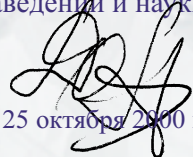


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СОГЛАСОВАНО

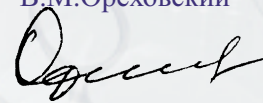
Заместитель начальника
Главного управления кадровой политики,
учебных заведений и науки Н.И. Доста



25 октября 2000 г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель
министра здравоохранения
В.М.Ореховский



30 октября 2000 г.

Регистрационный № 3-0001

**ПАКЛИТАКСЕЛ В ВОЗРАСТАЮЩЕЙ
ДОЗЕ + КАРБОПЛАТИН ПРИ ЛЕЧЕНИИ
РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ**

Минск 2001

[Перейти к оглавлению](#)

Учреждение-разработчик: НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

Авторы: д-р мед. наук, проф. Э.А. Жаврид, д-р мед. наук, проф. Е.Е. Вишневская, канд. мед. наук Т.В. Ходина

Рецензент: канд. мед. наук К.Н. Угляница

В методических рекомендациях предлагается схема полихимиотерапии больных распространенным раком яичников, включающая паклитаксел в возрастающей дозе от 135 до 234 мг/м² и карбоплатин. Разработанная схема лечения апробирована на протяжении двух лет в НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова. Ее непосредственная эффективность оказалась выше, чем при использовании общепринятой схемы полихимиотерапии, содержащей паклитаксел, при этом переносимость лечения можно рассматривать как удовлетворительную.

Методические рекомендации предназначены для онкологов-химиотерапевтов и онкогинекологов.

Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь в качестве официального документа.

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ	7
МЕТОДИКА ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ	10
ОСЛОЖНЕНИЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ	12

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников остается основной причиной смертности больных злокачественными опухолями женских половых органов. Лечение рака яичников представляет собой трудную задачу, так как на момент установления диагноза у подавляющего большинства больных уже имеется распространенная форма (III и IV стадии) заболевания.

Первым этапом лечения рака яичников является хирургическое вмешательство, при котором устанавливают стадию болезни, осуществляют морфологическую верификацию диагноза и удаляют, насколько это возможно, опухолевые массы (циторедуктивная операция). На втором этапе лечения используют цитостатическую терапию.

Как показывает мировой опыт, одним из наиболее эффективных противоопухолевых препаратов при раке яичников является цисплатин. Комбинация цисплатина с циклофосфаном утвердилась в качестве «золотого стандарта» в химиотерапии рака яичников.

В 80–90-е гг. арсенал химиотерапевтических препаратов пополнился новыми цитостатиками группы таксанов. Они обладают уникальным механизмом действия: подавляют процесс нормального функционирования микротрубочек во время митоза опухолевой клетки. Было показано, что первый представитель этой группы таксол (паклитаксел) при раке яичников оказывает выраженный противоопухолевый эффект. В 1996 г. Гинекологической онкологической группой США предпринято рандомизированное исследование по сравнению эффективности полихимиотерапии «паклитаксел+цисплатин» и стандартной схемы «циклофосфамид+цисплатин». Паклитаксел в дозе 135 мг/м^2 и цисплатин в дозе 75 мг/м^2 вводили, как и при стандартном режиме, через 3-недельные интервалы, проводили 6 курсов лечения. Применение паклитаксела позволило получить объективный эффект у 73% больных, а использование схемы «циклофосфамид+цисплатин» — у 60%. Полученные данные послужили основанием для рекомендации схемы «паклитаксел+цисплатин» больным раком яичников III–IV стадии в качестве химиотерапии первой линии. Более того, как показали исследования, существует прямая зависимость между дозой паклитаксела и эффектом лечения.

Известно, что применение цисплатина связано с развитием целого ряда существенных токсических реакций, таких как нефротоксичность, нейротоксичность, ототоксичность, а также тошнота и рвота. Появление препаратов платины второго поколения — карбоплатина (параплатина), обладающих менее выраженной токсичностью, позволяет приступить к разработке новых эффективных и безопасных режимов полихимиотерапии. В отношении рака яичников цисплатин и карбоплатин обладают одинаковой противоопухолевой активностью. В то же время карбоплатин менее нефротоксичен, чем цисплатин. Лечение карбоплатином значительно реже сопровождается развитием периферической нейропатии, что является немаловажным при планировании многократных курсов полихимиотерапии с паклитакселом, который сам по себе вызывает нейротоксический эффект. Более выраженная токсичность цисплатина требует проведения гидратации и постгидратации, назначения антиэметиков, осуществления контроля за состоянием функции почек после введения препарата. Необходимость в этих мероприятиях при использовании карбоплатина отпадает, что в определенной степени снижает стоимость лечения. Карбоплатин уступает цисплатину только по частоте развития у больных миелосупрессивного эффекта относительно тромбоцитарного ростка кроветворения. Однако имеются сведения о том, что при совместном применении паклитаксела и карбоплатина частота и тяжесть тромбоцитопенических реакций существенно снижаются, что предполагает возможность использования более высоких доз цитостатиков.

