

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель

министра здравоохранения

_____ В.В. Колбанов

23 октября 2006 г.

Регистрационный № 159-1105

**КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ С
НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ**

Инструкция по применению

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

Авторы: д-р мед. наук И.А. Косенко, канд. мед. наук Т.М. Литвинова, Л.А.
Мавричева

Современные методы лечения больных раком тела матки (РТМ) III-IV стадий в большинстве случаев малоэффективны. Показатели 5-летней выживаемости пациенток, имеющих III стадию после комбинированной терапии, варьируют от 11 % до 64,5 %, IV – от 5 % до 31 %. После лечения сочетанным лучевым методом 5 лет и более живут 11-44,5 % больных III стадии РТМ и 0-30 % - IV.

Неудовлетворительные результаты терапии отмечены также при РТМ I и II стадий в случае наличия факторов неблагоприятного прогноза, к которым относят: глубокую инвазию опухоли в миометрий (более $\frac{1}{2}$ мышцы), наличие раковых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах, эндометриоидную низкодифференцированную аденокарциному и редкие гистотипы злокачественных опухолей эндометрия (серозный рак, светлоклеточная карцинома, плоскоклеточный, недифференцированный и смешанный раки).

Стандартных схем лечения больных РТМ с неблагоприятным прогнозом в настоящее время не существует. Комплексная терапия представлена обычно операцией (экстирпация матки с придатками либо расширенная операция, включающая тазовую лимфаденэктомию и/или оментэктомию) в сочетании с лучевой, гормоно- и/или химиотерапией, причем последняя используется достаточно редко, т.к. позволяет повысить число полной и частичной ремиссии только у 21-40 % больных.

Характер клинического прогрессирования опухолевого процесса у больных рассматриваемой категории заключается в появлении большинства метастазов вне органов малого таза, что свидетельствует о необходимости применения на одном из этапов именно цитостатических препаратов.

В ГУ НИИО МР им. Н.Н. Александрова разработана схема комбинированной химиотерапии, включающая винорельбин, цисплатин и этопозид. Клиническая апробация метода выявила высокую эффективность данной комбинации препаратов, о чем свидетельствует объективный эффект у 72,8% больных РТМ. Переносимость цитостатического лечения пациентками,

общее состояние которых соответствовало 80-100% по шкале Карновского, была удовлетворительной.

Вместе с тем, для большей части заболевших РТМ характерен пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, постинфарктный коронарокардиосклероз), сахарный диабет, общее ожирение, варикозная болезнь с хроническим тромбофлебитом вен нижних конечностей, а также наличие инфарктов миокарда и инсультов в анамнезе. Указанные тяжелые сопутствующие заболевания ослабляют общее состояние пациенток (показатель по шкале Карновского 60-80 %) и препятствуют проведению комплексной терапии. С целью улучшения переносимости специального лечения, последнее дополняется внутривенным лазерным облучением крови (ВЛОК). Основанием для этого явились данные о том, что метод квантовой гемотерапии оказался эффективен при целом ряде терапевтических, неврологических, хирургических и гинекологических заболеваний. Более того, в экспериментах на мышах нами было установлено, что пред- и послеоперационное ВЛОК приводит к угнетению процессов метастазирования.

Лазерные технологии, к которым относится ВЛОК, крайне редко, в отличие от химических медикаментов, вызывают побочные эффекты. Они более активно влияют на течение большинства биохимических процессов в человеческом организме и требуют минимальных экономических затрат.

По результатам наших предыдущих исследований, использование ВЛОК в плане специального лечения больных РТМ позволяет снизить количество хирургических и лучевых осложнений соответственно в 2 и 3 раза. Указанные данные позволили предположить, что применение квантовой гемотерапии обеспечит осуществление нового метода комплексной терапии больных РТМ с неблагоприятным прогнозом, включающего лучевой, хирургический и лекарственный компоненты на фоне ВЛОК, в полном объеме.

