских радиологических учреждениях. – 9 декабря 1999 г. № 10. (пункты 2, 6, 11, 15).
19. Guidance document on delivery, treatment planning and clinical implementation of IMRT: Report of the IMRT subcommittee of AAPM radiation therapy committee.
20. Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., и соавт. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2014год (статистические материалы). – Алматы, 2015.
21. Матякин Е.Г. Клинические аспекты рецидивных опухолей слюнных желез. Вестн. РОНЦ РАМН, 2009, т.20 № 2 , (пр.1), с.37
22. Матякин Е.Г., Азизян Р.И., Матякин Г.Г Диагностика и лечение рецидивов смешанных опухолей ОСЖ. Кремлевская медицина, 2009, № 4, с.37-41
23. Дробышев А. Ю., Шипкова Т. П., Быкова А. А., Матякин Е. Г., Диагностика и лечение доброкачественных опухолей слюнных желез. В сб. Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний слюнных желез. М., 2009. с. 55-56.
24. Avdeenko M. The combined treatment with postoperative neutron therapy for patients with parotid salivary gland cancer [Текст] / E. Choinzonov, L. Musabaeva, O. Gribova, M. Avdeenko // Otorhinolaryngologie a foniatrie. -Prague. - ISSN 1210-7867, 2006. - Том 55 Sup. 1 to N iune. - С. 117.
25. Авдеенко М. В. Оценка функциональных нарушений и качества жизни у больных злокачественными новообразованиями околоушной слюнной железы после комбинированного лечения [Текст] / М. В. Авдеенко, Е. Л. Чойнзонов, Л. Н. Балацкая и др. // Сибирский онкологический журнал: научно-практическое издание. - Томск. - ISSN 1814 - 4861, 2007. - N 2. - С. 32 - 36.
26. Медицинские клинические рекомендации Европейского общества медицинских онкологов (ESMO. Москва 2014г)
27. de Graeff A, de Leeuw JR, Ros WJ, et al. Pretreatment factors predicting quality of life after treatment for head and neck cancer. Head Neck 2000;22:398-407
28. Horiot JC. [Controlled clinical trials of hyperfractionated and accelerated radiotherapy in otorhinolaryngologic cancers] [Article in French]. Bull Acad Natl Med 1998;182:1247-1260; discussion 1261.].
29. Teh BS, Mai WY, Grant WH 3rd, et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) decreases treatment-related morbidity and potentially enhances tumor control. Cancer Invest 2002;20:437-451.
30. De Neve W, Duthoy W, Boterberg T, et al. Intensity Modulated Radiation Therapy: Results in Head and Neck cancer and Improvements ahead of us. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:460.
31. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004;350:1945-1952.
32. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004;350:1937-1944.
33. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). Head Neck 2005;27:843-850.

34. Vokes EE, Stenson K, Rosen FR, et al. Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant paclitaxel, fluorouracil, and hydroxyurea chemoradiotherapy: curative and organ-preserving therapy for advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:320-326.
35. Hitt R, Grau J, Lopez-Pousa A, et al. Phase II/III trial of induction chemotherapy (ICT) with cisplatin/5-fluorouracil (PF) vs. docetaxel (T) plus PF (TPF) followed by chemoradiotherapy (CRT) vs. CRT for unresectable locally advanced head and neck cancer (LAHNC) (abstract). ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). *J Clin Oncol* 2005;23:5578.
36. Schrijvers D, Van Herpen C, Kerger J, et al. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with locally advanced unresectable head and neck cancer: a phase I-II feasibility study. *Ann Oncol* 2004;15:638-645.
37. Подольский В.Н., Шинкарев С.А., Припачкина А.П. Клиника диагностика, лечение опухолей околоушной слюнной железы. // Методическое руководство для врачей // Липецк. — 2005. — 32 с.
38. Scott A. Laurie, Lisa Licitra. Therapy in the Palliative Management of Advanced Salivary Gland Cancers / Oncology. 2000.
39. Sebastien J. Hotte, Eric W. Winquist, Elizabeth Lamont. Imatinib Mesylate in Patients With Adenoid Cystic Cancers of the Salivary Glands

