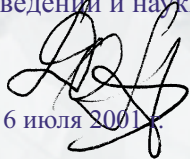


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

СОГЛАСОВАНО

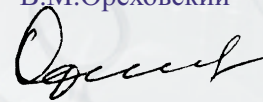
Заместитель начальника  
Главного управления кадровой политики,  
учебных заведений и науки Н.И. Доста



6 июля 2001 г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель  
министра здравоохранения  
В.М.Ореховский



7 июля 2001 г.

Регистрационный № 36-0101

**НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ  
У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГЛОТКИ И ПОЛОСТИ РТА**

Минск 2001

[Перейти к оглавлению](#)

**Учреждение-разработчик:** НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

**Авторы:** д-р мед. наук, проф. И.В. Залуцкий, д-р мед. наук, проф. Э.А. Жаврид, д-р мед. наук А.В. Ваккер, А.Г. Байда

**Рецензенты:** д-р мед. наук, проф. Н.Г. Луд, канд. мед. наук, доц. А.А. Стамбровская

Лечение больных распространенными формами рака глотки и полости рта является весьма сложной и трудной задачей. Лучевая терапия у таких больных неэффективна, а хирургические вмешательства носят калечащий характер. По этим причинам, а также с учетом органосохраняющей направленности лечения онкологических больных нами разработана методика комплексного лечения больных опухолями глотки и полости рта, включающего неoadьювантную химиотерапию на первом этапе. Обобщен опыт лечения 120 больных раком глотки и полости рта с применением неoadьювантной полихимиотерапии цисплатином, 5-фторурацилом и навельбином.

Методические рекомендации предназначены для врачей-онкологов.

Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь в качестве официального документа.

# Оглавление

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>4</b>
<b>ПОКАЗАНИЯ .....</b>	<b>6</b>
<b>СХЕМА ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНОГО ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ .....</b>	<b>7</b>
<b>СХЕМА ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ.....</b>	<b>8</b>
<b>КОРРЕКЦИЯ ДОЗ ХИМИОПРЕПАРАТОВ.....</b>	<b>9</b>
<b>ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ .....</b>	<b>10</b>
<b>ПОКАЗАНИЯ К ПРЕКРАЩЕНИЮ ЛЕЧЕНИЯ .....</b>	<b>11</b>
<b>ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ИНТЕНСИВНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ .....</b>	<b>11</b>
<b>ОСЛОЖНЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ .....</b>	<b>12</b>



## **ВВЕДЕНИЕ**

Опухоли глотки и полости рта в Республике Беларусь составляют 26% новообразований головы и шеи и 2,3% всех опухолей человека (Океанов А.Е. и др., 1994; Ваккер А.В., 1999). В Российской Федерации в 1993 г. рак орофарингеальной зоны составлял 47,1% среди опухолей верхних дыхательных путей, перейдя в общей структуре заболеваемости с 9-го на 6-е место (Двойрин В.В. и др., 1995; Пустовая И.В. и др., 1999). Согласно эпидемиологическим данным, во всех странах мира, включая Беларусь, на протяжении двух последних десятилетий заболеваемость и смертность от рака орофарингеальной зоны неуклонно увеличивается (Океанов А.Е. и др., 1994; Чиссов В.И. и др., 1995; Пустовая И.В. и др., 1999; Субботина Л.Г., 1999).

Несмотря на визуальный характер локализации новообразований, от 60% до 80% больных начинают лечение в III–IV стадиях заболевания. Лечение данной категории больных является сложной и трудной задачей, так как лучевая терапия при I–II стадиях новообразований этой локализации позволяет излечить не более 5–20% больных; даже после обширных калечащих операций 5-летняя выживаемость составляет 12–40%, и только некоторые авторы сообщают о возможности излечения до 49,9–70% (Воробьев Ю.И., 1991; Пачес А.И. и др., 1997; Рубцов В.Р. и др., 1999; Шенталь В.В. и др., 1999; Стиоп Л.Д. и др., 1992; Светицкий П.В., 1991). Оперативные вмешательства у этой категории больных носят, как правило, комбинированный характер: удаление гортани или тела и корня языка в сочетании с различными вариантами резекций гортаноглотки и шейного отдела пищевода или других частей глотки и операцией на регионарных лимфатических путях шеи.

