

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

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ГОРТАНИ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код (ы) МКБ-10:

C 32	Злокачественное новообразование гортани
C32.0	Поражение собственно голосового аппарата
C32.1	Поражение надсвязочного отдела гортани
C32.2	Поражение подсвязочного отдела гортани
C32.3	Поражение хрящей гортани
C32.8	Поражение гортани, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
C32.9	Поражение гортани неуточненное

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

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АлаТ	—	аланинаминотрансфераза
АсаТ	—	аспартатаминотрансфераза;
АЧТВ	—	активированное частичное тромбопластиновое время;
в/в	—	внутривенно
в/м	—	внутримышечно
ВИЧ	—	вирус иммунодефицита человека;
ГР	—	грей;
ЕД	—	единицы;
ЖКТ	—	желудочно – кишечный тракт;
ЗНО	—	злокачественное новообразование;
ИГС	—	истинная голосовая связка;
ИФА	—	иммуноферментный анализ;
КТ	—	компьютерная томография;
ЛТ	—	лучевая терапия;
МНО	—	международное нормализованное отношение;
МРТ	—	магнитно резонансная томография;
ОАК	—	общий анализ крови;
ОАМ	—	общий анализ мочи;
п/к	—	подкожно;

ПТИ	–	протромбиновый индекс;
ПЭТ	–	позитронно –эмиссионная томография;
РОД	–	разовая очаговая доза;
СОД	–	суммарно очаговая доза;
ССС	–	сердечно сосудистая система;
УЗИ	–	ультразвуковое исследование;
ЭКГ	–	электрокардиограмма;
ЭхоКГ	–	эхокардиография.
per os	—	перорально;
TNM	–	Tumour Nodulus Metastasis - международная классификация стадий злокачественных новообразований

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

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций

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:

Злокачественное новообразование гортани – злокачественная опухоль, чаще всего эпителиального генеза (97–98%), поражающая верхние отделы дыхательного тракта. Мужчины болеют значительно чаще женщин, 10,0-11,0 и 0,5-1,0 соответственно, и рост заболеваемости происходит, в основном, за счет мужского населения [7] (УД – А).

Факторы риска возникновения ЗНО гортани

Этиологические факторы до настоящего времени остаются не выясненными. Основным фактором, определяющим выбор лечебной тактики, служат морфологическая структура опухоли. При злокачественных новообразованиях преимущественно используется комбинированный метод лечения [2,3,7] (УД – А).

- не леченые воспалительные и предраковые заболевания гортани (папилломы, папилломатоз, дискератоз, лейкоплакия, пахидермия, фиброма);
- возраст и пол (лица старше 55 лет мужского пола);

- вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем); генетическая предрасположенность (наличие злокачественных заболеваний у родственников) [2,3,7] (УД – А).

1.8 Классификация [2] (УД - А):

Анатомическая классификация:

Гортань.

- C32.0 Поражение собственно голосового аппарата
- C32.1 Поражение надсвязочного отдела гортани
- C32.2 Поражение подсвязочного отдела гортани
- C32.3 Поражение хрящей гортани
- C32.8 Поражение гортани, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C32.9 Поражение гортани неуточненное

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

T – первичная опухоль

T_x	недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
T₀	первичная опухоль не определяется;
T_{is}	преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).

Надсвязочная область

T₁	опухоль ограничена одной анатомической частью надсвязочной области, подвижность голосовых связок сохранена;
T₂	опухоль поражает слизистую оболочку более чем одного смежного участка надсвязочной области или частей голосовых связок, или область за пределами надсвязочной области (например, корня языка, валлекулы, медиальной стенки грушевидного синуса), без фиксации гортани;
T₃	опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовых связок и/или с распространением в любую из следующих зон: заднюю перстневидную область, преднадгортанную область, пространство голосовой щели, и/или внутренней поверхности щитовидного хряща;
T_{4a}	опухоль распространяется на щитовидный хрящ и/или другие прилежащие к гортани ткани: трахею, щитовидную железу, пищевод, мягкие ткани шеи, включая глубокие мышцы языка (подбородочно-язычную, подъязычно-язычную, небно-язычную и шиловидно-язычную), подподъязычные мышцы;
T_{4b}	опухоль распространяется на превертебральное пространство, медиастинальные структуры или охватывает сонную артерию.

