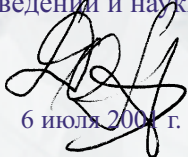


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СОГЛАСОВАНО

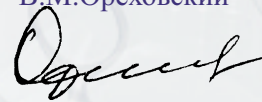
Заместитель начальника
Главного управления кадровой политики,
учебных заведений и науки Н.И. Доста



6 июля 2001 г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель
министра здравоохранения
В.М.Ореховский



7 июля 2001 г.

Регистрационный № 31-0101

**ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ СИСТЕМНОЙ
МАГНИТОТЕРАПИИ И ОБЩЕЙ ГИПЕРТЕРМИИ
С ХИМИОТЕРАПИЕЙ**

Минск 2001

[Перейти к оглавлению](#)

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

Авторы: д-р мед. наук, проф. А.С. Мавричев, д-р мед. наук, проф. Э.А. Жаврид, канд. мед. наук С.Л. Поляков, канд. мед. наук О.Г. Суконко, канд. мед. наук С.А. Красный, А.В. Полуянчик, С.К. Рыбалова

Рецензент: д-р мед. наук, проф. А.В. Строщий

В методических рекомендациях изложен метод лечения больных распространенными формами рака предстательной железы, апробированный в онкоурологическом отделении НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова. Предложенным способом терапии в общей сложности пролечено 43 пациента.

Методические рекомендации предназначены для онкологов, урологов и химиотерапевтов.

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

Оглавление

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ	4
ПОКАЗАНИЯ	7
МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ	8
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ	14
ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ	15

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Рост заболеваемости раком предстательной железы в Республике Беларусь (1994 г. — 17,6 на 1 000 000 мужского населения, 1999 г. — 24,0), как и во многих других странах, обуславливает необходимость поиска новых эффективных методов лечения этой патологии (Заридзе Д.Г., 1997; Damber J.E., 1996; Parkin D.M. et al., 1992). Особая актуальность этой проблемы заключается в том, что 50–80% этих пациентов уже при первичном обращении в специализированные медицинские учреждения имеют множественные метастазы (Матвеев Б.П. и соавт., 1999).

Эффективным методом лечения больных с IV стадией рака предстательной железы является гормонотерапия (Матвеев Б.П. и соавт., 1994; Dawson N.A., 1998). Однако гормонотерапия, обеспечивая увеличение продолжительности жизни, не всегда улучшает качество жизни больных с данной патологией. Кроме того, длительное применение гормональных препаратов приводит к развитию различного рода осложнений, таких, как остеопороз, гинекомастии, гепатиты, сердечно-сосудистые и многие другие (Матвеев Б.П. и соавт., 1999; Fourcade R.O. et al., 1998).

Рак простаты является андрогензависимой опухолью (Isaacs J.T. et al., 1992; Klein H. et al., 1988). Известно также, что с течением времени эта опухоль андрогеночувствительность теряет. Кроме того, 20% больных раком предстательной железы, а по мнению ряда авторов эта цифра значительно выше, являются гормононечувствительными уже при первом обращении к врачу (Klosterhalfen H. et al., 1982; Sternberg C.N., 1998). В данном случае единственно возможным методом лечения является химиотерапия. Многочисленные попытки применения цитостатической терапии в лечении распространенных форм гормононечувствительного рака предстательной железы позволяют сделать вывод о весьма скромных результатах. Эффективность большинства схем полихимиотерапии не превышает 15–20%, при этом не всегда увеличивается продолжительность жизни этих больных (Гарин А. М., 1997; Гарин А. М. и соавт., 1995; Rubben H. et al., 1996; Small E.J. et al., 1996; Sternberg C.N., 1998).

Исследования, проведенные в НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, показали, что применение системной магнитотерапии в ряде случаев позволяет улучшить качество жизни этих пациентов и одновременно снизить побочные эффекты тех или иных химио- или гормональных препаратов. По данным ВОЗ и Международного противоракового союза, критерии качества жизни являются вторыми по значимости после выживаемости при оценке результатов лечения онкологических больных (Fossa S.D. et al., 2000). Кроме того, было доказано, что эффективность химиопрепаратов повышается в условиях общей управляемой гипертермии при лечении генерализованных форм злокачественных новообразований.

Учитывая вышесказанное, было предложено включить магнитотерапию и общую гипертермию в схему комплексного лечения больных с распространенными формами рака простаты.

Лечение больных распространенным раком предстательной железы с применением системной...