Выполнение подобных операций приводит к образованию обширных дефектов глотки и шейного отдела пищевода или дна полости рта, вызывая тяжелые страдания пациентов, нарушения функций глотания, речи, дыхания и общения.

Указанные вмешательства, кроме калечащего характера, сопровождаются большим числом послеоперационных осложнений, приводят к стойкой утрате трудоспособности и социальной неполноценности пациентов. Лечение осложняется также высокой частотой рецидивирования первичного очага, регионарного и отдаленного метастазирования, достигающей, по сообщениям ряда авторов, 54–65%. Поэтому поиск оптимальных методов лечения больных раком орофарингеальной зоны остается весьма актуальной проблемой (Ольшанский В.О. и др., 1991; Двойрин В.В. и др., 1995).

По мнению отечественных и зарубежных авторов, наиболее перспективным при указанных новообразованиях является химиолучевое лечение с применением препаратов платины (Бойков В.П., Струков И.Г., 1999; Поляков П.Ю., 1996; Шенталь В.В. и др., 1999; Komiyama S., 1991; Vokes E. et al., 1992).

В последние годы все более широкое распространение получает неoadъювантная полихимиотерапия, способствующая значительному улучшению результатов лечения. Определенный интерес в этом плане представляет также новый препарат из группы алкалоидов — навельбин, хорошо зарекомендовавший себя при лечении плоскоклеточного рака. При опухолях глотки и полости рта клинические испытания этой методики не проводились.

## **ПОКАЗАНИЯ**

Морфологически верифицированный диагноз рака всех отделов глотки, слизистой дна полости рта и языка T2–4N0–3M0.



## **СХЕМА ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНОГО ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ**

В период до начала лечения тщательно исследуются структура и функция жизненно важных органов и систем с целью выявления пациентов, для которых химиотерапия неприемлема, а также коррекции доз химиопрепаратов.

- Общий анализ крови (развернутый).
- Общий анализ мочи.
- Анализ мочи по Нечипоренко.
- Биохимический анализ крови, включающий АлАТ, АсАТ, ЩФ.
- Проба Реберга.
- ЭКГ.
- ЭхоКГ (сократительная функция, фракция выброса).

Указанные выше исследования проводятся перед каждым курсом.

- Сахар крови.
- Протромбиновый индекс.
- Рентгенография органов грудной клетки.
- УЗИ органов брюшной полости и шеи.
- КТ шеи по показаниям.
- Эзофаго- и гастрофиброскопия.

Все показатели должны быть в пределах нормальных значений.

## СХЕМА ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Полный курс интенсивной полихимиотерапии состоит из трех идентичных блоков с двухнедельными перерывами между ними. Каждый блок включает:

*1-й день:* цисплатин в дозе  $100 \text{ мг/м}^2$  в 1500–2000 мл инфузионного раствора на фоне гипергидратации (пред-, постгидратация) и форсированного диуреза. Пред- и постгидратация проводится объемом 2000 мл любого инфузионного раствора в течение 2–3 ч. Форсированный диурез обеспечивается введением маннита в объеме 200 мл до или сразу после введения цисплатина.

*2-6-е сутки:* 5-фторурацил в дозе  $1000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$  в виде непрерывной 24-часовой инфузии. Препарат разводится из расчета 250 мг 5-фторурацила на 400 мл инфузионного раствора.

*2-й и 8-й дни:* навельбин в дозе  $25 \text{ мг/м}^2$ . Препарат разводится в 100 мл физиологического раствора и вводится быстро в течение 10–15 мин, после чего вена «промывается» 100–200 мл физиологического раствора.