Область голосовых связок:

T₁	опухоль ограничена голосовой (ыми) связкой (ами) без нарушения подвижности (могут быть вовлечены передняя или задняя комиссуры);
T_{1a}	опухоль ограничена одной голосовой связкой;
T_{1b}	опухоль распространяется на обе голосовые связки;
T₂	опухоль распространяется на надсвязочную и/или подсвязочную области, и/или нарушение подвижности голосовой связки.
T₃	опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовой связки и/или поражает

	пространство голосовой щели и/или внутренней поверхности щитовидного хряща;
T_{4a}	опухоль распространяется на щитовидный хрящ и/или на другие прилежащие к гортани ткани: трахею, щитовидную железу, пищевод, мягкие ткани шеи, включая глубокие мышцы языка (подбородочно-язычную, подъязычно-язычную, небно-язычную и шило-язычную), подподъязычные мышцы;
T_{4b}	опухоль распространяется на превертебральное пространство, медиастинальные структуры или охватывает сонную артерию.

Подсвязочная область:

T₁	опухоль ограничена подсвязочной областью;
T₂	опухоль распространяется на одну или обе голосовые связки со свободной или ограниченной подвижностью;
T₃	опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовой связки;
T_{4a}	опухоль распространяется на перстневидный или щитовидный хрящи и/или на прилежащие к гортани ткани: трахею, щитовидную железу, пищевод, мягкие ткани шеи, включая глубокие мышцы языка (подбородочно-язычную, подъязычно-язычную, небно-язычную, шиловидно-язычную), подподъязычные мышцы;
T_{4b}	опухоль распространяется на превертебральное пространство медиастинальные структуры или охватывает сонную артерию

N – регионарные лимфатические узлы

N_x	Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;
N₀	Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
N₁	Метастазы в одном ипсолатеральном лимфатическом узле, до 3 см или менее в наибольшем измерении без экстранодального расширения
N₂	Метастазы делятся на:
N_{2a}	метастазы в одном ипсолатеральном лимфатическом узле, более 3 см, но не более чем 6 см в наибольшем измерении без экстранодального расширения
N_{2b}	Метастазы в множественных ипсолатеральных лимфатических узлах, не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального расширения
N_{2c}	Метастазы в двусторонних или контралатеральных лимфатических узлах, не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального расширения
N_{3a}	Метастазы в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального расширения
N_{3b}	Метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах с клиническим экстранодальным расширением
<u>Примечание:</u>	
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. Узлы средней линии считаются ипсолатеральными узлами.	

--	--

M – отдаленные метастазы

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

Категории M₁ и pM₁ могут быть более уточнены в соответствии со следующими условными обозначениями:

Пораженный орган	Обозначение	Пораженный орган	Обозначение
Легкие	PUL	Костный мозг	MAR
Кости	OSS	Плевра	PLE
Печень	HEP	Брюшина	PER
Мозг	BRA	Надпочечники	ADR
Лимфоузлы	LUM	Кожа	SKI
Другие	OTN		

Таблица 3. Группировка по стадиям:

Стадия	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 ₂ T _{1, T_{2, T₃}}	N ₀ N ₁	M ₀ M ₀
Стадия IV A	T _{4a}	N _{0, N₁}	M ₀
	T _{1, T_{2, T_{3, T_{4a}}}}	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N _{1, N₂}	M ₀
Стадия IV B	T _{4b}	N _{любая}	M ₀
	T _{любая}	N ₃	M ₀
Стадия IV C	T _{любая}	N _{любая}	M ₁

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

pT – первичная опухоль

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

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

Категории pT соответствуют категориям T.

Примечание. При классификации pT размер опухоли есть величина инвазивного компонента. Если имеется большой компонент *in situ* (например, 4 см) и малый инвазивный компонент (например, 0,5 см), опухоль классифицируется как pT_{1a}.

pN – регионарные лимфатические узлы

Для гистопатологической классификации может быть предпринято исследование одного или более сторожевых лимфоузлов. Если классификация основывается только на биопсии сторожевого лимфоузла без последующей диссекции подмышечных лимфоузлов, то ее следует обозначать (sn) (sentinel node – сторожевой узел), например: pN1 (sn).

pTNM патогистологическая классификация

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 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
pN2b	Метастазы в множественных ипсилатеральных лимфатических узлах, не более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального расширения
pN2c	Метастазы в двусторонних или контрапатеральных лимфатических узлах, не более 6 см в наибольшее измерение, без экстранодального расширения
pN3a	Метастазы в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении без экстранодального расширения
pN3b	Метастазы в лимфатическом узле более 3 см в наибольшем измерении с экстранодальным расширением или множественный ипсилатеральный или любой контрапатеральный или двусторонний узел (ы) с экстранодальным расширением

Гистопатологическая дифференцировка.