Новый способ комплексного лечения больных РТМ с неблагоприятным прогнозом, включающий процедуры квантовой гемотерапии, позволяет:

- улучшить переносимость лечения;
- предотвратить развитие общетоксических, нейротоксических реакций и язвенного стоматита;
- уменьшить общее число осложнений при проведении ПХТ на 22% и уменьшить расходы на их медикаментозное лечение;
- расширить контингент больных РТМ, получавших комплексную терапию в полном объеме;
- уменьшить общее число рецидивов и метастазов у больных РТМ с неблагоприятным прогнозом на 6 %.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Первичные больные РТМ с неблагоприятным прогнозом:

- IA, IB, IC, IIA, II B стадии с прогностически неблагоприятными гистотипами карциномы: низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома и неэндометриоидный рак (серозный папиллярный, светлоклеточный, смешанный, плоскоклеточный, муцинозный и недифференцированный).

- IIIA, B, C и IVA, B стадии.

Общее состояние больных по шкале Карновского не должно быть меньше 60% (см. приложение).

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ

1. Аппараты для проведения контактной лучевой и дистанционной лучевой терапии (имеются во всех онкологических диспансерах РБ).

2. Отечественные лазерные терапевтические установки «Люзар-МП» и «Айболит» – малогабаритные, переносные аппараты, выпускаемые институтом физики НАН РБ совместно с опытно-конструкторским бюро «Аксикон».

3. Одноразовые световоды в комплекте с иглой одноразового применения.

ТЕХНОЛОГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Комплексный метод терапии больных РТМ с неблагоприятным прогнозом, разработанный в ГУ НИИО МР им. Н.Н. Александрова, состоит из нескольких этапов.

ВЛОК (5процедур) необходимо использовать перед сеансом КЛТ и на 6-8 сутки после операции, а также в процессе ДЛТ. Перед курсами ПХТ квантовую гемотерапию следует проводить лишь в тех случаях, когда появляются начальные симптомы общетоксических и нейротоксических реакций, язвенного стоматита, энтероколита и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Лечение необходимо начинать с ВЛОК, после которого выполняется сеанс КЛТ в дозе 13,5 Гр на аппарате «microSelectron-HDR» либо «АГАТ-ВУ».

На следующий день после сеанса проводится операция, объем которой определяется после лапаротомии (экстирпация матки с придатками, по показаниям дополненная оментэктомией, лимфадэктомией).

В послеоперационном периоде (6-8 сутки) проводится 5 процедур ВЛОК и курс ПХТ (винорельбин 25 мг/м^2 в 1 и 8 дни, цисплатин 20 мг/м^2 в 1, 2 и 3 дни и этопозид 50 мг/м^2 в 1, 2, 3, 4 и 5 дни).

Через 3 недели назначается 2-й курс ПХТ, а затем через 3 недели – курс ДЛТ на область малого таза в дозах 40 Гр на фоне 5 сеансов квантовой гемотерапии.

В последующем реализуются еще 4 курса ПХТ с перерывами между ними в 21 день. Процедуры ВЛОК используются по перечисленным выше показаниям.

Методика введения цитостатиков: за 30 минут до начала лечения химиопрепаратами больная принимает одно из антиэметических средств (ондансетрон дигидрохлорид 8 мг, трописетрон дигидрохлорид 5 мг, ондансетрон гидрохлорид 4 мг и др.), после чего вводятся внутривенно:

- винорельбин 25 мг/м^2 на 150,0 мл 0,9 % раствора хлорида натрия, струйно, а затем еще 250,0 мл 0,9 % раствора хлорида натрия;

- цисплатин 20 мг/м² на 800,0 мл 0,9 % раствора хлорида натрия с последующим введением 400,0 мл сормантола;

- этопозид 50 мг/м² на 400,0 мл 0,9 % раствора хлорида натрия в течение 1 часа.

Методика внутривенного лазерного облучения крови: в положении лежа больной пунктируется кубитальная вена одноразовой иглой, в просвете которой находится световод. После появления крови в игле световод продвигается выше на 5-8 мм, а его наружный конец подсоединяется к излучателю предварительно включенного аппарата «Люзар-МП» и нажимается кнопка «Старт-II». Одновременно включается таймер, который через 30 мин (время лечения больной) отключается автоматически, после чего игла со световодом удаляются из вены. Облучение проводится низкоинтенсивным лазерным излучением (красным светом) с длиной волны $0,67 \pm 0,02$ мкм и мощностью дозы на выходе световода 1,5-2 мВт. После процедуры больная должна отдыхать в течение 30 мин.