## **КОРРЕКЦИЯ ДОЗ ХИМИОПРЕПАРАТОВ**

1. Доза всех химиопрепаратов снижается на 50%, если возраст пациента превышает 70 лет.
2. Доза цисплатина снижается на 25%, если при проведении пробы Реберга показатель клубочковой фильтрации составляет менее 70 мл/мин.
3. Доза 5-фторурацила снижается на 25%, если при исследовании функции сердца (ЭхоКГ) показатель фракции выброса составляет менее 50%.
4. В случае уменьшения показателей тромбоцитов и лейкоцитов в общем анализе крови коррекция доз химиопрепаратов происходит по общепринятым принципам.

## **ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ**

Для своевременного выявления и коррекции осложнений лечения осуществляется динамический контроль функционального состояния организма. С этой целью производятся следующие исследования:

- общий анализ крови во 2-, 5-, 8-й дни во время проведения полихимиотерапии, а также в 3-, 5-, 7-й дни после ее окончания;
- общий анализ мочи в те же сроки;
- биохимический анализ крови, включая АЛАТ, АсАТ, ЩФ во 2-й и 8-й дни во время проведения полхимиотерапии, а также в 5-й день после ее окончания.
- ЭКГ в те же сроки.

По показаниям все вышеперечисленные тесты могут проводиться ежедневно.

Осмотр зоны опухоли и регионарного метастазирования целесообразно проводить не ранее чем через 7–10 дней после окончания каждого курса полихимиотерапии, так как именно в эти сроки регрессия опухоли наиболее заметна.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРЕКРАЩЕНИЮ ЛЕЧЕНИЯ**

1. Прогрессирование опухолевого процесса.
2. Резкое нарушение функции жизненно важных органов, развившееся на фоне лечения.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ИНТЕНСИВНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ**

1. Отсутствие верификации опухоли.
2. Наличие отдаленных метастазов.
3. Резкое нарушение структуры и функции жизненно важных органов.
4. Предварительно проведенная лучевая терапия на зону первичного очага и регионарного метастазирования.



## ОСЛОЖНЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Ниже приведены осложнения, требующие применения специальных лекарственных средств для их коррекции.

№	Осложнения	Коррекция	Примечания
1.	Тошнота, рвота	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Латран 4,0 внутривенно 3 раза в день.</li><li>2. Навобан 5,0 внутривенно однократно, непосредственно перед введением цисплатина. В последующие дни по 1 таблетке в день в течение 3–5 дней.</li><li>3. Метоклопрамид из расчета 2–3 мг/кг внутривенно в 3 приема в сочетании с дексаметазоном 20–25 мг. Последний вводится внутривенно непосредственно перед введением цисплатина 1 раз в день. В последующие дни церукал по 2 таблетки 3–4 раза в день.</li></ol>	Проводится одна из предложенных схем.
2.	Лейко- и/или тромбоцитопения III–IV степени.	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Переливание тромбоцитарной массы, плазмы, белковых препаратов.</li><li>2. Гематогормоны: лейкомакс, нейпоген, граноцит по общепринятым схемам.</li><li>3. Преднизолон 100 мг внутримышечно 3 раза в день.</li><li>4. Антибактериальная терапия: при лейкопении <math>1,5-2,0 \times 10^9/\text{л}</math> вводится один антибиотик внутримышечно; при лейкопении <math>1,0-1,5 \times 10^9/\text{л}</math> вводятся два антибиотика внутримышечно; при лейкопении менее <math>1,0 \times 10^9/\text{л}</math> вводятся два антибиотика, один из них внутривенно; при лейкопении менее <math>0,5 \times 10^9/\text{л}</math> оба антибиотика вводятся внутривенно.</li><li>5. Инфузионная терапия в объеме 1500–2000 мл с форсированным диурезом.</li><li>6. Энтеросорбент.</li></ol>	Приведена полная схема комплексной терапии.