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

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1 Диагностические критерии постановки диагноза:

Жалобы и анамнез

Жалобы:

- кашель;
- осиплость голоса;
- боль в горле с иррадиацией в ухо;
- затрудненное дыхание;
- поперхивание при приеме жидкой пищи;
- увеличение шейных, надключичных, подключичных, подчелюстных, подбородочных лимфоузлов.

Анамнез:

Ранние симптомы заболевания при злокачественных опухолях гортани является наличие осиплости голоса, кашель которые появляются уже при I стадии заболевания. Но при первичном обращении пациентов осиплость голоса наблюдается в среднем в течении 6 месяцев, и отмечается присоединение других симптомов, тогда диагностируется III стадия. При более поздних стадиях (III-IV) присоединяются жалобы на боль стреляющая в ухо, затруднение дыхания, поперхивание при приеме жидкой пищи или воды, появление увеличенных узлов на шее.

Физикальные обследования:

- непрямая ларингоскопия (опухолевое, образование одного из отделов гортани, ограничение подвижности ИГС или фиксация пораженной половины гортани, сужение голосовой щели);
- пальпаторное обследование лимфатических узлов шеи с обеих сторон (наличие увеличенных шейных лимфоузлов плотной консистенции, неподвижные или тугоподвижные, слабо болезненные или возможно не болезненные размером более 1,0 см).

Лабораторные исследования:

- цитологическое исследование (увеличение размеров клетки вплоть до гигантских, изменение формы и количества внутриклеточных элементов, увеличение размеров ядра, его контуров, разная степень зрелости ядра и других элементов клетки, изменение количества и формы ядрышек);
- гистологическое исследование (крупные полигональные или шиповидные клетки с хорошо выраженной цитоплазмой, округлыми ядрами с четкими ядрышками, с наличием митозов, клетки располагаются в виде ячеек и тяжей с или без образования кератина, наличие опухолевых эмболов в сосудах, выраженность лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации, митотическая активность опухолевых клеток).

Инструментальные исследования:

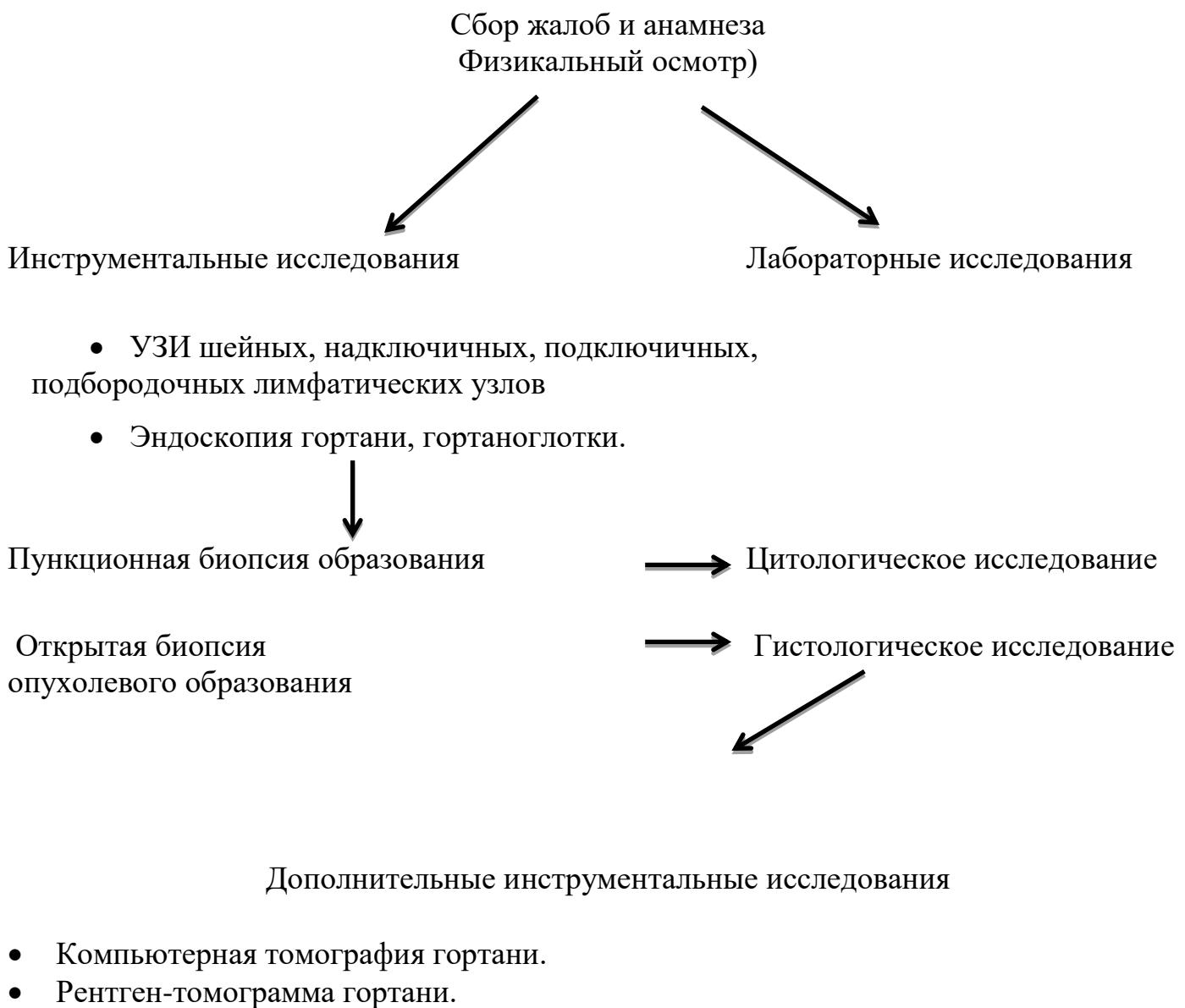
- УЗИ шейных, подчелюстных, надключичных, подключичных лимфоузлов (контуры четкие, неровные, эхогенность снижена, возможно наличие участков смешанной эхогенности, структура узла неоднородная, возможна повышенная васкуляризация);
- КТ гортани (опухолевое образование гортани, занимающее правую или левую половину, распространяющееся на грушевидный синус или корень языка или мягкие ткани передней поверхности шеи, или на область трахеи, возможны конгломераты лимфоузлов различных размеров сдавливающие или оттесняющие или прорастающие сосудистонервный пучок шеи);
- биопсия из опухоли гортани (при цитологическом исследовании материала - увеличение размеров клетки вплоть до гигантских, изменение формы и количества внутриклеточных элементов, увеличение размеров ядра, его контуров, разная степень зрелости ядра и других элементов клетки, изменение количества и формы ядрышек, при гистологическом исследовании материала - крупные полигональные или шиповидные клетки с хорошо выраженной цитоплазмой, округлыми ядрами с четкими ядрышками, с наличием митозов, клетки располагаются в виде ячеек и тяжей с или без образования кератина, наличие опухолевых эмболов в сосудах, выраженность лимфоцитарно – плазмоцитарной инфильтрации, митотическая активность опухолевых клеток)
- тонкоигольная аспирационная биопсия увеличенных лимфатических узлов шеи (при цитологическом исследовании материала – увеличение размеров клетки вплоть до

гигантских, изменение формы и количества внутриклеточных элементов, увеличение размеров ядра, его контуров, разная степень зрелости ядра и других элементов клетки, изменение количества и формы ядрышек).

Показания для консультации узких специалистов:

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

Диагностический алгоритм



- Обзорная рентгенологическое исследование ОГК;
- УЗИ органов брюшной полости;
- ПЭТ.

2.2 Дифференциальный диагноз:

Нозологическая форма	Клинические проявления
Папиллома гортани	Возникают на голосовых связках, реже на надгортаннике. Бледно-серого цвета, мелкобугристая. Осиплость голоса. Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения.
Лейкоплакия	Продолговатое белое пятно с неровной поверхностью на голосовых складках. Чаще располагается сзади черпаловидных хрящей. Нарушение фонации, кашель. Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения.
Контактные фибромы	Располагаются в задних отделах голосовых складок. На одной складке напоминает наковальню, на другой - молоточек. Изменение голоса.
Фибромы гортани	Локализуются в передней трети голосовых связок. Иногда на широком основании исходящие из вестибулярной связки или гортанного желудочка. Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- наличие верифицированной опухоли гортани;
- проведение специализированного лечения в форме стационарной и стационарно-замещающей медицинской помощи.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- опухолевый стеноз гортани;
- кровотечение из опухоли;

- выраженный болевой синдром.

