

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



23 октября 2006 г.

Регистрационный № 158-1105

**ЭЛЕКТРОХИМИОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ И  
БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ КОЖИ И ВНУТРИКОЖНЫМИ  
МЕТАСТАЗАМИ**

Инструкция по применению

**Учреждение-разработчик:** Научно-исследовательский институт онкологии и  
медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

**Авторы:** канд. мед. наук А.Г. Жуковец, д-р мед. наук, проф. И.В. Залуцкий, д-р  
мед. наук, проф. В.С. Улащик

## **ПРЕДПОСЫЛКИ И ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

В настоящее время рак кожи занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости. Ведущим методом лечения этой патологии является хирургический. Пик заболеваемости раком кожи отмечается у лиц в возрасте 70 лет, поэтому большое число пациентов имеют выраженную сопутствующую патологию, значительно повышающую операционный риск. Кроме того, в ряде случаев после хирургического удаления опухоли требуются сложные пластические операции, несмотря на поверхностный характер роста опухоли, а при местно-распространенном раке кожи конечностей, особенно с обширным вовлечением в опухолевый процесс экстрадермальных структур (мышцы, кость), методом выбора остается ампутация.

Лучевая терапия также является эффективным методом лечения рака кожи и позволяет во многих случаях избежать операции. Однако ее применение связано с повышенным риском развития ранних и поздних лучевых повреждений кожи, что особенно реально при использовании коротких курсов с высокими разовыми дозами. Локальная химиотерапия (колхаминовая, 5-фторурациловая, проспидиновая и другие мази и кремы) не нашла широкого применения при раке кожи в связи с длительностью курса лечения, выраженной воспалительной реакцией со стороны здоровой кожи и недостаточным эффектом, обусловленным пассивным характером проникновения лекарства в опухоль. Электрофорез позволяет активно и целенаправленно вводить в пораженные опухолью ткани лекарство в большем количестве и на большую глубину. Поскольку используемый с этой целью гальванический ток не только усиливает противоопухолевое действие лекарств, но и обладает самостоятельным противоопухолевым эффектом, в дальнейшем эта методика будет именоваться как электрохимиотерапия.

Показания к электрохимиотерапии:

1. Рак кожи *in situ*.

Базально-клеточный и плоскоклеточный рак кожи I-II

2. стадии:
  - поверхностно распространяющиеся формы, в том числе синхронные и метасинхронные опухоли;
  - язвенные формы до 2 см в диаметре и инвазии до 2 мм.
3. Базально-клеточный невоидный синдром.
4. Местно-распространенный плоскоклеточный рак кожи T3-4N0M0 (в рамках неoadьювантной химиотерапии при проведении органосохраняющего лечения).
5. Паллиативное лечение больных с внутрикожными метастазами при исчерпанности возможностей стандартных методов лечения.
6. Лечение больных раком кожи любой распространенности при наличии абсолютных противопоказаний к стандартным методам лечения.

## АНАТОМО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ РАКА КОЖИ

поверхностный



узловой



язвенно-узловой



язвенный



инфильтративный



склеродермоподобный

## ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ И ИНСТРУМЕНТАРИЯ

1. Аппарат для гальванизации или электротерапевтический комплекс, генерирующий постоянный непрерывный ток низкого напряжения (60-80 В).

2. Помещение, соответствующее требованиям, предъявляемым к физиотерапевтическим кабинетам.

3. Герметический контейнер для утилизации использованных прокладок с лекарственным средством.

4. Противоопухолевые лекарства: 5-фторурацил, блеомицин, навельбин, доксорубицин.