В настоящих методических рекомендациях для лечения больных распространенным раком яичников предлагается схема полихимиотерапии, включающая паклитаксел в эскалирующей дозе и карбоплатин.

СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ

Лечение больных распространенным раком яичников начинают с хирургического вмешательства, во время которого выполняют тщательную ревизию брюшной полости. При наличии асцита удаляют асцитическую жидкость, при его отсутствии делают смывы малого таза, боковых каналов брюшной полости и обоих поддиафрагмальных пространств. Асцитическую жидкость и смывы исследуют на наличие раковых клеток, осуществляют срочное морфологическое исследование опухоли яичников. При морфологическом подтверждении злокачественной природы новообразования выполняют гистерэктомию или двустороннюю сальпингоовариэктомию с резекцией большого сальника. Осуществляют осмотр и пальпацию брюшины малого таза, поверхности диафрагмы, печени, селезенки, толстого и тонкого кишечника, брыжейки. Пальпируют тазовые и парааортальные лимфоузлы. Выявленные опухолевые очаги удаляют в возможных пределах, при невозможности их удаления производят биопсию. После выполнения операции регистрируют наличие или отсутствие видимой (макроскопической) остаточной опухоли. При наличии резидуальной опухоли определяют ее толщину (< 2 см или > 2 см). Эти признаки относятся к важным прогностическим факторам.

Курсы полихимиотерапии начинают спустя 10–14 дней после операции. Проводят как минимум 6 курсов лечения. Интервалы между курсами — 3–4 недели. Для оценки эффекта лечения после проведения 2, 4 и 6-го курсов осуществляют тщательное контрольное обследование больной, включающее, как и до начала полихимиотерапии, гинекологический осмотр, УЗИ брюшной полости и малого таза, при необходимости КТ, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, а также определение уровня СА-125 в крови. При установлении в один из этих сроков прогрессирования опухолевого процесса изменяют схему ведения больной (применяют другой режим полихимиотерапии, лучевую терапию). В случае регистрации частичного эффекта или стабилизации процесса лечение продолжают по предлагаемой схеме до полного эффекта или прогрессирования. При достижении полного эффекта, включая нормализацию уровня СА-125 в крови, ограничиваются применением 6 курсов полихимиотерапии.

Показания к применению полихимиотерапии:

Рак яичников III–IV стадии по критериям FIGO.

Противопоказания к полихимиотерапии:

1. Нарушения гемопоэза (содержание лейкоцитов менее $3,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов менее 100×10^9 /л, гемоглобина менее 90 г/л).
2. Наличие в анамнезе серьезных сердечно-сосудистых заболеваний (сердечная недостаточность, аритмии, документально подтвержденный инфаркт миокарда менее 6 мес. назад).
3. Печеночная недостаточность (повышение уровня билирубина, активности трансаминаз в сыворотке крови).
4. Почечная недостаточность (повышение уровня мочевины, креатинина в сыворотке крови).

5. Активные формы сопутствующих заболеваний.

6. Наличие у больной активной инфекции.

МЕТОДИКА ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Паклитаксел вводят в вену в виде 3-часовой инфузии в 1-й день цикла. Начальная доза препарата составляет 135 мг/м^2 . В случае полного отсутствия или наличия только слабого проявления токсичности дозу паклитаксела увеличивают до уровня 150 мг/м^2 при 2-м курсе, 178 мг/м^2 при 3-м, 204 мг/м^2 при 4-м и 234 мг/м^2 при 5 и 6-м курсах.

Паклитаксел разводят в 5%-м растворе глюкозы или в физиологическом растворе непосредственно перед введением препарата. Концентрация препарата в этом растворе должна составлять $0,3\text{--}1,2 \text{ мг/мл}$. Паклитаксел несовместим с поливинилхлоридом. При его разведении используют стеклянный шприц и стеклянный флакон. Для инфузии паклитаксела применяют специальные системы, не содержащие поливинилхлорид, а также целлюлозно-ацетатный фильтр с размером пор $0,22 \text{ мкм}$. Обычно они прилагаются к препарату. Раствор с концентрацией паклитаксела $1,2 \text{ мг/мл}$ стабилен при комнатной температуре в течение 27 ч.

