Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «30» октября 2015 года
Протокол №14

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ГОРТАНИ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ.

1. Название протокола: Злокачественные новообразования гортани.

2. Код протокола:

3. Код МКБ -10:

С 32 Злокачественное новообразование гортани

4. Сокращения, используемые в клиническом протоколе:

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	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
УЗДГ	ультразвуковое допплерография
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭхоКГ	эхокардиография
per os	перорально
TNM	Tumor Nodulus Metastasis - международная классификация стадий злокачественных новообразований

5. Дата пересмотра протокола: 2015 год.

6. Категория пациентов: взрослые.

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

II МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций.
Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
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, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++или+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика.

8. Определение:

ЗНО 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 леченные 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).

9. Классификация опухолей гортани [8] (УД – А).

Классификация по системе TNM;

Т – первичная опухоль:

ТХ – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

ТО – первичная опухоль не определяется;

Tis – преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).

Надсвязочная область:

Т1 – опухоль ограничена одной анатомической частью надсвязочной области, подвижность голосовых связок сохранена;

Т2 – опухоль поражает слизистую оболочку нескольких анатомических частей надсвязочной области или одну часть надсвязочной области и одну или несколько частей голосовых связок (например, корня языка, валлекулы, медиальной стенки грушевидного синуса), подвижность голосовых связок сохранена;

Т3 – опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовых связок и/или с распространением на позади – перстневидную область или преднадгортанные ткани;

Т4а – 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;

Т4b – опухоль распространяется на превертебральное пространство, медиастинальные структуры или охватывает сонную артерию.

Область голосовых связок:

Т1 – опухоль ограничена голосовой (ыми) связкой (ами) без нарушения подвижности (могут быть вовлечены передняя или задняя комиссуры);

Т1а – опухоль ограничена одной голосовой связкой;

Т1b – опухоль распространяется на обе голосовые связки;

T2 – опухоль распространяется на надсвязочную и/или подсвязочную области, и/или нарушение подвижности голосовой связки, и/или распространяется за пределы голосовой щели, и/или с небольшой эрозией щитовидного хряща (например: внутренний кортикальный слой);
T3 – опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовой связки;
T4a – 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;
T4b – 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;
T4a – 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;
T4b – опухоль распространяется на превертебральное пространство медиастенальные структуры или охватывает сонную артерию.

N – регионарные лимфатические узлы (общие для опухолей головы и шеи):
NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;
N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
N1 – метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см и менее в наибольшем измерении;
N2 – метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении или метастазы в лимфатических узлах шеи с обеих сторон, или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении;
N2a – метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении;
N2b – метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении;
N2c – метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении;
N3 – метастаз в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении.

M – отдаленные метастазы.
MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;
M1 – имеются отдаленные метастазы.

pTNM патогистологическая классификация
Требования к определению категорий pT, pN и pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N и M.

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.

Группировка по стадиям ЗНО гортани:

Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3 T1 T2 T3	N0 N1 N1 N1	M0 M0 M0 M0
Стадия IVA	T1 T2 T3 T4a T4б	N2 N2 N2 N2 (N0, N1)	M0 M0 M0 M0 M0
Стадия IVB	T4б	любая N3	M0
Стадия IVC	любая T	любая N	M1

10. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:
10.1. Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- сбор жалоб и анамнеза;
- общее физикальное обследование;
- фиброларингоскопия;
- томография гортани;
- УЗИ шейных и других лимфатических узлов;
- биопсия из опухоли гортани;
- цитологическое исследование;
- гистологическое исследование.

10.2. Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- КТ и/или МРТ от основания черепа до ключицы;
- ПЭТ+КТ;
- рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях;
- КТ органов грудной клетки с контрастированием (при наличии метастазов в легких);
- отрытая биопсия увеличенных лимфатических узлов шеи (при наличии увеличенных лимфоузлов);
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (для исключения патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства);

10.3. Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

10.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования не проведенные на амбулаторном уровне): для уточнения диагноза и ведения больного.