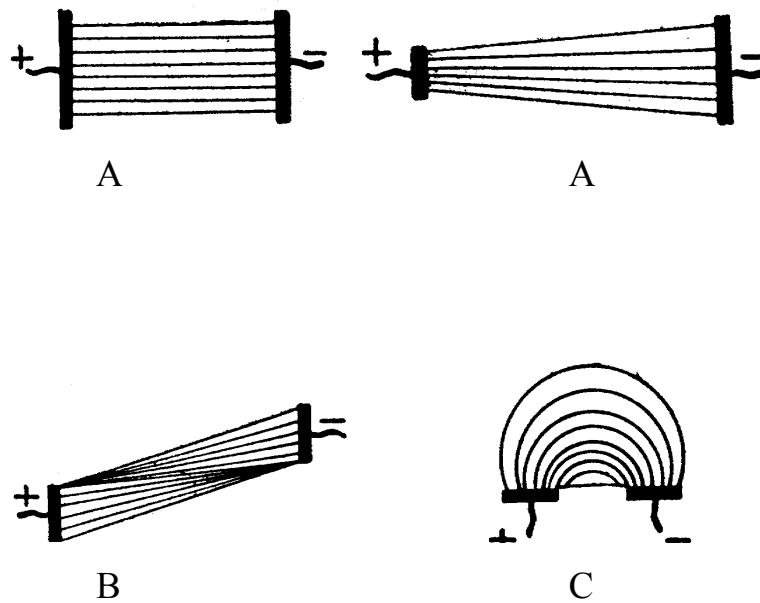
## **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА С УКАЗАНИЕМ ЭТАПОВ**

### ***Электрохимиотерапия рака кожи***

Методика предполагает амбулаторное применение в условиях онкологических диспансеров. Процедуры выполняются в отдельном или физиотерапевтическом кабинете. Перед проведением каждой процедуры с поверхности опухоли тщательно удаляются корочки и некротические ткани. Область воздействия (опухоль и окружающая ее кожа) обрабатываются 70% раствором спирта. После обработки на опухоль накладывают лекарственную прокладку, изготовленную из 2–4 слоев стерильной марли, смоченную раствором цитостатика (5 мл на 100 см<sup>2</sup> прокладки), поверх которой накладывают стерильную марлевую салфетку (3–4 слоя) и токонесущий электрод (предпочтительно из графитизированной ткани), смоченные стерильной дистиллированной водой. С целью улучшения изоляции цитостатика от окружающей среды поверх электрода накладывают окклюзионную повязку из полиэтилена.

Размеры активного электрода должны перекрывать края опухоли не менее чем на 1,5–2 см. Лекарственная прокладка по форме и площади должна соответствовать гидрофильной прокладке.

Пассивный электрод такого же размера накладывают поперечно (А), косо-поперечно (В) или продольно (С) так, чтобы линии тока обязательно проходили через опухоль.



Наиболее оптимальным вариантом является поперечное наложение электродов.

Кожа в месте наложения пассивного электрода увлажняется физиологическим раствором с целью предупреждения падения напряжения на данном участке тела. Прокладки с электродами фиксируются резиновыми бинтами или мешочками с песком. Сила тока подбирается индивидуально в зависимости от площади электрода и субъективных ощущений пациента (отсутствие болезненности). Процедуры дозируются по величине тока и его плотности (силе тока на  $1 \text{ см}^2$  площади прокладки активного электрода). При использовании активного электрода меньшего размера, чем пассивный электрод, плотность тока рассчитывается по первому. Рекомендуемая плотность тока составляет  $0,06\text{--}0,08 \text{ мА/см}^2$ . Процедуры продолжительностью 30–60 мин проводят ежедневно. После окончания процедуры накладывают сухую повязку, если опухоль имеет эрозированную поверхность. При лечении синхронных опухолей можно использовать сдвоенные электроды или проводить процедуры последовательно с интервалом между ними не менее 2 ч. Стандартный курс лечения составляет 2–3 цикла по 5–10 процедур с интервалом 3 недели. После этого производится оценка результата лечения. При полной регрессии опухоли с целью предупреждения рецидива проводится

дополнительный цикл из 5–6 аналогичных процедур. Если опухоль полностью регрессировала после первого цикла электрохимиотерапии, дополнительный третий цикл не проводится. В случае наличия небольшой остаточной опухоли электрохимиотерапевтическое лечение может быть продолжено до полной ее регрессии. При регрессии опухоли менее 50 % после 2 циклов, электрохимиотерапия может быть продолжена только в случае наличия противопоказаний к другим методам лечения.

Положительным эффектом электрохимиотерапии, служащим обоснованием для ее дальнейшего проведения, следует также считать стабилизацию роста внутрикожных метастазов или отсутствие появления новых у пациентов с исчерпанными возможностями стандартных методов лечения.

При выборе вводимого цитостатика следует учитывать чувствительность опухоли к данному препарату, а также эффективность ранее применявшихся противоопухолевых лекарственных средств.

