

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель Министра

_____ Р.А. Часнойть
23 марта 2007 г.
Регистрационный № 036-0306

**МНОГОКОМПОНЕНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕОРГАНИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ
ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА И МАЛОГО ТАЗА
С ПРИМЕНЕНИЕМ ГИПЕРТЕРМИИ**

инструкция по применению

(патент Республики Беларусь № 6528 от 15.06.2004)

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

АВТОРЫ: чл.-кор. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. И.В. Залуцкий, д-р мед. наук, проф. С.З. Фрадкин, д-р мед. наук Ю.П. Истомин, канд. мед. наук С.А. Мавричев, А.Н. Мазуренко, С.В. Беляков, канд. мед. наук Е.В. Шаповал, И.Л. Калиш, канд. техн. наук Л.Я. Коврикова

Минск 2007

Разработан метод многокомпонентного лечения высококачественных неорганных опухолей забрюшинного пространства и малого таза с применением в качестве модификатора химио- и радиотерапии общей радиочастотной электромагнитной (13,56 МГц) гипертермии с искусственной гипергликемией (Патент Республики Беларусь № 6528 от 15.06.2004 г.), позволяющий увеличить продолжительность жизни больных в 1,5 раза по критерию трехлетней выживаемости.

Инструкция предназначена для онкологических учреждений, планирующих применение описанного метода многокомпонентного лечения и располагающих соответствующим оборудованием, а также для врачей-слушателей курсов последипломной подготовки и усовершенствования.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Установка для общей высокочастотной электромагнитной гипертермии (частота 13,56 МГц), позволяющая обеспечить создание и поддержание регулируемого безопасного гипертермического режима с температурой в прямой кишке 40-42,5°C на протяжении 3-5 ч.

2. Наркозно-дыхательный аппарат.

3. Мониторы для оценки газового состава кислородно-дыхательной смеси.

4. Аппарат для краниocereбральной гипотермии.

5. Монитор для контроля сердечно-сосудистой системы пациента.

6. Экспресс-анализаторы содержания глюкозы в крови.

7. Экспресс-анализаторы кислотно-основного равновесия и газов в крови.

8. Аппараты для лучевой терапии: γ -установка типа «РОКУС» или ускоритель электронов с энергией 6-20 МэВ.

9. Доксорубин.

10. Цисплатин.

11. Лейкостимулирующие препараты.

12. Антиаритмические средства.

13. Препараты, влияющие на гемостаз.

14. Антиэметические препараты.

15. Противоязвенные препараты.

16. Водно-электролитные растворы.

17. Растворы глюкозы 5 и 40%-й концентрации.

18. Противовирусные препараты.

19. Гормональные средства.

20. Витаминные препараты.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Общеклинические исследования.

2. Биохимический анализ крови.

3. Коагулограмма.
4. КЩС крови.
5. ЭКГ.
6. УЗИ сердца с определением фракции выброса.
7. Тетраполярная грудная реография.
8. Электроэнцефалография.
9. Реовазография сосудов головного мозга.
10. Радиоизотопная ренография.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Гистологически верифицированная опухоль забрюшинного пространства или малого таза с высокой степенью злокачественности.
2. Первичная местно-распространенная опухоль забрюшинного пространства (неoadьювантный вариант многокомпонентного лечения).
3. После радикального хирургического пособия при высоком риске развития рецидива опухоли (вариант адьювантного многокомпонентного лечения).
4. Самостоятельный вариант терапии при далеко зашедших метастатических формах заболевания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Общее состояние больного по шкале ВОЗ выше II степени или менее 70% по шкале Karnofski.
2. Возраст пациента 70 лет и старше.
3. Уровень гематологических и биохимических показателей выше II степени по шкале ВОЗ.
4. Вес больного, превышающий 95 кг.
5. Хронические заболевания в стадии обострения: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический простой бронхит.
6. Сахарный диабет (инсулинозависимая форма).
7. Любые формы туберкулеза легких.
8. Сердечно-сосудистые заболевания: инфаркт миокарда любой давности, сложные формы сердечных аритмий, врожденные или приобретенные пороки сердца.
9. Тромбофлебиты любой локализации.
10. Заболевания центральной нервной системы (психические заболевания и заболевания сосудов головного мозга).
11. Прорастание опухолью стенок кишечника и магистральных сосудов.
12. Метастатическое поражение головного мозга.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Лечение осуществляется исключительно после гистологической верификации опухоли и установления степени ее дифференцировки. При низкодифференцированных высокозлокачественных опухолях забрюшинного пространства и малого таза проводится комбинированное и

комплексное лечение с включением сеансов общей электромагнитной высокочастотной гипертермии с искусственной гипергликемией и полихимиотерапией как в неоадьювантном, так и в адьювантном режимах и в виде самостоятельной терапии.