Обследование больных

Перед проведением каждого курса ПХТ к стандартным методам обследования больных необходимо добавить:

- общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и количеством тромбоцитов;

- биохимический анализ крови с определением креатинина, мочевины, ферментов и билирубина;

- коагулограмму;

- пробу Реберга;

- эхокопию сердца с определением фракции выброса.

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнения могут возникнуть в послеоперационном периоде, после проведения курса ПХТ, лучевой терапии и, крайне редко, после квантовой гемотерапии.

Для каждого из применяемых в схеме цитостатиков характерны свои осложнения, знание которых необходимо.

После введения винорельбина могут возникнуть осложнения со стороны системы кроветворения (лейкопения, анемия и тромбоцитопения), нервной (торможение рефлексов, парестезии, парез кишечника) и пищеварительной систем (диарея), а также общетоксические (головокружение, рвота) и аллергические (спазм бронхов, затруднение дыхания) реакции. Для этого цитостатика характерны облысение, а также флебиты в месте инъекции препарата.

На фоне лечения этопозидом осложнения могут появиться со стороны системы кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения), пищеварительной (тошнота, рвота, диарея, боль в животе, стоматит, эзофагит) и сердечно-сосудистой (снижение артериального давления) систем, а также аллергические (озноб, лихорадка, тахикардия, бронхоспазм и одышка), кожные (алопеция, пигментация, зуд) и некоторые другие (нейропатия, сонливость, судороги) реакции.

Цисплатин обладает нефротоксичностью и может оказывать влияние на желудочно-кишечный тракт (тошнота, рвота, боли в области живота, диарея, запоры), на кроветворную (лейкопения, тромбоцитопения и анемия), нервную (парестезии, слабость в нижних конечностях, судороги, потеря памяти) и сердечно-сосудистую (ИБС, аритмии, ортостатическая гипотензия) системы. Этот препарат в отдельных случаях снижает слух и зрение, а также ухудшает функцию печени, о чем свидетельствует повышение уровня ферментов в крови. Аллергические реакции после введения цисплатина могут проявляться в виде гиперемии и отека лица.

Побочные эффекты, связанные с непосредственным воздействием ВЛОК, по данным литературы, встречаются крайне редко, всего лишь в 5 % случаев.

Феномен «вторичного обострения» может возникнуть на 7-10-е сут после начала лечения квантовой гемотерапией. Он проявляется в виде болей в области сердца, шеи, поясницы, суставов и операционной раны. Причиной

подобного состояния является повышенный синтез синглетного кислорода, появление которого ведет к возникновению дефицита витамина Е. Для того, чтобы не было подобной реакции, перед каждой процедурой надо принимать либо антиоксидантный комплекс витаминов (вит. С – 2,0 г, вит. Е – 0,6 г, вит. А – 99 000 АЕ), либо аевит по 1 табл. 3 раза в день в течение 5 дней лазеротерапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Общее состояние больной по шкале Карновского ниже 60%, активная форма туберкулеза, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, кардиогенный шок, недостаточность кровообращения III степени.

Противопоказания к квантовой гемотерапии: брадикардия (количество сердечных сокращений менее 60 в одну мин), анемия (при уровне гемоглобина в крови менее 60 г/л), наличие в послеоперационном периоде кровотечения и гематомы, а также повышенная чувствительность организма к низкоинтенсивному лазерному излучению.

Оценка общего состояния больной по шкале Карновского

100 % - нет жалоб и признаков болезни.

90 % - имеются минимальные признаки болезни, больной сохраняет нормальную физическую активность.

80 % - нормальная активность затруднена, есть некоторые признаки болезни.

70 % - не может работать, не способен продолжать нормальную активность, но сам себя обслуживает.

60 % - требует периодической помощи, но сам себя обслуживает.

50 % - требует значительной медицинской помощи.

40 % - требует специальной медицинской помощи и ухода.

30 % - крайняя степень инвалидности.

20 % - нуждается в активной поддерживающей терапии.

10 % - умирающий.

0 % - смерть.