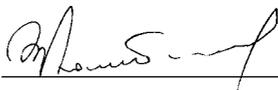


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра



В.В. Колбанов

24 ноября 2003 г.

Регистрационный № 117–1103

**ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ
III СТАДИИ С УЧЕТОМ ФАКТОРОВ
ПРОГНОЗА**

Инструкция по применению

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

Авторы: канд. мед. наук О.Г. Суконко

ВВЕДЕНИЕ

Рак почки составляет 4% от всех злокачественных новообразований у взрослых. Среди онкоурологических опухолей эта патология занимает третье место после рака предстательной железы и мочевого пузыря. До настоящего времени основным методом лечения рака почки является хирургический.

Почечно-клеточный рак (ПКР) характеризуется непредсказуемым течением в общем и после радикальной операции в частности, отсутствием эффекта от химиолучевой терапии, наличием отдаленных метастазов у 15% больных при первичном обращении и появлением метастазов после лечения в среднем у половины больных. Отдаленные метастазы после проведенного лечения в 80% случаев выявляются в течение первого года наблюдения, причем в 60% случаев — в течение первых 6 мес. после операции. Данное обстоятельство стало основанием для предположения о наличии субклинических метастазов в определенной группе больных при первичном обращении.

За последнее десятилетие при раке почки не выделен признак или группа признаков, по которым можно было бы предсказать течение болезни индивидуально у каждого больного. На современном этапе развития онкоурологии основное внимание уделяется групповому прогнозированию: в литературе обсуждаются различные группы прогностических признаков, сочетание которых было бы оптимальным для получения группового прогноза. В то же время отсутствуют сообщения об эффективности применения разработанных прогностических комплексов в клинике.

С 1978 по 1990 г. нами впервые в онкоурологии для прогнозирования был использован метод кластерного анализа, который позволил выделить однородные группы операбельных больных раком почки. С 1991 г. прогностический комплекс применен в клинике для обоснования назначения адьювантной и неoadьювантной общей гипертермии у радикально оперированных больных раком почки в группах с неблагоприятным прогнозом.

На основании применения способа группового прогноза мы пришли к выводу о необходимости изменения подхода к разработке классификационных схем при раке почки. Традиционный подход к

прогнозированию отдаленных результатов лечения больных предполагает разработку классификационной схемы для всех больных. При этом предлагаемая классификация становится альтернативной Международной по системе TNM. Международная классификация по системе TNM с высокой достоверностью позволяет предсказать отдаленные результаты лечения у пациентов с I, II и IV стадиями заболевания. Пятилетняя выживаемость больных с I, II стадиями составляет в среднем 80%, а с IV стадией — 10%. Наиболее непредсказуемые результаты лечения имеют место у пациентов раком почки III стадии, которая в Республике Беларусь диагностируется у 30% больных. Пятилетняя выживаемость больных раком почки III стадии составляет 50%. Как видим, половина больных ПКР III стадии не получает адекватного лечения.

Таким образом, обоснованным является построение классификационной схемы отдельно для III стадии, которая устраняет недостаточную информативность Международной классификации, а также проведение адъювантной противоопухолевой терапии у больных с неблагоприятным прогнозом.

Показания к применению метода: рак почки III стадии.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. Установка для общей электромагнитной высокочастотной гипертермии. Частота генератора в диапазоне 13,56 МГц.
2. Раствор глюкозы 40% для создания искусственной гипергликемии. Уровень гипергликемии во время сеанса общей гипертермии — 25–35 ммоль/л.
3. Доксорубин для химиотерапии во время сеанса общей гипертермии.
4. Интерферон-альфа-2b (интрон, реалдерон) для проведения иммунотерапии в течении 7 дней.

МЕТОДИКА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

Для получения классификации использовался кластерный анализ. Прогностический комплекс составляют следующие показатели:
– функция пораженной почки, определяемая по ренографии или внутривенной урографии;

- СОЭ при поступлении;
- максимальный размер опухоли, определяемый после удаления почки;
- состояние регионарных лимфоузлов после операции;
- опухолевый тромб в почечной и нижней полой венах после операции;
- степень дифференцировки опухоли.

Полученный прогностический комплекс позволяет распределять больных раком почки III стадии на две однородные группы (класса), которые достоверно отличаются по пятилетней выживаемости, значениям прогностических признаков и реакции на проводимое лечение. Пятилетняя выживаемость больных раком почки III стадии в первой группе составляет $72,2 \pm 2,5\%$, во второй — $37,4 \pm 3,1\%$ ($p < 0,01$). Первая группа считается благоприятной с точки зрения прогноза выживаемости, вторая — неблагоприятной. Соответственно, во второй группе больных после радикальной операции необходимо проводить дополнительное противоопухолевое лечение.