- ОАК;
- ОАМ;
- биохимический анализ крови (общий белок, мочевина, креатинин, глюкоза, АЛТ, АСТ, общий билирубин);
- коагулограмма (ПТИ, протромбиновое время, МНО, фибриноген, АЧТВ, тромбиновое время, этаноловый тест, тромботест);
- определение группы крови по системе АВО стандартными сыворотками;
- определение резус – фактора крови.
- ЭКГ исследование;
- рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях.

10.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования непроведенные на амбулаторном уровне):

- КТ и/или МРТ от основания черепа до ключицы;
- 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 (после консультации кардиолога по показаниям);
- УДЗГ (при сосудистых поражениях).

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

11 Диагностические критерии постановки диагноза:

11.1. 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 лимфатических узлов.

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.

11.2. 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).

11.3. 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).

11.4 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).

11.5. Показания для консультации 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).

11.6. Дифференциальный диагноз:

Таблица 1. Дифференциальная диагностика;

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.
коплакия	Продолговатое белое пятно с неровной поверхностью на голосовых складках. Чаще располагается сзади черпаловидных хрящей. Нарушение фонации, кашель. Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения.
тактные фибромы	полагаются в задних отделах голосовых складок. На одной складке напоминает наковальню, на другой-молоточек. Изменение голоса.
бромы гортани	ализуются в передней трети голосовых связок. Иногда на широком основании исходящие из вестибулярной связки или гортанного желудочка. Дифференциальная диагностика проводится на основании морфологического заключения.

12 Показания для госпитализации:

Показания для экстренной госпитализации:

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

Показания для плановой госпитализации:

- морфологически верифицированные ЗНО гортани.

13 Цели лечения:

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

14 Тактика лечения

Общие принципы лечения:

Лечение в зависимости от стадии;

Рак среднего отдела:

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-1VA стадии (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:

I–II стадии (T1–2 N0 M0). 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 (T1–4 N1–3 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

(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, 3, 4, 5, 6,7] (УД – А).

IVB стадия – паллиативная химиотерапия или химиолучевая терапия.

Рак подсвязочного отдела

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).

При наличии у больного признаков перихондрита 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).

14.1. Немедикаментозное лечение:

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

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

14.2. Медикаментозное лечение:

Химиотерапия:

Существует несколько видов химиотерапии, которые отличаются по цели назначения:

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

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

Показания к химиотерапии:

- цитологически или гистологически верифицированные ЗНО 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 неоадъювантной (индукционной) химиотерапии так и адъювантной 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 фторурацилом (ПФ) и доцетаксел с цисплатином и фторурацилом (ДПФ). На сегодняшний день эта комбинация химиопрепаратов стала «золотым стандартом» при сравнении эффективности применения различных химиопрепаратов в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи для всех крупных многоцентровых исследований. Последняя схема представляется наиболее эффективной, но и наиболее токсичной, однако при этом обеспечивающей более высокие показатели выживаемости и локорегионарного контроля по сравнению с использованием традиционной схемы ПФ в качестве индукционной полихимиотерапии [9,10] (УД-А).

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

По последним данным, единственной комбинацией химиопрепаратов, не только увеличивающей количество полных и частичных регрессий, но и продолжительность жизни больных с рецидивами и отдаленными метастазами плоскоклеточного рака головы и шеи, является схема с использованием цетуксимаба, цисплатина и фторурацила [11].

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

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

Капецитабин	23
Винорелбин	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 (фторурацил), антрациклины, таксаны – паклитаксел, доцетаксел.
Активны при раке головы и шеи также доксорубицин, капецитабин, блеомицин, винкристин, циклофосфамид 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/м^2 в/в, 1-й день;
- Фторурацил 1000мг/м^2 24 – часовой в/в инфузией (96 часовая непрерывная инфузия)

1 – 4 –й дни;
повторение курса каждые 21 день.

PF
- Цисплатин 75-100мг/м^2 в/в, 1-й день;
- Фторурацил 1000мг/м^2 24 – часовой в/в инфузией (120 часовая непрерывная инфузия)

1 – 5 –й дни;
повторение курса каждые 21 день.