*5-фторурацил* – противоопухолевое средство из группы антиметаболитов. Ингибирует процесс деления клеток путем блокирования синтеза ДНК (вследствие угнетения активности фермента тимидилатсинтетазы) и образования структурно несовершенной РНК (вследствие внедрения фторурацила в ее структуру). Препарат эффективен при раке кожи, толстой и прямой кишки, желудка, печени, матки и яичников, мочевого пузыря.

5-фторурацил полностью сохраняет противоопухолевую активность при воздействии гальваническим током и вводится с отрицательного полюса (анион). Для электрохимиотерапии используется 5%-й ампульный раствор препарата. Препарат является наиболее оптимальным для локального лечения плоскоклеточного и базально-клеточного рака кожи по соотношению цена–эффективность.

*Блеомицин* – противоопухолевый антибиотик. Механизм действия связан со способностью вызывать фрагментацию ДНК. Обладает слабо выраженной миелодепрессивной и иммунодепрессивной активностью. Препарат эффективен

при раке кожи, пищевода, легкого, шейки матки, щитовидной железы, почки, саркомах мягких тканей, остеогенной саркоме, лимфомах, герминогенных опухолях яичек и яичников.

Согласно нашим данным, блеомицин полностью сохраняет противоопухолевую активность при воздействии гальваническим током и вводится в организм с положительного полюса (катион).

Для электрохимиотерапии используется 0,5 %-й раствор препарата, получаемый путем растворения содержимого флакона (15 мг) в 3 мл дистиллированной воды. Препарат целесообразно использовать при лечении плоскоклеточного рака кожи и внутрикожных метастазов опухолей, а также при низкой чувствительности к электрохимиотерапии 5-фторурацилом.

*Доксорубицин (адриамицин)* – противоопухолевый антрациклиновый антибиотик. Механизм действия заключается в связывании ДНК и подавлении синтеза нуклеиновых кислот.

Препарат эффективен при лечении лимфобластного лейкоза, сарком мягких тканей и костей, рака молочной железы, щитовидной железы, опухоли Вильмса, нейробластомы, рака мочевого пузыря, желудка, яичников, а также лимфом, трофобластической опухоли.

Адриамицин требует защиты от продуктов электролиза, поскольку он может инактивироваться путем кислотного гидролиза, ведущего к расщеплению гликозидной связи и распаду препарата на аминоксахар и агликон. С целью предупреждения инактивации препарата между гидрофильной и лекарственной прокладками помещается 2–3 слоя фильтровальной бумаги, смоченной 5 %-м раствором глюкозы. Препарат целесообразно вводить с положительного полюса. Для электрохимиотерапии используется 0,5 %-й раствор препарата, получаемый путем растворения содержимого флакона (10 мг) в 2 мл дистиллированной воды непосредственно перед процедурой.

Электрохимиотерапия адриамицином целесообразна при паллиативном лечении кожных метастазов рака из придатков кожи (сальных и потовых

желез), при исчерпанности возможностей традиционных методов лечения или наличии противопоказаний к ним.

*Винорельбин* – противоопухолевый препарат из группы винкаалкалоидов. Оказывает цитостатическое действие, связанное с ингибированием полимеризации тубулина в процессе клеточного митоза. Винорельбин блокирует митоз в фазе G2 + М и вызывает разрушение клеток в интерфазе или при последующем митозе. Действует преимущественно на митотические микротрубочки.

Препарат эффективен при немелкоклеточном раке легкого, молочной железы.

Как показали предварительные исследования, винорельбин полностью сохраняет противоопухолевую активность при воздействии гальваническим током и вводится с положительного полюса (катион). Для электрохимиотерапии используется 0,5 %-й раствор, приготовленный непосредственно перед процедурой путем разведения содержимого флакона (10 мг) дистиллированной водой (2 мл).

Препарат можно использовать при лечении плоскоклеточного рака кожи, внутрикожных метастазах рака молочной железы и немелкоклеточного рака легкого, при исчерпанности возможностей традиционных методов лечения или наличии противопоказаний к ним.

Эффективность электрохимиотерапии при применении ее в соответствии с вышеприведенными показаниями составляет около 90%.

#### ***Лечение местно-распространенного рака кожи***

Лечение проводится в онкологическом стационаре. Процедура выполняется в палате.