5.ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

Общие принципы лечения:

Рак среднего отдела

Стадия	Лечение
I-II стадии	(T1–2 N0 M0). Начинать лечение больных раком среднего отдела гортани I-II стадии возможно с хирургического удаления опухоли (различные виды резекции гортани (открытая или эндоскопическая) в зависимости от локализации опухоли) [1, 7] (УД – А). При второй стадии местнораспространенного процесса возможно проведение послеоперационного курса дистанционной гамм-терапии до 40 Гр. Альтернативой при I-II стадии или при наличии противопоказаний к операции лечение начинают с лучевой терапии в дозе 63-66 Гр по 2,25 – 2,0 Гр. При резорбции опухоли менее 50% на дозе 38-45Гр, проводится оперативное вмешательство[1, 2, 3, 4, 5, 6,7] (УД – А).
III-IVA	(T1–4 N0-3 M0). Комбинированное или комплексное: Хирургическое лечение на первом этапе при местнораспространенных опухолях в объеме ларингоэктомия или расширенная ларингоэктомия с одно- или двухсторонней шейной диссекцией. Вторым этапом проводится послеоперационный курс ЛТ – на первичный очаг 60 – 66 Гр по 2,0 Гр, при клинических метастазах в лимфоузлах на шею 60 – 66Гр, при клинически не измененных лимфоузлах 44 – 64Гр на шею. При наличии в краях резекции опухолевых клеток далее проводятся курсы химиотерапии. Альтернатива - начать лечение с химиолучевой терапии с включением в схему препаратов платины, или курса лучевой терапии при клинически определяемых метастазах в дозе 70Гр (альтерирующее облучение возможно провести в режиме ускоренного гиперфракционирования 72 Гр, или гиперфракционирования 79,2 – 81,6 Гр) при клинически не измененных лимфоузлах до 44-64Гр [1] (УД – А), либо с индукционных курсов химиотерапии [1,] (УД – В). При остаточной опухоли гортани производится хирургическое лечение на гортани и шейных лимфоузлах, при полной регрессии опухоли гортани и наличии остаточных узлов на шее производится шейная диссекция[1, 2, 3, 4, 5, 6,7] (УД – А).
IVB стадия	паллиативная химиотерапия или химиолучевая терапия.

Рак надсвязочного отдела:

Стадия	Лечение
I-II стадии	Начинать лечение больных раком надсвязочного отдела гортани I-II стадии возможно с хирургического удаления опухоли (различные виды резекции гортани (открытая или эндоскопическая) учитывая большей процент метастазирования надскладочного отдела гортани необходимо одномоментное выполнение шейной диссекции. При неблагоприятных

	факторах (наличии в краях резекции опухолевых клеток, или выявление метастазов в лимфоузлах) проводится лучевая терапия первичный очаг 60 – 66Гр, лимфоузлы 44 – 64Гр. Альтернативой при I-II стадии или при наличии противопоказаний к операции является лучевая терапия в дозе до 66 Гр по 2,0 Гр, на клинически неизмененные лимфоузлы 44 – 64 Гр [1, 2, 3, 4, 5, 6,7] (УД – А).
III–IVA стадии	Комбинированное или комплексное: Хирургическое лечение на первом этапе при местнораспространенных опухолях в объеме ларингоэктомия или расширенная ларингоэктомия с одно – или двухсторонней шейной диссекцией. Вторым этапом проводится послеоперационный курс ЛТ – на первичный очаг 60 – 66 Гр по 2,0 Гр, при клинических метастазах в лимфоузлах на шею 60-66Гр, при клинически не измененных лимфоузлах 44 – 64Гр на шею. При наличии в краях резекции опухолевых клеток далее проводятся курсы химиотерапии. Альтернатива - начать лечение с химиолучевой терапии с включением в схему препаратов платины, или курса лучевой терапии при клинически определяемых метастазах в дозе 70Гр (альтернирующее облучение возможно провести в режиме ускоренного гиперфракционирования 72 Гр, или гиперфракционирования 79,2 – 81,6 Гр) при клинически не измененных лимфоузлах до 44 – 64Гр [1] (УД – А), либо с индукционных курсов химиотерапии [1,] (УД – В). При остаточной опухоли гортани производится хирургическое лечение на гортани и шейных лимфоузлах, при полной регрессии опухоли гортани и наличии остаточных узлов на шее производится шейная диссекция [1, 2, 3, 4, 5, 6,7] (УД – А).
IVB стадия	паллиативная химиотерапия или химиолучевая терапия.