При необходимости на фоне первичной профилактики колониестимулирующими факторами.

CpF
- Карбоплатин (AUC 5,0-6,0) в/в, 1-й день;
- Фторурацил 1000мг/м^2 24 – часовой в/в инфузией (96 часовая непрерывная инфузия) 1 – 4 – й дни;

повторение курса каждые 21 день.

- Цисплатин 75мг/м^2 в/в 1 – й день;
- Капецитабин 1000мг/м^2 перорально дважды в день, 1 – 14-й дни;

повторение курсов каждые 21 день.

- Паклитаксел 175мг/м^2, в/в, 1 – й день;
- Цисплатин 75мг/м^2, в/в, 2 – й день;

повторение курсов каждые 21 день.

- Паклитаксел 175мг/м^2, в/в, 1 – й день;
- Карбоплатин (AUC 6,0), в/в, 1 – й день;

повторение курсов каждые 21 день.

TP

- Доцетаксел 75мг/м^2, в/в,1 – й день;
- Цисплатин – 75мг/м^2, в/в, 1–й день;

повторение курсов каждые 21 день.

TPF

- Доцетаксел 75 мг/м^2, в/в, 1 – й день;
- Цисплатин 75 – 100мг/^{2},в/в,1 – й день;
- Фторурацил 1000мг/м^2 24 – часовой внутривенной инфузией (96 часовая непрерывная инфузия)1 – 4 –й дни;

повторение курсов каждые 21 день.

- Паклитаксел 175 мг/м$_2$, в/в, 1 –й день 3 – х часовая инфузия;
- Цисплатин 75мг/^{2}, в/в, 2 – й день;
- Фторурацил 500мг/м^2 24 – часовой внутривенной инфузией (120 часовая непрерывная инфузия)1 – 5 – й дни;

повторение курсов каждые 21 день.

- Цетуксимаб 400мг/м^2 в/в (инфузия в течение 2 ч), 1-й день 1 – го курса, Цетуксимаб 250 мг/м^2, в/в (инфузия в течение 1 ч),8,15 – й дни и 1,8 и 15 – й дни последующих курсов;
- Цисплатин 75 – 100мг/м^2, в/в, 1 – й день;
- фторурацил 1000 мг/м^2 24 – часовой внутривенной инфузией (96 часовая непрерывная инфузия) 1 – 4 – й дни;

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

CAP(a)

- Цисплатин 100 мг/м^2, в/в, 1 день;
- Циклофосфамид 400 – 500 мг/м^2, в/в 1 день;
- Доксорубицин 40 – 50 мг/м^2, в/в, 1 день;

повторение курсов каждые 21 день.

PBF

- Фторурацил 1000 мг/м^2, в/в 1,2,3,4 дни;
- блеомицин 15 мг 1,2,33 дни;
- цисплатин 120 мг 4 день;

повторение курса каждые 21 день.

CpP

- Карбоплатин 300 мг/м^2, в/в, 1день;
- Цисплатин 100 мг/м^{2}в/в, 3день;

повторение курса каждые 21 день.

MPF

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

повторение курса каждые 21 день

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

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

Химиотерапию в монорежиме рекомендовано проводить:

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

Химиотерапию в монорежиме рекомендовано проводить:

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

Схемы монохимиотерапии:

- Доцетаксел 75 мг/м^2, в\в, 1-й день;

Повторение курса каждые 21 день.

- Паклитаксел 175мг/м^2, в/в, 1-й день;

Повторение каждые 21 день.

- Метотрексат 40мг/м^2, в/в, или в/м 1 день;

Повторение курса каждую неделю.

- Капецитабин 1500мг/м^2, перорально ежедневно 1-14 дни;

Повторение курса каждые 21 день.

- Винорелбин 30 мг/м^2, в/в 1 день;

Повторение курса каждую неделю.

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

Повторение курса каждую неделю.