Для определения принадлежности каждого нового больного раком почки III стадии к соответствующей группе необходимо вычислить два следующих выражения с учетом кодификатора признаков:

$$P_1 = 2,8 \times \text{ФПП} + 0,19 \times \text{СОЭ} + 0,54 \times \text{РО} + 4,0 \times \text{Л} - 0,1 \times \text{ОТ} + 4,8 \times \text{СДО} + 5,9$$

$$P_2 = 3,0 \times \text{ФПП} + 0,50 \times \text{СОЭ} + 0,66 \times \text{РО} + 10,6 \times \text{Л} + 1,1 \times \text{ОТ} + 7,4 \times \text{СДО} - 11,9,$$

где ФПП — функция пораженной почки по ренографии или внутривенной урографии (0 — не изменена, 1 — снижена, 2 — отсутствует);

СОЭ — скорость оседания эритроцитов при поступлении (абсолютная величина в мм/ч);

РО — максимальный размер опухоли, определяемый после удаления почки (абсолютная величина в см);

Л — состояние регионарных лимфоузлов (0 — метастазы в лимфоузлах не определяются, 1 — отмечается поражение одного лимфоузла);

ОТ — опухолевый тромб в почечной и нижней полой венах (0 — опухолевый тромб не определяется, 1 — опухолевый тромб

в почечной вене, 2 — опухолевый тромб в нижней полой вене до диафрагмы, 3 — опухолевый тромб в нижней полой вене выше диафрагмы);

СДО — степень дифференцировки опухоли (1 — высокая, 2 — умеренная, 3 — низкая).

Если $P_1 > P_2$, то больной раком почки III стадии относится к первому классу с ожидаемой пятилетней выживаемостью $72,2 \pm 2,5\%$, который считается прогностически благоприятным классом.

Если $P_2 > P_1$, то больной относится ко второму классу с ожидаемой пятилетней выживаемостью $37,4 \pm 3,1\%$, который считается прогностически неблагоприятным.

Пример расчета № 1: у больного рак правой почки T3aN0M0, III стадия. По данным внутривенной урографии отмечается снижение функции правой почки (1), СОЭ при поступлении — 20 мм/ч. Максимальный размер опухоли, определяемый после удаления почки, составил 13 см. Метастазы в регионарных лимфоузлах по данным микроскопического исследования не установлены (0), опухолевый тромб в почечной и нижней полой венах не обнаружен (0). Гистологически у больного умеренно дифференцированный ПКР (2).

В разработанных решающих правилах условные буквенные обозначения заменяем на реальные и проводим вычисления. При этих условиях $P_1 = 29,1$; $P_2 = 24,5$, т.е. пациент должен быть отнесен к первому классу с благоприятным прогнозом и ожидаемой пятилетней выживаемостью $72,2 \pm 2,5\%$. Больной в дополнительном лечении не нуждается.

Пример расчета № 2: у больного рак правой почки T3bN0M0, III стадия. По данным внутривенной урографии функция пораженной почки отсутствует (2), СОЭ при поступлении 46 мм/ч. Максимальный размер опухоли — 7 см. Метастазы в регионарных лимфоузлах не установлены (0). В НПВ определяется подпеченочный опухолевый тромб (2). Гистологически у больного высокодифференцированный ПКР (1). При этих условиях $P_1 = 28,6$; $P_2 = 31,3$, т.е. пациент относится ко второму классу с неблагоприятным прогнозом и ожидаемой пятилетней выживаемостью $37,4 \pm 3,1\%$. Данному больному показано проведение адьювантного противоопухолевого лечения.

МЕТОДИКА АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

У больных раком почки III стадии с неблагоприятным прогнозом проводится два сеанса адьювантной термохимиотерапии с иммунотерапией.

После заживления послеоперационной раны проводится первый сеанс общей гипертермии с гипергликемией и химиотерапией доксорубицином в дозе 60 мг/м² на фоне введения интерферона-альфа-2b. Интерферон-альфа-2b вводится внутримышечно по 3 млн ЕД/м² в 1, 2, 3, 5, 6, 7-й дни за 1 ч до сна. За 2 ч до введения интерферона-альфа-2b с целью снижения гипертермической реакции больному назначается парацетамол или индометацин. В 4-й день лечения интерферон-альфа-2b вводится за 1 ч до начала общей гипертермии. Второй сеанс общей гипертермии на фоне интерферона-альфа-2b проводится с интервалом в 1–1,5 мес.

При появлении отдаленных метастазов в период адьювантной противоопухолевой терапии сеансы общей гипертермии продолжаются до полного эффекта или до прогрессирования болезни. Число сеансов ограничивается допустимой суммарной дозой доксорубицина в 600 мг/м².

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Токсические реакции и побочные эффекты при включении термохимиотерапии в схему лечения больных раком почки III стадии с неблагоприятным прогнозом не превышают 5%.

К ним относятся:

1. Гипертермические реакции после введения интерферона-альфа-2b. Для профилактики развития гипертермической реакции за 2 ч до введения интерферона-альфа-2b назначается индометацин или парацетамол.

2. После сеанса общей гипертермии бывают ожоги I–II ст., они требуют только местного лечения (обработка растворами антисептиков, противоожоговыми мазями).

3. Герпетические высыпания после сеанса общей гипертермии не требуют специального лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В настоящее время на всех этапах лечения общей гипертермией используются современные многофункциональные мониторы, что делает возможным проведение общей гипертермии у ослабленных больных непосредственно после заживления послеоперационной раны. Тем не менее, для оценки общего состояния больного перед проведением адьювантной общей гипертермии необходимо использовать индекс Карновского. Индекс Карновского должен быть не менее 50 баллов.