Рак подсвязочного отдела:

Стадия	Лечение
I–IVA стадии	(T1–4 N1–3 M0). Рак подсвязочного пространства нечувствителен к лучевому и химиолучевому воздействию. Поэтому при опухолях только этого отдела и при распространении рака подсвязочного пространства на соседние анатомические части, а также при распространении на подсвязочный отдел новообразований из соседних анатомических частей (голосовые складки и вестибулярный отдел) проводится только комбинированное лечение. Удаление гортани производится с долей щитовидной железы на стороне пораженного подсвязочного отдела. Послеоперационный курс ЛТ – на первичный очаг 60 – 66 Гр по 2,0 Гр, при клинических метастазах в лимфоузлах на шею 60-66Гр, при клинически не измененных лимфоузлах 44 – 64Гр на шею[1] (УД – А).
Примечание :	При наличии у больного признаков периондрита хрящей гортани, опухолевого стеноза лечение следует начинать с хирургического этапа.

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).

5.2 Немедикаментозное лечение

Режим: при проведении консервативного лечения – общий. В ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии). В послеоперационном периоде – палатный.

Диета: стол – №15, после хирургического лечения – №1.

Лучевая терапия:

Показания к лучевой терапии:

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

Методы лучевой терапии:

- дистанционная лучевая терапия;
- 3D-конформное облучение;
- модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT).
- Томотерапия на томоаппаратах. Одним из вариантов высокотехнологичной лучевой терапии РТМ является Томотерапия – спиральное (гелическое “helical”) облучение, проводимое на специализированных линейных ускорителях – томоаппаратах. При их работе происходит одновременное ротационное движение во время сеанса облучения головки аппарата и лепестков (секторное IMRT) с одновременным поступательным продольным смещением стола. Спиральная томотерапия это сверхточная лучевая терапия управляемая по изображениям (IGRT), с помощью, которой осуществляется прецизионное подведение луча врачающего 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 фокусируется, 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 (смотри приложение 1).

Относительные противопоказания:

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

5.3 Медикаментозное лечение:

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 гортани;
- 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 100000;
- сохраненная функция печени, почек, дыхательной системы и ССС;

- возможность перевода неоперабельного опухолевого процесса в операбельный;
- отказа пациента от операции;
- улучшение отдаленных результатов лечения при неблагоприятных гистотипах опухоли (низкодифференцированный, недифференцированный).

Противопоказания к химиотерапии:

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

Абсолютные противопоказания:

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

Относительные противопоказания:

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

Ниже приведены схемы наиболее часто используемых режимов полихимиотерапии при плоскоклеточном раке любой локализаций в области головы и шеи. Они могут быть использованы при проведении как неоадьювантной (индукционной) химиотерапии так и адьювантной полихимиотерапии, с последующим хирургическим вмешательством или лучевой терапией, а так же при рецидивных или метастатических опухолях.

Основными комбинациями, используемыми при проведении индукционной полихимиотерапии, на сегодняшний день признаны цисплатин с 5 – фторурацилом (ПФ) и доцетаксел с цисплатином и 5фторурацилом (ДПФ). На сегодняшний день эта комбинация химиопрепараторов стала «золотым стандартом» при сравнении эффективности применения различных химиопрепараторов в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи для всех крупных многоцентровых исследований. Последняя схема представляется наиболее эффективной, но и наиболее токсичной, однако при этом обеспечивающей более высокие показатели выживаемости и локорегионарного контроля по сравнению с использованием традиционной схемы ПФ в качестве индукционной полихимиотерапии [9,10] (УД-А).

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) [9] (УД-А).

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

Схемы химиотерапии:

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

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

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

PF

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

PF

- Цисплатин 75-100мг/м² в/в, 1-й день;

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

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

PBF

- 5 – Фторурацил 1000 мг/м², в/в 1,2,3,4 дни;
 - блеомицин 15 мг 1,2,33 дни;
 - цисплатин 120 мг 4 день;
- повторение курса каждые 21 день.

CrP

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

MPF

- Метотрексат 20 мг/м², 2 и 8 день;
 - Фторурацил 375 мг/м², 2 и 3 день;
 - Цисплатин 100 мг/м², 4 день;
- повторение курса каждые 21 день

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

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

Химиотерапию в монорежиме рекомендовано проводить:

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

Схемы монохимиотерапии:

- Доцетаксел 75 мг/м², в\в, 1 – й день;

Повторение курса каждые 21 день.

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

Повторение каждые 21 день.

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

Повторение курса каждую неделю.

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

Повторение курса каждые 21 день.

- Винорельбин 30 мг/м², в/в 1 день;

Повторение курса каждую неделю.