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

Таргетная терапия:

Основными показаниями для проведения таргетной терапии является:

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

Цетуксимаб вводят 1 раз в неделю дозе 400мг/м^2 (первая инфузия) в виде 120 – минутной инфузией, далее в дозе 250 мг/м^2 в виде 60 – минутной инфузии.

При применении Цетуксимаба в сочетании с лучевой терапией, лечение цетуксимабом рекомендуется начинать за 7 дней до начала лучевого лечения и продолжать еженедельные введения препарата до окончания лучевой терапии [2] (УД-А).

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

В случае развития кожных реакции на введение Цетуксимаба терапию можно возобновить с применением препарата в редуцированных дозах (200мг/м^2 после второго реакции и 150мг/м^2 – после третьего).

14.3. Хирургическое вмешательство:

14.3.1 Хирургическое вмешательство, оказываемые на амбулаторном уровне: нет.

14.3.2 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.

Показания к хирургическому лечению:

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

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

Противопоказания к хирургическому лечению при ЗНО 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.

14.4. Другие виды лечения:

14.4.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне: нет.

14.4.2 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне:

Лучевая терапия:

Виды лучевой терапии:

- дистанционная лучевая терапия;
- 3D-конформное облучение;
- модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT).

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.

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.

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 ларингоэктомия 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 курсы химиотерапии.

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

Лечение нерезектабельных опухолей:
Одновременная химиотерапия или 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 44-64 Гр (при больших метастазах до 70 Гр);
- Дистанционная лучевая терапия на первичный опухолевый очаг в СОД 70 Гр и регионарные лимфатические узлы в СОД 44-64 Гр (при больших метастазах до 70 Гр). При низкозлокачественных опухолях (N0) регионарные лимфатические узлы не облучают.
- Если после завершения лечения опухоль стала резектабельной, возможно выполнение радикального хирургического вмешательства.

Паллиативная помощь:
- При выраженном болевом синдроме лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися хроническим болевым синдромом», утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.
- При наличии кровотечения лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися кровотечением», утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.

14.4.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой помощи: нет.

14.5. 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).

14.6 Индикаторы эффективности лечения

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

15. Профилактические мероприятия

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]**.**

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков:

1. Адильбаев Галым Базенович – доктор медицинский наук, профессор, «РГП на ПХВ Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», руководитель центра;

2. Шипилова Виктория Викторовна – кандидат медицинских наук РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», научный сотрудник центра опухолей головы и шеи;

3. Туманова Асель Кадырбековна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», заведующая отделением дневного стационара химиотерапия –1.

4. Савхатова Акмарал Досполовна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», заведующая отделением дневного стационара.

5. Кыдырбаева Гульжан Жанузаковна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», научный сотрудник.

6. Садык Жанат Талгатовна – РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», врач онколог.

7. Табаров Адлет Берикболович – клинический фармаколог, РГП на ПХВ "Больница медицинского центра Управление делами Президента Республики Казахстан", начальник отдела инновационного менеджмента.

17. Указание конфликта интересов: нет.

18. Рецензенты: Есентаева Сурия Ертугыровна – доктор медицинских наук, заведующая курсом онкологии, маммологии НУО «Казахстанско – Российский Медицинский университет».

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

20.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 prezervationin 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

Приложение 1
Оценка общего состояния больного с использованием индекса Карновского

Нормальная физическая активность, больной не нуждается в специальном уходе	100 баллов	Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания
	90 баллов	Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания.
	80 баллов	Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания.
Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости больного	70 баллов	Больной обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе
	60 баллов	Больной иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам.
	50 баллов	Больному часто требуется помощь и медицинское обслуживание.
Больной не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация	40 баллов	Большую часть времени больной проводит в постели, необходим специальный уход и посторонняя помощь.
	30 баллов	Больной прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно.
	20 баллов	Сильные проявления болезни, необходима госпитализация и поддерживающая терапия.
	10 баллов	Умирающий больной, быстрое прогрессирование заболевания.
	0 баллов	Смерть.