После введения сосудистого катетера в артерию, из бассейна которой осуществляется кровоснабжение опухоли, проводят непрерывную 24-часовую инфузию цисплатина в дозе 90–100 мг/м<sup>2</sup>. Одновременно начинают внутривенное болюсное введение 5-фторурацила в дозе 750–900 мг/м<sup>2</sup>. Со вторых суток 5-фторурацил вводят в виде непрерывной внутриартериальной



инфузии в течение последующих четырех дней. Одновременно с введением 5-фторурацила с первых суток проводят электрофорез 5 %-го раствора 5-фторурацила в дозе 250 мг непосредственно на опухоль.

После обработки опухолевой язвы антисептиками на ее поверхность накладывают стерильную салфетку, на которую наносят раствор 5-фторурацила. На лекарственной прокладке размещаются стерильная марлевая салфетка (3–4 слоя) и токонесущий электрод из графитизированной ткани, смоченные стерильной дистиллированной водой. Размеры лекарственной прокладки подбираются с расчетом перекрытия краев опухолевой язвы не менее чем на 2 см. Активным электродом является катод. Пассивный электрод (анод) размещают поперечно или косопоперечно, так, чтобы линии тока проходили через опухолевую язву. Первую процедуру электрофореза начинают после внутривенного введения 2/3 суточной дозы препарата. Процедуры проводят ежедневно в течение 60 мин при плотности тока 0,06–0,08 мА/см<sup>2</sup>. Прокладки с лекарственным препаратом используются однократно. Всего проводится 2–3 курса лечения с интервалом 3–4 недели. Полная клиническая регрессия опухоли после неoadьювантной электрохимиотерапии, наблюдающаяся примерно у 30–40 % больных, не является основанием для отказа от выполнения орагносохраняющего хирургического вмешательства, которое должно быть выполнено через 2–3 недели после завершения электрохимиотерапии.

### **ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ МЕТОДА И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

1. Слабо выраженные зуд, эритема, шелушение кожи в области воздействия, проходящие самостоятельно.
2. Перманентная гиперпигментация кожи в области введения цитостатика. Наиболее высок риск гиперпигментации при использовании блеомицина.
3. При неравномерном и неплотном прилегании электродов к телу

возможен электрохимический ожог. Лечение заключается в обработке пораженной кожи 5 %-м раствором марганцовокислого калия или спиртовым раствором метиленового синего. Ожоги заживают самостоятельно с образованием мягкого плоского рубца. При последующих процедурах место ожога изолируется от электродной прокладки кусочком клеенки, резины или другими изолирующими материалами. Ожоги на поверхности опухоли изоляции не требуют. Предупреждением осложнения является четкое соблюдение правил проведения процедур электрофореза.

4. В процессе лечения может развиваться умеренное асептическое воспаление кожи, окружающей опухоль. В этом случае перед процедурой здоровая кожа защищается полиэтиленовой пленкой, в которой вырезается отверстие, соответствующее геометрической форме опухоли. После процедуры накладывается повязка с антисептической мазью на водорастворимой основе.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ, ОГРАНИЧЕНИЯ И ПЕРЕДЕЛЫ МЕТОДА**

*Противопоказания* к электрохимиотерапии злокачественных опухолей кожи:

1. Локализация опухоли на волосистой части головы, а также в областях тела, на которых сложно добиться плотного равномерного прилегания прокладки с лекарством (ушная раковина, нос, окологлазничная область, промежность).

2. Рак кожи с регионарными метастазами при условии возможности проведения стандартного радикального лечения.

3. Локальная электрохимиотерапия с использованием гальванического тока в качестве самостоятельного лечения не показана больным с рецидивами рака кожи после хирургического и лучевого лечения и рака, развившегося из рубцов.

4. Кахексия.

5. Аллергия на цитостатик.

6. Индивидуальная непереносимость электрического тока.
7. Лихорадочные состояния.
8. Артериальная гипертония в сочетании с частыми сосудистыми кризами.
9. Электрочувствительные имплантаты (например, кардиостимулятор).
10. Острые нарушения мозгового и коронарного кровообращения.
11. Беременность.

#### *Ограничения и пределы метода*

Электрохимиотерапия в представленном варианте не является оптимальной стратегией при лечении узловой, склерозирующей и инфильтративной формы рака кожи, поскольку стандартные методы лечения (хирургия и лучевая терапия) являются более эффективными. Тем не менее, при наличии противопоказаний к стандартным методам лечения электрохимиотерапия может быть использована и в таких случаях. При ограниченном рецидиве поверхностной формы рака кожи после электрохимиотерапии, лечение может быть проведено повторно в соответствии с приведенной выше методикой.