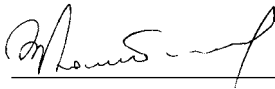


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра здравоохранения



В.В. Колбанов

1 июля 2004 г.

Регистрационный № 17-0205

**КОМБИНИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ  
(ВИНОРЕЛЬБИН, ЦИСПЛАТИН, ЭТОПОЗИД)  
В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ**

Инструкция по применению

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

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

## ВВЕДЕНИЕ

Рак тела матки (РТМ) занимает одно из первых мест в структуре заболеваемости женского населения. Показатели заболеваемости раком этой локализации обнаруживают существенный рост во всех экономически развитых странах мира. В Республике Беларусь стандартизированный показатель заболеваемости злокачественными опухолями тела матки с 1972 г. увеличился в 4 раза и в 2002 г. составил 22,7 на 100 тыс. женщин.

Согласно сведениям Белорусского канцер-регистра, доля распространенных форм РТМ составила 17,2% (III стадия — 11,3%, IV стадия — 5,9%). До последнего времени для лечения больных данной группы использовался индивидуальный подход с применением хирургического вмешательства, лучевой терапии (контактная лучевая терапия, дистанционная лучевая терапия) и гормонотерапии. В итоге результаты применения общепринятых методик лечения указанной категории больных остаются неудовлетворительными. В течение первых двух лет умирают 40,3% больных РТМ III стадии и 68,6% пациентов с IV стадией заболевания. Показатель пятилетней выживаемости после комбинированного лечения этих больных варьируется при III стадии РТМ от 11 до 64,5%, при IV стадии — от 5 до 32% (Козаченко В.П., Баринов В.П., 2000); по данным Белорусского канцер-регистра этот показатель при III стадии РТМ составляет  $39,2 \pm 2,0\%$ , при IV стадии —  $16,6 \pm 2,2\%$ . Результаты лучевой терапии значительно хуже: 5 лет живут соответственно 11–44,5% больных с III стадией РТМ и 0–30% с IV стадией (Гранов А.Л., Винокуров В.Л., 2002).

Данные литературы свидетельствуют о том, что улучшение результатов лечения больных распространенными формами рака эндометрия может быть достигнуто путем включения в программу лечения химиотерапии. Наиболее эффективной является комбинация доксорубицина  $60 \text{ мг/м}^2$  и цисплатина  $50 \text{ мг/м}^2$ , при которой объективный эффект достигает 60%. Однако указанная схема имеет ограниченное применение у пожилых больных с сопутствующей патологией (гипертоническая болезнь, ожирение, сахарный диабет) вследствие кардиотоксичности доксорубицина.

Появление в последние годы высокоэффективных и менее токсичных препаратов противоопухолевого действия (винорельбин, этопозид) открывает новые возможности оказания помощи больным с распространенными формами и рецидивами заболевания.

В НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова разработан новый способ комплексного лечения больных распространенным РТМ с применением комбинированной химиотерапии, включающей винорельбин, цисплатин, этопозид. Лечение по предложенной схеме проведено 52 больным, из них у 41 пациентки была установлена III стадия заболевания, у 11 — IV стадия. Общее число курсов — 152, из них 22 использованы в режиме неоадьювантного воздействия и 130 — адьювантной полихимиотерапии. Цель адьювантного лечения состояла в уничтожении возможных микрометастазов опухоли, неоадьювантного — в улучшении резектабельности при местно-распространенном заболевании. При разработке данного способа цитостатической терапии изучены побочные реакции и возможные осложнения. Оценку побочных реакций проводили согласно рекомендациям ВОЗ и Международного противоракового союза по учету токсичности. Изучение гематологической токсичности показало, что лейкопения III ст. наблюдалась только в 5,8% случаев. Тромбоцитопений и анемий тяжелой степени не зарегистрировано. Сердечные проявления токсичности в виде нарушения ритма и снижения кровоснабжения миокарда отмечены в 7,7% случаев. Нейротоксичность выражалась в появлении тремора рук и парестезии кожи конечностей у 1,9% больных. Флебит в месте введения препаратов был отмечен у 11,5% пациентов, что связано с техническими погрешностями при проведении химиотерапии. Все описанные побочные реакции носили обратимый характер, легко купировались обычными методами медикаментозной коррекции, не приводили к отсрочке дальнейшего лечения.

Эффективность проведения неоадьювантной полихимиотерапии (ПХТ) оценена у 11 пациенток. Полная клиническая регрессия зарегистрирована у 4 больных (36,4%), частичная — у 4 (36,4%), объективный эффект составил 72,8%. У 7 пациенток (63,6%) с первично нерезектабельной опухолью после проведения неоадьювантной цитостатической терапии выполнена операция. К моменту завершения комплексного лечения с применением адьювантного

лекарственного воздействия признаков прогрессирования заболевания не зарегистрировано ни у одной больной.

При разработке данного способа комбинированной химиотерапии установлены следующие преимущества:

1. Разработана новая схема комбинированной химиотерапии (винорельбин, цисплатин, этопозид) для лечения больных РТМ.

2. Значительное снижение токсичности предлагаемой комбинации препаратов позволяет проводить курсы полихимиотерапии у больных с тяжелой сопутствующей патологией.

3. Проведение неoadьювантной химиотерапии позволяет перевести первично нерезектабельные опухоли в разряд резектабельных.