Список использованной литературы для приложения №1

1. Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. *New Engl J Med*. 1999;340(3):190-195.
2. Griffin AM, Butow PN, Coates AS, et al. On the receiving end V: patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol*. 1996;7(2):189-195.
3. Osaba D, Zee B, Warr D, Kaizer L, Latreille J, Pater J. Quality of life studies in chemotherapy-induced emesis. *Oncology*. 1996;53(suppl 1):92-95.
4. Morrow GR, Roscoe JA, Kirshner JJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ. Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT3 antiemetics. *Support Care Cancer*. 1998;6:244-247.
5. Bilgrami S, Fallon BG. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Postgrad Med*. 1993;94(5):55-58, 62-64.
6. Адаптировано из 1 - Berger AM, Clark-Snow RA. In *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:2515–2523; Antiemetic Subcommittee *Ann Oncol* 1998;9:811–819.
7. J.D. Hainsworth “Nausea and vomiting”, Abeloff’s Clinical Oncology (Fifth Edition), 2014, 626-634
8. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455728657000424>
9. Roila F et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy and radiotherapy induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. Clinical practice guidelines. *Annals of Oncology* 27: v 119-133, 2016.
10. Antiemetic guidelines: MASCC/ESMO 2016 http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_2016_v.1.2.pdf
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 2.2017 – March 2018, 2017
12. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf

13. P. Hesketh, M. G. Kris, et al. "Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update". Journal of Clinical Oncology. Volume 35 (28), October 1, 2017 <http://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2017.74.4789>

Приложение №1

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Антиэметическая терапия

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

Тошнота и рвота, сопутствующие химиотерапии, относятся к числу наиболее неприятных аспектов этого вида лечения (1,2). Не будучи самым серьезным побочным эффектом химиотерапии, рвота, тем не менее, сильно ухудшает качество жизни и снижает ощущение благополучия (1,3). В некоторых случаях пациенты откладывают или полностью прекращают химиотерапию из-за непереносимой тошноты и рвоты (1). Кроме того, рвота, как таковая, может представлять угрозу здоровью, поскольку неконтролируемая рвота приводит к обезвоживанию, нарушению баланса метаболитов и к анорексии (4,5).

Факторы, связанные с терапией:

Высокая эметогенная способность некоторых препаратов,

Комбинированная терапия

Режим и способ введения препаратов

Высокие дозы химиотерапевтических препаратов (6).

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

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

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приема per os
Высокий (рвота у 90 % больных и более)	Цисплатин Мехлорэтамин Стрептозоцин	Гексаметилмеламин Прокарбазин

	<p>Циклофосфан ≥ 1500 мг / м² Карmustин (BCNU)</p> <p>Дакарбазин</p> <p>Схема «AC»: • эпирюбицин 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)	<p>Оксалиплатин</p> <p>Цитарабин > 1 г / м²</p> <p>Карбоплатин</p> <p>Ифосфамид</p> <p>Циклофосфамид < 1500 мг / м²</p> <p>Доксорубицин</p> <p>Даунорубицин</p> <p>Эпирюбицин</p> <p>Идарубицин</p> <p>Иринотекан</p> <p>Азаситидин</p> <p>Бендамустин</p> <p>Клофарабин</p> <p>Алемтузумаб</p> <p>Трабектидин</p> <p>Ромидепсин</p> <p>Тиотепа</p>	<p>Циклофосфамид</p> <p>Темозоломид</p> <p>Винорельбин</p> <p>Иматиниб</p> <p>Кризотиниб</p> <p>Церитиниб</p> <p>Босутиниб</p>
Низкий (рвота у 10–30 %)	<p>(Nab-) Паклитаксел</p> <p>Доцетаксел</p> <p>Митоксантрон</p> <p>Доксорубицин липосомальный</p> <p>Иксабепилон</p> <p>Топотекан</p> <p>Этопозид</p> <p>Пеметрексед</p> <p>Метотрексат</p> <p>Митомицин</p>	<p>Капецитабин</p> <p>Тегафур</p> <p>Флюдарабин</p> <p>Этопозид</p> <p>Сунитиниб</p> <p>Эверолимус</p> <p>Лапатиниб</p> <p>Леналидомид</p> <p>Талидомид</p> <p>Афатиниб</p> <p>Дабрафениб</p>

	Гемцитабин Цитарabin ≤ 1000 мг / м2 5-фторурацил Винфлуенин Темсиролимус Бортезомиб Цетуксимаб Трастузумаб(- эмтанзин) Панитумумаб Катумаксумаб Пертузумаб Афлиберцепт Ипилимумаб	Дазатиниб Ибротиниб Олапариб Нилотиниб Пвзопаниб Регорафениб Вандетаниб Вариностат
Минимальный (< 10 % больных)	Блеомицин Бусульфан 2-хлордеоксиаденозин Флюдарабин Винblastин Винクリстин 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 Р, 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 антиэмética защищает пациента уже с первого курса химиотерапии.