При первично резектабельных низкодифференцированных новообразованиях лечение проводится после радикального или условно-радикального хирургического пособия. Количество сеансов общей гипертермии с искусственной гипергликемией и полихимиотерапией должно быть не менее 5. Интервалы между повторными сеансами должны составлять 28 дней.

При первично нерезектабельных опухолях, а также низкодифференцированных новообразованиях с наличием регионарных или отдаленных метастазов, лечение включает предоперационную лучевую терапию в СОД 40 Гр в режиме классического фракционирования дозы, 2 сеанса общей гипертермии с искусственной гипергликемией и полихимиотерапией, выполнение радикальной или циторедуктивной хирургической операции с последующим проведением 3 сеансов общей гипертермии с искусственной гипергликемией и полихимиотерапией. В случае отсутствия эффекта терапии или прогрессирования заболевания необходимо проведение не менее 3-х сеансов общей гипертермии с искусственной гипергликемией и полихимиотерапией в сочетании с лучевой терапией на опухоль до СОД 70 Гр. При дальнейшем прогрессировании заболевания следует перевести больного на индивидуальные схемы лечения.

При рецидивах забрюшинных опухолей назначается терапия, как и при первичных образованиях, с учетом распространенности опухолевого процесса, проведенного лучевого и химиотерапевтического лечения.

Техника проведения общей гипертермии с искусственной гипергликемией и химиотерапией

Проведение сеанса общей высокочастотной гипертермии с искусственной гипергликемией и химиотерапией состоит из следующих этапов:

Подготовительный этап. Включает в себя следующие медико-технические мероприятия:

- подготовка гипертермической установки «Птичь» (или другой функционально равнозначной гипертермической системы) к работе;
- калибровка температурных датчиков;
- установка датчиков и систем слежения за состоянием сердечно-сосудистой системы (пульс, артериальное давление, ЭКГ, центральное венозное давление);
- катетеризация подключичной вены для инфузии жидкостей и лекарственных средств;
- ввод больного в наркоз (используется сбалансированная анестезия с искусственной вентиляцией легких в режиме умеренной гипервентиляции);
- установка температурных датчиков в опухоли и/или ее метастазах, прямой кишке (как ориентир температуры всего тела), в слуховом проходе (у

барабанной перепонки) и, при необходимости, в пищеводе, трахее, мягких тканях и т. п.;

- катетеризация мочевого пузыря;
- включение аппаратного комплекса и проверка работы и функционирования всей гипертермической системы.

Этап нагревания тела больного (до температуры 40°C):

– включение гипертермической установки в режиме нагрева. Мощность излучения, подаваемая на антенну-излучатель гипертермического стола, выбирается с учетом роста-весовых показателей пациента и ориентировочно составляет: для больных с массой 50-70 кг – 250-300 Вт, 71-95 кг – 300-350 Вт. При наличии метастазов опухоли в легких желательно осуществлять подогрев до 41-42 С газовой смеси, подаваемой в легкие в ходе искусственной вентиляции легких;

– одновременно с началом создания гипертермии, после инфузии 250-500 мл физиологического раствора, 5000 ЕД гепарина и противоязвенного препарата (50 мг ранитидина или 20 мг фамотидина), начинается внутривенная инфузия следующих растворов:

- 40%-го раствора глюкозы в дозе 3,25 мл/кг в течение 30 мин (для создания гликемии на уровне 20-33 ммоль/л);
- полиэлектrolитного раствора, содержащего в 1 л 6,3 г дегидроортофосфата калия и 6,0 г хлорида натрия, вводимого со скоростью 400 мл/ч;
- полиэлектrolитного раствора, содержащего в 1 л 10,0 г хлорида магния шестиводного, 5,0 г хлорида кальция, 6,0 г хлорида натрия и 7,5 г хлорида калия. Этот раствор вводится в объеме 400 мл в течение периода нагревания и этапа гипертермии. Производится регистрация температурных параметров и показателей состояния больного с выбранной заранее периодичностью.