- Цетуксимаб 400мг/м², в/в (инфузия в течение 2 ч), 1 – е введение, затем цетуксимаб 250мг/м², в\в (инфузия в течении 1 ч) еженедельно;

Повторение курса каждую неделю.

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

Таргетная терапия:

Основными показаниями для проведения таргетной терапии является:

- местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи в комбинации с лучевой терапией;
- рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи в случае неэффективности предшествующей химиотерапии;
- монотерапия рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи при неэффективности предшествующей химиотерапии;

Цетуксимаб вводят 1 раз в неделю 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 второго реакции и 150мг/м² – после третьего).

Перечень дополнительных лекарственных средств с указанием формы выпуска

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

Химиолучевая терапия:

При местно-распространенных формах рака гортани одним из способов улучшения эффективности лечения является применение методов последовательной или сочетанной химиолучевой терапии [12] (УД – А).

При последовательной химио-лучевой терапии на первом этапе проводится несколько курсов индукционной химиотерапии с последующим проведением лучевой терапии, что обеспечивает улучшение локорегионарного контроля и повышение случаев резектабельности пациентов с сохранением органа, а так же повышение качества жизни, и выживаемости пациентов [13] (УД – А).

Такой подход (химио-лучевой) можно применить не только при раке гортани, но и при других локализациях опухолей головы и шеи (носоглотки, ротоглотки, гортаноглотки) [14] (УД – А).

При стенозирующем раке гортани, при котором химиотерапия не эффективна, стандартом лечения является ларингэктомия с последующей лучевой терапией.

При одновременном химиолучевом лечении обычно используются препараты платины обладающие способностью потенцировать эффект лучевой терапии (цисплатин или карбоплатин), а также таргетный препарат цетуксимаб [15, 16] (УД – А).

При проведении одновременного химиолучевого лечения рекомендованы следующие схемы химиотерапии.

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

Лечение нерезектабельных опухолей:

Одновременная химиотерапия или лучевая терапия:

- цисплатин 100 мг/м² 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 (при больших метастазах до 70 Гр);
- дистанционная лучевая терапия на первичный опухолевый очаг в СОД 70 Гр и регионарные лимфатические узлы в СОД 50-60 Гр (при больших метастазах до 70 Гр). При низкозлокачественных опухолях (N0) регионарные лимфатические узлы не облучают.
- если после завершения лечения опухоль стала резектабельной, возможно выполнение радикального хирургического вмешательства.

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

Противорвотная терапия

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

Седативная терапия

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

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

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

- **Жаропонижающая терапия;**

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

- **Аналгетическая терапия;**

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

- **Гормональные терапия**

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

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:

Хирургическое вмешательство, оказываемые на стационарном уровне:

Виды хирургических вмешательств:

- ларингоэктомия;
- резекция гортани;
- расширенная ларингоэктомия (с резекцией гортаноглотки, щитовидной железы, мягких тканей передней поверхности шеи);
- эндоларингеальное иссечение опухоли ИГС;
- фасциально - футлярное иссечение шейных лимфатических узлов.
- При резектабельных рецидивных образованиях – удаление рецидива.
- При повторных резектабельных рецидивных метастазах - хирургическое удаление метастазов.

Показания к хирургическому лечению:

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

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

Противопоказания к хирургическому лечению при злокачественных новообразованиях гортани:

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

5.5 Профилактические мероприятия

5.5.1 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, жилищные условия);
- Профилактика воздействия инфекционных канцерогенных факторов.

5.5.2 Вторичная профилактика:

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

5.5.3 Третичная профилактика:

Применение лекарственных препаратов позволяющих восстановить иммунную систему после противоопухолевого лечения (антиоксиданты, поливитаминные комплексы), полноценные режим питания богатый витаминами, белками, отказ от вредных привычек (курение, употребление алкоголя), профилактика вирусных инфекций и сопутствующих заболеваний, регулярные профилактические осмотры у онколога, регулярные диагностические процедуры (рентгенография легких, УЗИ печени, почек, лимфоузлов шеи) [14.6].

5. Дальнейшее ведение.

Диспансерное наблюдение за излеченными больными:

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

Методы обследования:

- локальный контроль – при каждом обследовании;
- пальпация регионарных лимфатических узлов – при каждом обследовании;
- 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).

