

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ В.А. Ходжаев

16.07 2010 г.

Регистрационный номер № 178-1209

**МЕТОД КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА
ШЕЙКИ МАТКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ
ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ И ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ
АРТЕРИЙ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

АВТОРЫ:

д-р мед. наук Косенко И.А., д-р мед. наук проф. Жаврид Э.А., канд. мед. наук Матылевич О.П., д-р мед. наук Литвинова Т.М., д-р мед. наук Дударев В.С., канд. мед. наук Хоружик С.А., Сулова В.А.

Минск 2010

Ежегодно в РБ выявляется не менее 800 женщин, страдающих раком шейки матки (РШМ). Данная патология составляет 5% в структуре злокачественных новообразований и занимает 2-е место среди онкологических заболеваний женской половой сферы.

Наибольшие сложности и неудовлетворительные результаты отмечаются при лечении местно-распространенного рака шейки матки (МР РШМ) ввиду нерезектабельности опухоли, обусловленной инфильтрацией клетчатки параметральных отделов таза. В этой связи ведущим методом лечения данной категории пациенток является химио-лучевая терапия, признанная на сегодняшний день стандартом лечения. Однако существует ряд клинических ситуаций, при которых данный терапевтический подход использовать невозможно. Химио-лучевая терапия противопоказана при сочетании РШМ с такими гинекологическими заболеваниями, как миома матки и аденомиоз, при наличии воспалительно-измененных придатков матки, опухолей яичников, спаечной болезни малого таза и брюшной полости, а также при прорастании опухоли шейки матки в смежные органы, так как может развиваться некроз миоматозного узла, возникнуть обострение воспалительного процесса в малом тазу, пельвиоперитонит, кишечная непроходимость; кроме того, могут сформироваться свищи между смежными органами.

В этой связи в последние десятилетия все более широкое применение при лечении больных МР РШМ находит неоадьювантная химиотерапия (НАХТ), позволяющая у части пациенток уменьшить размеры первичной опухоли и параметральных инфильтратов до резектабельного состояния. Особый интерес представляет подведение химиопрепаратов непосредственно к зоне злокачественного поражения за счет введения лекарственного агента в артерии, питающие опухоль.

Учитывая вышеизложенное с целью повышения эффективности лечения МР РШМ в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова был разработан новый комплексный метод лечения, включающий использование НАХТ в сочетании с химиоэмболизацией маточных артерий (ХЭМА). Применение данного лечебного воздействия позволяет уменьшить размер опухоли и создает условия для последующего радикального хирургического вмешательства у 85% больных.

Данная инструкция разработана для онкологов, радиологов, рентгеноэндovasкулярных хирургов РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, областных онкологических диспансеров и районных онкологов.

Область применения: онкология.

Уровень внедрения: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, областные онкологические диспансеры.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Первичные пациентки с РШМ IIВ–IV стадий (T2bN0M0, T3a,bN0M0, T2-3N1M0, T4aN0-1M0), у которых химио-лучевая терапия по радикальной программе противопоказана или невозможна.

- Пациентки с рецидивами заболевания после хирургического, сочетанного лучевого и комбинированного лечения.

Диагноз следует верифицировать гистологически. Общее состояние пациентки должно соответствовать 80–100% по шкале Карновского.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- Первично-множественный рак.
- Сопутствующие заболевания со стороны внутренних органов в стадии суб- и декомпенсации.
- Шизофрения и другие тяжелые психические заболевания.
- Активные формы туберкулеза.
- Острые тромбозы и флеботромбозы.
- Язвенная болезнь 12-перстной кишки и желудка.
- Сахарный диабет тяжелой степени.
- Наличие активной микробной и грибковой инфекции.
- Анемия при Hb < 80 г/л.
- Хронический алкоголизм.
- Аллергия на контрастные препараты.
- Беременность.
- Общее состояние по шкале Карновского < 80%.
- Отказ больной от предлагаемого лечения.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ

- Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и тромбоцитами
- Биохимический анализ крови (общий белок, мочеви́на, креатинин, билирубин, трансаминазы, щелочная фосфатаза, калий, натрий, кальций, железо, β_2 -микроглобулин).
- Общий анализ мочи.
- Коагулограмма.
- Бактериальный посев отделяемого из цервикального канала и мочи на флору и чувствительность к антибиотикам.
- Проба Реберга.
- ЭКГ.
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза, подвздошных и парааортальных лимфоузлов.
- УЗИ сердца (фракция выброса).
- Рентгенография легких.
- Цистоскопия.
- Ректороманоскопия.
- КТ органов брюшной полости.
- МРТ органов малого таза.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ

- Аппаратно-диагностический комплекс (УЗИ, КТ, МРТ).
- Ангиографический комплекс с операционной и необходимым расходным материалом (катетеры с наружным диаметром 5–7 F с концевым изгибом, проводники калибром 0,035” и 0,038”).