Для предупреждения развития реакции гиперчувствительности, возможной при введении паклитаксела, применяют премедикацию, включающую:

- дексаметазон 20 мг внутрь за 12 и 6 ч до введения паклитаксела;
- димедрол 50 мг в вену за 30 мин до введения препарата;
- циметидин 300 мг в вену или внутрь за 30 мин до введения паклитаксела.

Карбоплатин вводят в вену в виде 30-минутной инфузии также в 1-й день цикла. Принимая во внимание данные о том, что применение паклитаксела до введения соединений платины обеспечивает развитие менее глубокой нейтропении, чем при альтернативной последовательности введения препаратов, карбоплатин назначают после окончания инфузии паклитаксела. Дозу карбоплатина рассчитывают по формуле Калверта:

Паклитаксел в возрастающей дозе + карбоплатин при лечении распространенного рака яичников

*Доза карбоплатина (мг) = AUC × (клиренс креатинина + 25),
где AUC = 5,5.*

Проявления токсичности оценивают согласно рекомендациям ВОЗ и Международного противоракового союза для учета токсичности.

ОСЛОЖНЕНИЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

К возможным осложнениям полихимиотерапии относятся лейкопения, тромбоцитопения, анемия, тошнота и рвота, мукозиты, парестезии, боли в мышцах и суставах, гиперемия и/или зуд кожи, повышение температуры тела, присоединение инфекции, алоpecia.

Наиболее серьезным осложнением при использовании паклитаксела является реакция гиперчувствительности. С целью своевременного распознавания этой реакции на протяжении первого часа инфузии паклитаксела через каждые 15 мин у больных определяют частоту пульса и дыхания, величину артериального давления.

Появление сразу же после начала введения паклитаксела слабо выраженных симптомов, таких, как покраснение кожи лица, кожная сыпь, одышка, тахикардия и снижение артериального давления, не требует прекращения введения препарата.

Инфузию паклитаксела прекращают в случае развития следующих состояний:

- гипотензия, требующая вазопрессорной терапии;
- респираторный спазм, требующий бронхолитической терапии;
- ангионевротический отек;
- генерализованная крапивница.

Мероприятия при развитии реакции гиперчувствительности:

- тавегил 2 мг внутривенно;
- адреналин (или его аналог) 0,5–1 мг подкожно каждые 15–20 мин до купирования реакции, но не более 6 раз;
- внутривенная инфузия растворов при сохранении гипотонии на фоне введения адреналина;
- ингаляция сальбутамола, преднизолон (или его аналог) 125 мг внутривенно при сохранении бронхоспазма.

Лечение токсических проявлений гематологического и негематологического плана проводят по общепринятым методикам. Для оценки состояния гемопоэза рекомендуется еженедельное выполнение клинического анализа крови. При появлении тяжелых побочных гематологических и негематологических реакций (III–IV степень токсичности) дозу паклитаксела снижают на 1–2 уровня, после снижения дозы при последующих курсах ее уже не увеличивают. При развитии угрожающих жизни состояний лечение паклитакселом прекращают.

Лечение по описанной схеме проведено у 38 больных распространенным раком яичников. Повышение дозы паклитаксела от 135 до 234 мг/м² сопровождалось увеличением частоты побочных проявлений. Со стороны гемопоэза это выражалось в нарастании как числа, так и степени выраженности лейкопенических и нейтропенических реакций. Однако эти реакции не являлись угрожающими и были обратимы: полное восстановление числа лейкоцитов и гранулоцитов в крови больных наступало в течение менее 7 дней без применения факторов роста. Анемия возникала редко, а тромбоцитопения вообще не наблюдалась. Негематологическая токсичность характеризовалась повышением частоты возникновения тошноты и рвоты, а также случаев появления у больных парестезий, болей в мышцах и суставах. Эти побочные эффекты были, как правило, легкими или умеренными, интенсивность их проявления с увеличением дозы паклитаксела не нарастала. В целом, переносимость используемой схемы полихимиотерапии была удовлетворительной, развившиеся побочные реакции ни в одном случае не послужили причиной снижения дозы или отмены цитостатиков.

Объективный эффект, представляющий собой сумму полных и частичных регрессий, был получен у 35 (92,1%) больных, в то время как этот показатель при использовании стандартных схем полихимиотерапии, содержащих паклитаксел, значительно ниже. Полный эффект наблюдали у 27 (71,1%) больных, частичный — у 7 (21%).

Паклитаксел в возрастающей дозе + карбоплатин при лечении распространенного рака яичников

Полученные данные позволяют рекомендовать применение разработанной схемы в качестве первой линии химиотерапии у больных распространенным раком яичников.