Этап гипертермии (температура свыше 40 С). Продолжительность его составляет 2,5-3,5 ч. Температуру тела после достижения 40 С, по ректальному датчику, продолжают повышать до 41,8-42,2°C (в зависимости от выбранного уровня верхней границы температуры и состояния гемодинамики) и сохраняют в пределах $\pm 0,2^\circ\text{C}$ от указанных значений в необходимом временном интервале посредством изменения величины подаваемой мощности на излучатели на протяжении не менее 60 мин (так называемое температурное «плато»). После достижения температуры тела 40 С осуществляется охлаждение головы больного воздухом с помощью аппарата «Холод-2М» или «ПГВ-02». Температура в наружном слуховом проходе при этом не должна превышать 39,5 С.

В ходе гипертермии, для поддержания гликемии на высоком уровне, 40%-й раствор глюкозы вводится внутривенно из расчета 2,5 мл/кг/ч. Полиэлектrolитные растворы, используемые в период нагревания, вводятся в объемах и режимах, позволяющих поддержать показатель гематокрита на уровне 25-35% и соотношения объема введенной жидкости и величины диуреза, которое ориентировочно должно составлять 3:1. Производится

постоянный динамический контроль температурных параметров, состояния сердечно-сосудистой системы, кислотно-основного и электролитного баланса.

В ходе гипертермии частота пульса не должна превышать 140-160 уд./мин. Для предупреждения чрезмерной тахикардии и/или возникшей аритмии показано внутривенное введение лидокаина (1 мг/кг). Систолическое артериальное давление необходимо поддерживать в пределах не менее 90 и не более 140 мм рт. ст., диастолическое – не менее 60 и не более 90 мм рт. ст. Для профилактики ишемии миокарда желателно использовать обзидан в дозе 0,5 мг/ч.

Использование искусственной вентиляции легких в режиме умеренной гипервентиляции, как правило, приводит к развитию метаболического ацидоза. Его коррекцию осуществляют внутривенным введением 2 или 5%-го раствора Na_2HCO_3 в дозе, которая зависит от степени выраженности изменений базисных оснований и массы тела больного.

До достижения максимальной температуры болюсно вводят доксорубицин из расчета 50 мг/м^2 поверхности тела больного, но не более 90 мг, с учетом показателей гемограммы (число лейкоцитов, тромбоцитов) и состояния функции печени. При этом делается соответствующий перерасчет дозы химиопрепарата.

При планировании продолжительности всего сеанса общей гипертермии следует учитывать время самопроизвольного снижения температуры тела пациента с 41,8-42,2 С до 40°C, которое равно, как правило, 40-60 мин при условии уменьшения температуры в самой установке (болюс водяного охлаждения) до 35°C. Поэтому за 40-60 мин до окончания этапа гипертермии режим работы аппаратуры охлаждения водяного болюса гипертермической установки переводится на температуру 35°C.

Период охлаждения (40°C и ниже). Прекращается инфузия растворов, вводимых в ходе гипертермии. Внутривенно вводится 0,9%-й раствор хлорида натрия. Отключается охлаждение головы больного. Производится заключительная медикаментозная коррекция показателей состояния организма, вводятся витаминные препараты групп В₁, 6 и С, преднизолон в дозе 0,5 мг на 1 кг массы тела больного, 5000 ЕД гепарина, противорвотные препараты – метоплопамид 20-30 мг, онданстерон 8 мг. Больного выводят из состояния наркотического сна, и после восстановления сознания и самостоятельного адекватного дыхания экстубируют, затем доставляют в палату для последующего интенсивного наблюдения. При этом контролируются состояние сердечно-сосудистой системы, показатели кислотно-основного равновесия, водно-солевого обмена и уровень глюкозы в крови.

Схема химиотерапевтического лечения

При лечении больных с неорганными опухолями забрюшинного пространства используется следующий вариант полихимиотерапии:

- доксорубицин 50 мг/м^2 внутривенно в ходе сеанса;
- цисплатин 90 мг/м^2 внутривенно через 1-2 суток после гипертермии.

В приведенной выше схеме возможна замена доксорубицина на фарморубицин, адриамицин, цисплатина – на платидиам, абиплатин. При отсутствии отдельных химиопрепаратов возможно использование других схем цитостатической терапии. Поскольку в ходе планируемой антибластомной терапии у больных возможно изменение гематологических и биохимических показателей, предусматривается коррекция доз химиопрепаратов в зависимости от концентрации лейкоцитов, тромбоцитов, а также функционального состояния печени и почек.