Неконтролируемая (breakthrough – «прорывная») тошнота и рвота развивается на фоне адекватной антиэмeticкой 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-HT3):

- Ондансетрон
- Гранисетрон

- Трописетрон
- Палоносетрон

II. Кортикостероиды: Дексаметазон

III. Антагонисты рецепторов NK₁:

- Апрепитант
- Фосапрепитант
- Ролапитант
- Нетупитант

IV. Антипсихотическое средство (нейролептик):

- Оланзапин (проявляет антагонизм в отношении серотониновых 5-HT-, 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-HT3) + 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-HT3) + дексаметазон (табл 2,3) (9, 10).

Таблица 2. Обновленные рекомендации MASCC/ESMO 2016 ТРВХ.

Острая тошнота и рвота.

Группы эметогенного риска	Антиэметики
Высокий (не AC)	5-HT3 + DEX + NK 1
Высокий (AC)	5-HT3 + DEX + NK 1
Карбоплатин	5-HT3 + DEX + NK 1
Умеренный (кроме карбоплатина)	5-HT3 + DEX
Низкий	5-HT3 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-HT3 - антагонисты серотиновых рецепторов

DEX - дексаметазон

NK 1 - антагонисты рецепторов нейрокинина такие как Апрепитант или Фосапрепитант или

Ролапитант или NEPA (комбинация нетупитант и палоносетрон).

DOP - антагонист допаминовых рецепторов

ВНИМАНИЕ: Если антагонисты NK1 рецепторов недоступны при использовании схемы АС, палоносетрон является предпочтительным антагонистом 5-HT3 рецепторов.

Таблица 3. Обновленные рекомендации MASCC/ESMO 2016 ТРВХ.

Отсроченная тошнота и рвота.

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

DEX - дексаметазон

APR - апредиптант

MCP - метоклопромид

Ключевые обновления в рекомендациях по контролю ТРВХ, NCCN 2017:

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

Инъекция подкожного грависетрона 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 АС)	5-HT3 + DEX* + NK 1+Olanzapine*
Высокий (АС)	5-HT3 + DEX* + NK 1+Olanzapine*
Карбоплатин	5-HT3 + DEX + NK 1
Умеренный (кроме карбоплатина)	5-HT3 + DEX
Низкий	5-HT3 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 кортикоидов (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	Острая рвота	8 мг однократно

риск	Отсроченная рвота	8 мг ежедневно в течение 2-3 дней
Низкий риск	Острая рвота	4-8 мг один раз в день

* Несмотря на то, что другие кортикостероиды также являются эффективными антиэметиками, режим дозирования для дексаметазона, как препарата выбора, основан на широком распространении препарата, с несколькими формами дозирования

** Только 12 мг дексаметазона было исследовано с (фос) апРЕПитантами/нетупитантами в рандомизированных исследованиях

Таблица 7. Рекомендуемые дозы антагонистов NK1 рецепторов.

Антагонисты Рецепторов	NK1	Дозы и кратность
АпРЕПитант* фосапРЕПитант <i>острая рвота</i>	и	АпРЕПитант 125мг внутрь однократно в день химиотерапии* -или- ФосапРЕПитант 150 в/в, однократно в день химиотерапии
АпРЕПитант* фосапРЕПитант <i>отсроченная рвота</i>	и	АпРЕПитант 80мг внутрь однократно в течении 2-х дней после химиотерапии
Ролапитант		180мг внутрь однократно в день химиотерапии
Нетупитант		300 мг нетупитант / 0,5 мг палоносетрон перорально один раз в день химиотерапии

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

Рекомендации по профилактике преждевременной тошноты и рвоты

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

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

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

Колониестимулирующая терапия:

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

- Г-КСФ статистически значимо снижает длительность нейтропении на 1–2 дня;

- Г-КСФ не сокращает продолжительность лихорадки и длительность антибактериальной (АБ) терапии в случае развития ФН;
- Г-КСФ не снижает стоимости лечения одного эпизода ФН.

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

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

МНН	Группа КСФ	Режим введения
Филграстим	Рекомбинантный человеческий негликозилированный Г-КСФ	5 мкг/кг массы тела 1 раз/сут. п/к или в/в ежедневно через 24–72 часа после последнего дня ХТ до необходимого стабильного АЧН
Пэгфилграстим	Рекомбинантный пегилированный Г-КСФ (филграстим), конъюгированный с полиэтиленгликолем, пролонгированного действия	6 мг (без учета массы тела) однократно п/к не ранее чем через 24 часа и не позднее 14-ых сут. после курса ХТ
Липэгфилграстим	Гликопегилированный Г-КСФ пролонгированного действия	100 мкг/кг или 6 мг (без учета массы тела) п/к однократно через 24 ч после окончания цикла ХТ
Эмпэгфилграстим	Ковалентный коньюгат 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.

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

Коррекция анемии:

Анемия при новообразованиях (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 декстрран 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