Индикаторы эффективности лечения

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

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

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 .еи 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 Мангистауской области.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты:

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

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

7.5 Список использованной литературы:

- 1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: head and neck. Available at Accessed March 2011;
- 2) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: A phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab (abstract). ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). J Clin Oncol 2004;22:5507;
- 3) Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al (eds). AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition Springer-Verlag: New York 2002;
- 4) Colasanto JM, Prasad P, Nash MA, et al. Nutritional support of patients undergoing radiation therapy for head and neck cancer. Oncology 2005;19:371-382;
- 5) Медицинские клинические рекомендации Европейского общества медицинских онкологов (ESMO. Москва 2006г);
- 6) Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, et al. Development of a new head and neck cancerspecific comorbidity index. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:1172-1179;
- 7) А.И. Пачес. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство. Пятое издание. Москва, 2013г. 244- 274стр;
- 8) American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. Edge S.B., Byrd D.R., Carducci M.A. et al., eds. New York: Springer; 2009;

- 9) Murphy B.A Carcinoma of the head and neck. In: Handbook of cancer chemotherapy. Skeel R.T., Khleif S.N.(eds). 8 th Edition. Lippincott Williams & Wilkins.2011: 69-63;
- 10) Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под редакцией Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. 4-е издание, расширенное и дополненное. Практическая медицина. Москва 2015г.;
- 11) Forastiere A.A., Goepfert H., Maor M. et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservationin advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349:2091-2098;
- 12) Posner M.R., Hershor D.M., Blajman C.R. et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357 (17): 1705-1715;
- 13) Blanchard P., Bourhis J., Lacas B. et al. Taxan-Fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol.* 2013; 31(23): 2854-2860;
- 14) Vermorken J.B., Mesia., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008; 359 (11): 1116-1127;
- 15) Forastiere A.A., Goepferi H., Maor M. et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservationin advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2091-2098;
- 16) Bonner J.A., Harari P.M ., Giralt J. et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(6): 567-578;

Список использованной литературы для приложения №1

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

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

Приложение №1

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Антиэметическая терапия

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

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

Факторы, связанные с терапией:

Высокая эметогенная способность некоторых препаратов,

Комбинированная терапия

Режим и способ введения препаратов

Высокие дозы химиотерапевтических препаратов (6).

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

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

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

	(BCNU) Дакарбазин Схема «AC»: • эпиродицин 100 мг / м ² или • доксорубицин 60 мг / м ² + – циклофосфамид 600 мг / м ² . 2) Режимы на основе карбоплатина	
Умеренный (рвота у 30–90 % больных)	Оксалиплатин Цитарабин > 1 г / м ² Карбоплатин Ифосфамид Циклофосфамид < 1500 мг / м ² Доксорубицин Даунорубицин Эпиродицин Идарубицин Иринотекан Азасцитидин Бендамустин 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 Лапатиниб 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 Руксолитиниб 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 острыя, 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 защита 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-НТ3 рецепторов.

Таблица 3. Обновленные рекомендации MASCC/ESMO 2016 ТРВХ.

Отсроченная тошнота и рвота.

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

DEX - дексаметазон

APR - апРЕПИТАНТ

MCP - метоклопромид

Ключевые обновления в рекомендациях по контролю ТРВХ, NCCN 2017:

Карбоплатин категоризируется как высокоэметогенный препарат при введении с площадью под кривой (ППК) ≥ 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-НТ3 + антагонисты рецепторов NK1 + dex) следует добавить оланzapин.

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-НТ3 + 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 кортикостероидов (дексаметазон)*

Дексаметазон		Дозы и Кратность
Высокий риск	Острая рвота	20мг однократно (12мг когда используется апредитант или нетупитант))**
	Отсроченная рвота	8мг в течение 3-4 дней (8мг один раз в день когда используется апредитант 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) апредипитантами/нетупитантами в рандомизированных исследованиях

Таблица 7. Рекомендуемые дозы антагонистов NK1 рецепторов.

Антагонисты Рецепторов	NK1	Дозы и кратность
Апредипитант* фосапредипитант <i>острая рвота</i>	и	Апредипитант 125мг внутрь однократно в день химиотерапии* -или- Фосапредипитант 150 в/в, однократно в день химиотерапии
Апредипитант* фосапредипитант <i>отсроченная рвота</i>	и	Апредипитант 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

* Апредипитант 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 филграстина 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 функций 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 декстран 100–200 мг × 2–3 раза в нед. в/в струйно 20 мг/кг железа в/в инфузия 4–6 часов
Витамины	Цианcobаламин (Витамин В12) 0,5 мг/мл – 1,0 мл, п/к через день Фолиевая кислота 2 мг/сут. внутрь