**Коррекция доз химиопрепаратов
в зависимости от числа лейкоцитов в крови больных**

Препараты	Концентрация лейкоцитов в крови, $\times 10^9/\text{л}$		
	>4,0	3,9-3,3	3,2-2,0
Цисплатин	100%	75%	50%
Доксорубицин	100%	50%	–

**Коррекция доз химиопрепаратов
в зависимости от числа тромбоцитов в крови больных**

Препараты	Концентрация тромбоцитов в 1 мкл крови		
	>150 000	149 000-100 000	99 000-50000
Цисплатин	100%	100%	50%
Доксорубицин	100%	50%	–

**Коррекция доз химиопрепаратов в зависимости
от функционального состояния печени больных**

Уровень билирубина в крови, ммоль/л	Уровень печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ, альдолаза, ЛДГ)	Доза доксорубицина, %
<20	>1N	100
21-40	>2N	50
41-60	>3N	25

**Коррекция доз химиопрепаратов в зависимости
от функционального состояния почек больных**

Уровень креатинина, ммоль/л	Клиренс креатинина, мл/мин	Доза цисплатина, %
<115	>70	100
116-154	69-50	50
>155	<50	–

Примечание 1. 75%, 50% - соответствующее уменьшение разовых доз;

Примечание 2. «–» - невозможность введения препаратов.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Из ожидаемых побочных эффектов многокомпонентного лечения высококачественных неорганических опухолей брюшинного пространства и малого таза с применением общей высокочастотной электромагнитной гипертермии с искусственной гипергликемией и полихимиотерапией можно отметить:

- снижение гемоглобина в 62-70% случаев;
- тромбоцитопения – 12-16%;
- лейкопения – 22-24%;
- повышение активности АсАТ – 49-53%;
- повышение активности АлАТ – 30%;
- повышение активности ШФ – 3-22%;
- рвота (при условии использования противорвотных препаратов) – 6-10%.

Перечисленные выше побочные эффекты не превысили II степень токсичности по шкале ВОЗ (1979) и, как правило, не требовали принятия неотложных мер.

Могут возникать следующие осложнения и побочные эффекты, связанные непосредственно с процедурой общего нагрева больного:

- ожоги кожи (II степени) 3% случаев;
- индураты;
- повреждения мягких тканей – 3%;
- периферические невропатии – 3%;
- Herpes labialis – 10%.

Профилактика осложнений

С целью профилактики осложнений, связанных непосредственно с процедурой общего нагрева больного при помощи электромагнитного высокочастотного излучения, проявляющихся в виде трофических поражений кожи и мягких тканей, а также периферических невропатий, перед началом сеанса общей высокочастотной электромагнитной (13,56 МГц) гипертермии с искусственной гипергликемией и химиотерапией больного укладывают на гипертермическом столе таким образом, чтобы спина и крестец находились в непосредственном соприкосновении с камерой системы охлаждения излучателя электромагнитной энергии через слой, состоящий из полиэтиленовой пленки и простыни. Для предотвращения соприкосновения ягодиц и задних поверхностей бедер с другими конструктивными частями гипертермического стола под нижние конечности на уровне подколенных ямок устанавливают специальный поролоновый валик. Для осуществления равномерного распределения тепла и создания минимального градиента между ректальной температурой и температурой кожи в различных участках тела пациента теплоизолируют слоем, состоящим из простыни, полиэтиленовой пленки и двумя полушерстяными одеялами. При этом удается получить минимальный градиент температур.

Одним из возможных путей предотвращения развития тяжелых побочных эффектов (гематологическая и желудочно-кишечная токсичность III-IV степени) является семидневный период стационарного наблюдения за больным с ежедневным исследованием показателей клеточного и биохимического состава периферической крови и коррекцией выявленных нарушений с помощью соответствующей терапии.

Профилактика инфекционных осложнений (Herpes labialis) осуществляется внутривенным введением противовирусного препарата ацикловир в дозе 5 мг/кг массы больного непосредственно перед сеансом общей гипертермии.

Наблюдение за больными, получившими лечение

После завершения лечения контрольные осмотры выполняются в сроки, установленные для онкологических больных.

В течение первых двух лет наблюдения выполняются:

- УЗИ органов брюшной полости и малого таза каждые 3 месяца;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки каждые 6 месяцев;
- при необходимости КТ-исследование органов брюшной полости и малого таза.

С третьего года наблюдения:

- УЗИ органов брюшной полости и таза каждые 6 месяцев;
- КТ-исследование органов брюшной полости и таза по показаниям;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки – 1 раз в год.