водорастворимый рентгеноконтрастный препарат йогексол, масляное контрастное вещество типа липиодол).

- Брахиотерапевтический комплекс с аппаратами высокой мощности дозы или «низкой мощности дозы в импульсном режиме».
- Химиопрепараты (цисплатин, доксорубицин, гемцитабин).
- Системы для внутривенного введения.

ТЕХНОЛОГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Метод лечения нерезектабельного РШМ включает:

1) курс системной ПХТ, состоящий из цисплатина, вводимого внутривенно в 1-й день в дозе 70 мг/м^2 и гемцитабина либо доксорубицина, в зависимости от гистотипа опухоли. При плоскоклеточном раке используется гемцитабин в 1-й и 8-й дни в дозе 1000 мг/м^2 , при аденокарциноме — доксорубицин в 1-й день в дозе 90 мг/м^2 .

Схема введения цитостатиков

1-й день

- в вену капельно в течение 2 ч:
раствор натрия хлорида 0,9% — 500,0 мл
доксорубицин из расчета 90 мг/м^2 или гемцитабин из расчета 1000 мг/м^2
- в вену капельно в течение 2 ч:
раствор декстрозы 5% — 800,0 мл
раствор калия хлорида 7,5% — 20,0 мл
раствор магния сульфата 25% — 2,0 мл
- в вену капельно в течение 30 мин
маннитол 200 мл
ондансетрон 8 мг
преднизолон 60 мг
- в вену капельно в течение 2 ч:
раствор натрия хлорида 0,9% — 1000,0 мл
цисплатин из расчета 70 мг/м^2
- в вену капельно в течение 30 мин
маннитол 200 мл
- в вену капельно в течение 2 ч:
раствор декстрозы 5% — 800,0 мл
раствор калия хлорида 7,5% — 20,0 мл
раствор магния сульфат 25% — 2,0 мл
- ондансетрон 8 мг 3 раза в день через 8 ч в течение 3-х дней.

8-й день

- в вену капельно в течение 2 ч:
раствор натрия хлорида 0,9% - 500,0 мл
гемцитабин из расчета 1000 мг/м^2

2) через 3 недели проводится второй курс ПХТ с ХЭМА. Лечение начинается с введения цитостатиков по схеме, указанной выше. Через 3–4 дня

после ПХТ проводится ХЭМА с введением доксорубина 40 мг либо гемцитабина — 500 мг в каждую маточную артерию.

Если катетеризация маточных артерий из-за анатомических особенностей кровоснабжения опухоли невозможна, химиопрепараты в тех же дозах следует вводить во внутренние подвздошные артерии.

Подготовка больной к ХЭМА

- голод с вечера предыдущего дня;
- вечером предыдущего дня и утром в день выполнения процедуры — очистительная клизма;
- с целью седации на ночь перед ХЭМА ввести внутримышечно 2 мл диазепама;
- за день до процедуры следует побрить наружные половые органы;
- непосредственно перед ХЭМА выполнить катетеризацию локтевой вены винфлоном;
- ввести в день исследования в мочевого пузыря катетер Фолея с мочеприемником;
- в течение 5 дней до ХЭМА назначается метронидазол по 500 мг 2 раза в день;
- за 2 ч до ХЭМА в вену капельно вводится профилактическая доза антибиотика (с учетом чувствительности);
- после ХЭМА введение антибиотика следует проводить в течение 5 дней;
- в ангиографический кабинет пациентка идет в сопровождении медицинской сестры, обратно в палату транспортируется на кровати;
- в ангиографический кабинет лечащий врач должен взять: раствор 2% тримеперидина (из расчета 1 мл на каждые 2 ч) и химиопрепарат (доксорубин или гемцитабин).

В течение 1 сут после процедуры пациентка соблюдает постельный режим. При тошноте назначаются противорвотные препараты, при болях — анальгетики, при повышении температуры тела — жаропонижающие.

Методика ХЭМА включает

1) Диагностический этап:

- после премедикации выполняется пункция бедренной (подмышечной) артерии под местной анестезией по методике Сельдингера;
- катетеризация бедренной (подмышечной) артерии и установка интрадьюсера;
- тазовая ангиография;
- оценка результатов ангиографии и выбор тактики ХЭМА в зависимости от анатомического варианта сосудов таза, степени васкуляризации («гипо» или «гипер») и размеров опухоли;
- приготовление эмболизирующей смеси, состоящей из масляного контрастного вещества типа липиодол — 10 мл; химиопрепарата: 40 мг

доксорубицина или 500 мг гемцитабина; водорастворимого контрастного вещества (йогексол) — 10 мл;

- катетеризация внутренних подвздошных артерий: левой — контралатеральным доступом из правой бедренной артерии и правой — ипсилатеральным;
- установка катетера в маточной артерии.

2) Собственно ХЭМА с последующей контрольной ангиографией таза.