4. Отсутствие выраженных побочных эффектов предлагаемой схемы лечения дает возможность последующего проведения лучевой терапии и операции.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Разработанный способ комбинированной химиотерапии применяется у следующих категорий больных:

1. Первичные больные РТМ III–IV клинической стадии (T3aN0M0, T3bN0M0, T1–3N1M0, T4N0–1M0, T1–4N0–1M1).

2. Больные РТМ с прогрессированием заболевания: рецидивами и метастазами.

Во всех случаях диагноз заболевания должен быть морфологически верифицирован.

Общее состояние больных должно соответствовать 80–100% по шкале Карновского (см. Приложение).

### **Обследование больных**

Перед началом проведения курса ПХТ необходимо выполнить:

1. Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой.

2. Общий анализ мочи.

3. Биохимический анализ крови с определением мочевины, креатинина, билирубина, активности трансаминаз и щелочной фосфатазы.

4. Пробу Реберга.

5. ЭКГ.

6. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза.

*Перечень необходимого оборудования:* специального оборудования не требуется.

## **ТЕХНОЛОГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА**

Предлагаемая схема ПХТ применяется в неоадьювантном и/или адьювантном режимах.

*Схема химиотерапии:*

– винорельбин 25 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни;

– цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й дни;

– этопозид 50 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й дни.

Обильное питье (1,5–2 л) в 6-, 7-й дни.

*Методика введения:*

– за 30 мин до введения химиопрепаратов принимается одно из антиэметических средств (зофран 8 мг, навобан 5 мг, китрил 8 мг и др.);

– винорельбин 25 мг/м<sup>2</sup> на 150,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия внутривенно. После введения винорельбина с целью предупреждения флебитов внутривенно капельно вводится 250,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия;

– цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> на 800,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия. После введения цисплатина внутривенно капельно вводится 400,0 мл сормантола;

– этопозид 50 мг/м<sup>2</sup> на 400,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 1 ч.

Разработанная схема комбинированной химиотерапии может использоваться для лечения больных РТМ как:

1. Неоадьювантная ПХТ при нерезектабельных местно-распространенных формах РТМ.

Минимальное число курсов — два, интервал между курсами — 21 день. После двух курсов лекарственного лечения оценивается объективный эффект. При достижении резектабельности опухоли выполняется оперативное вмешательство. В послеоперационном периоде продолжается цитостатическая терапия, число курсов — до 6.

2. Адьювантное лечение у больных с резектабельной опухолью.

У больных с резектабельным РТМ на I этапе осуществляется сеанс контактной лучевой терапии, затем хирургическое вмешательство, в последующем — ПХТ.

Адьювантная ПХТ проводится в послеоперационном периоде через 10–14 дней после операции. Комбинация химиопрепаратов и их режим введения прежние. Число курсов лечения — не менее 6.

3. Основной метод лечения больных метастатическими формами РТМ.

В данном случае хирургический и лучевой методы являются дополнительными и применяются для циторедукции при эффективности химиотерапии. Число курсов определяется индивидуально.

4. Лечение больных с прогрессированием заболевания (рецидивами и метастазами) после проведенного ранее радикального лечения.

Число курсов определяется индивидуально.

Лучевая терапия может применяться у всех вышеперечисленных групп больных по индивидуальным программам с учетом локализации, остаточной опухоли, обнаруженной при хирургическом пособии.

## **ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ**

Побочные реакции развиваются у всех больных. Ожидаются следующие симптомы и нарушения: тошнота, рвота, лейкопения, анемия, нейротоксичность, флебиты.

Тошнота и рвота встречаются у небольшого количества больных в дни введения химиопрепаратов. Эти реакции можно уменьшить введением антиэметиков: за 30 мин до введения химиопрепаратов принимается одно из противорвотных средств (зофран 8 мг, навобан 5 мг, китрил 8 мг и др.) внутривенно или в виде таблетированных форм. Противорвотным действием обладают антигистаминные препараты (димедрол, пипольфен, супрастин), антихолинергические средства (скополамин, атропин, метацин), нейролептики (дроперидол, галоперидол).

Нарушение миелопозеза возможно на 8–12-е сутки после завершения курса лекарственного лечения. В основном наблюдаются лейкопения и анемия. Определение числа лейкоцитов и тромбоцитов должно проводиться перед каждым курсом лечения. При снижении числа лейкоцитов менее  $3 \times 10^9/\text{л}$  и/или гемоглобина менее 80 г/л очередной цикл следует отложить до восстановления показателей.

При снижении числа лейкоцитов менее  $1 \times 10^9/\text{л}$  показано введение колониестимулирующих факторов (нейпоген, филграстим). При лихорадке для предупреждения инфекционных осложнений проводится антибиотикотерапия.

У 98% больных химиотерапия вызывает облысение. Алопеция является обратимой. Волосыной покров восстанавливается через 3–6 мес. после завершения лечения.

После введения винорельбина зафиксированы случаи возникновения флебитов. Для профилактики данного осложнения необходимо промыть вену физиологическим раствором в объеме 250,0 мл.

У 2% больных на фоне лечения возникают парестезии кожи конечностей и тремор рук. Для купирования этих побочных эффектов назначают витамины группы В, аскорутин.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА**

1. Активные формы туберкулеза легких или других органов.
2. Наличие активной микробной или грибковой инфекции.
3. Инфекционные заболевания, в том числе респираторные.
4. Нарушения мозгового кровообращения.
5. Почечная и печеночная недостаточность.
6. Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.

## *Приложение*

### **Оценка общего состояния (шкала 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.