Процедура ХЭМА занимает от 45 до 135 минут. Длительность ее зависит от квалификации врача, выполняющего исследование, и связана, в первую очередь, с анатомическим строением сосудов малого таза.

Через 3 недели после завершения 2-го курса на основании клинических данных и результатов МРТ малого таза оценивают резектабельность опухоли.

Как правило, после двух курсов ПХТ происходит уменьшение опухоли и параметральных инфильтратов в размерах и создаются условия для хирургического вмешательства.

Перед операцией проводится сеанс брахитерапии в дозе 10 Гр на точку А. Через 24 ч после сеанса брахитерапии выполняют хирургическое вмешательство, объем которого определяется после лапаротомии. Чаще всего осуществляют гистерэктомию III типа с удалением придатков. В случае больших размеров остаточной опухоли операцию дополняют резекцией других органов малого таза или производят экзентерацию таза.

При отсутствии условий для хирургического вмешательства через 3 недели после 2-го курса системной ПХТ после уточняющей диагностики индивидуализированно решают вопрос о выборе дальнейшей лечебной тактики.

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

1) Осложнения внутривенной ПХТ, обусловленные токсическим воздействием цитостатиков

Цисплатин может нарушать функцию почек, желудочно-кишечного тракта, кроветворной, нервной, сердечно-сосудистой систем, а также ухудшать зрение. В связи с неблагоприятным действием на печень этот цитостатик приводит к повышению содержания в сыворотке крови уровня трансаминаз. Возможно появление аллергических реакций в виде гиперемии кожи и отека лица, а также алопеции.

При введении гемцитабина могут иметь место токсические реакции со стороны системы кроветворения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), пищеварительного тракта (тошнота, рвота, стоматит, анорексия, диарея, повышение активности печеночных трансаминаз и уровня билирубина), со стороны мочевыделительной системы (гематурия, почечная недостаточность), а также дыхательной (одышка, кашель, ренит, бронхоспазм, отек легких), сердечно-сосудистой (падение артериального давления, аритмия, инфаркт миокарда) и центральной нервной систем. Иногда появляется сыпь, алопеция, озноб с повышением температуры тела.

Доксорубицин также может приводить к токсическим реакциям со стороны крови (лейко-, нейтропения, анемия и тромбоцитопения)

и сердечно-сосудистой системы (возможна тахикардия, острая кардиотоксичность, снижение фракции выброса, одышка, отек легких, асцит, плеврит, миокардит, перикардит, флебит, тромбофлебит, тромбоемболические осложнения). Этот цитостатик у всех пациенток вызывает алопецию и реже — аллергические реакции (сыпь, дерматит, крапивница, анафилаксия). Он также негативно влияет на пищеварительный тракт, что проявляется тошнотой, рвотой, стоматитом, анорексией, диареей, колитом и кровотечением.

2) Осложнения ХЭМА

Сразу после ХЭМА происходит инфаркт опухолевоизмененной шейки матки, что приводит к коагуляционному некрозу и распаду опухоли. Поэтому в течение 5–7 дней у пациенток развивается постэмболизационный синдром, для которого характерны боли внизу живота, высокая температура тела, тошнота, рвота, слабость и кровянистые выделения из половых путей.

Осложнения, возникающие после ХЭМА, делятся на 3 группы:

1-я группа — осложнения, связанные с ангиографической процедурой;

2-я группа — инфекционные осложнения;

3-я группа — ишемические осложнения.

К 1-й группе относятся образование гематом в месте пункции бедренной и подмышечной артерий в связи с травмированием стенки сосуда, гематом в малом тазу, повреждение бедренного нерва, случайная эмболизация артериальных сосудов, питающих другие органы и ткани, тромбоемболия легочной артерии, аллергические реакции на введение контрастного вещества.

К инфекционным осложнениям относятся эндометриты, панметриты и сепсис. Их возникновение связано с развитием каликвационного некроза. Он развивается после ХЭМА в ишемизированных тканях, содержащих микроорганизмы. При отсутствии микробов возникает коагуляционный некроз, не приводящий к указанным выше осложнениям. Развитие инфекций связано с недостатками обследования и лечения гнойно-воспалительных очагов до выполнения процедуры.

К ишемическим осложнениям относятся инфаркт матки и органов, расположенных рядом, а также нарушение функции яичников, что связано с вариабельностью ангио-архитектоники сосудов малого таза. Эти осложнения вызывают постэмболизационный синдром, нарушение менструальной функции, явления цистита и ректита.

3) Осложнения брахитерапии

Во время сеанса контактной лучевой терапии и после него лучевые реакции и осложнения встречаются крайне редко.

4) Послеоперационные осложнения

В послеоперационном периоде могут встречаться атонии мочевыводящих путей, лимфокисты, эпителииты культы влагалища и циститы различной степени тяжести.