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных распространенными формами рака предстательной железы за счет применения гормонотерапии на фоне магнитотерапии, а также термохимиотерапии при гормонорезистентных формах рака простаты.

ПОКАЗАНИЯ

Проведение сеансов системной магнитотерапии показано больным с множественными отдаленными метастазами рака предстательной железы на фоне максимальной андрогенной блокады.

Проведение сеансов общей гипертермии с химиотерапией показано пациентам с генерализованными формами рака простаты при выявлении у них первичной или вторичной гормонорезистентности.

МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ

Всем больным с генерализованным раком предстательной железы после выполнения хирургической или медикаментозной кастрации назначаются антиандрогены. Причем в случае медикаментозной кастрации аналогами гонадотропин-рилизинг-фактора, антиандрогены назначаются заранее за 10–14 дней. После заживления раны в ближайшем послеоперационном периоде пациентам начинают сеансы магнитотерапии.

Для проведения сеансов магнитотерапии используется установка «Магнитотурботрон» (автор Д.А. Сеницкий). Действующим физическим фактором магнитотерапевтической установки является вращающееся, циклично плавно изменяющееся по напряженности от нуля до заданного максимума и вновь до нулевого значения магнитное поле, названное автором «вихревым». Сущность метода заключается в одновременном и синхронном воздействии вихревого магнитного поля на все системы и органы человека.

Продолжительность процедуры определяется во время лечебного воздействия путем регистрации температуры тела больного как интегрального показателя реакции организма. Постепенно снижаясь, температура достигает минимального значения, затем стабилизируется, что свидетельствует об окончании реакции организма на лечебное воздействие. Длительность процедуры составляет 30–60 мин. Больным проводится 15 сеансов общей магнитотерапии (5 сеансов в неделю). В последующем пациенты находятся на диспансерном наблюдении и получают антиандрогены (флюцином 250 мг 2 раза в сутки или андрокур-депо 300 мг внутримышечно 1 раз в 2 недели). Каждые 3–4 мес. проводится контроль уровня простатспецифического антигена (ПСА). В случае уменьшения уровня ПСА ниже 2 нг/мл антиандрогены отменяются. Если на фоне максимальной андрогенной блокады отмечается рост ПСА, то решается вопрос о лечении гормонорезистентного рака простаты.

Критерием прогрессирования и установления гормонорезистентности генерализованного рака предстательной железы на фоне проводимой гормонотерапии служит комплексная оценка следующих признаков: усиление или появление болевого синдрома в костях скелета, пораженных метастазами; нарастание анемии; увеличение размеров и объема первичной опухоли предстательной железы; появление лимфостаза нижних конечностей за счет метастатического поражения регионарных лимфоузлов; прогрессирование метастатического процесса в костях и других органах по данным объективных методов исследования; рост уровня ПСА, щелочной фосфатазы.

После установления гормонорезистентности у больных раком предстательной железы с отдаленными метастазами проводят сеансы общей гипертермии с химиотерапией (цисплатин 30 мг/м^2 + доксорубин 30 мг/м^2 с интервалами между курсами 4 недели).

Сеансы общей гипертермии проводятся на специальных установках электромагнитным методом с частотой излучения 13,56 МГц. Процедура проводится в условиях общей анестезии. Температурно-экспозиционный режим — $41,5\text{--}42^\circ \text{C}$ в течение 3–6 ч. Доксорубин вводится внутривенно болюсно на 60-й минуте после выхода на температурно-экспозиционный режим. Цисплатин вводится внутривенно капельно после введения доксорубина и соответствующей прегидратации (солевой раствор 600 мл/м^2). Для усиления противоопухолевого эффекта термохимиотерапии, а также повышения резистентности организма, прежде всего миокарда, к тепловому стрессу, в ходе сеанса больным внутривенно вводится 350–400 г глюкозы без инсулина (уровень глюкозы крови 22–23 ммоль/л) или одновременно большие дозы инсулина (300–600 ЕД) и глюкозы (уровень гликемии при этом поддерживался в пределах 6–12 ммоль/л). Уровень глюкозы крови контролировался непосредственно перед каждой инъекцией инсулина.

Количество курсов термохимиотерапии зависит от динамики опухолевого процесса. Сеансы термохимиотерапии продолжают до полной регрессии либо начала прогрессирования. Суммарная доза доксорубицина не должна превышать 500 мг/м².

Объективными критериями эффективности лечения гормонорезистентного рака простаты служат критерии ВОЗ.

Полная регрессия: метастазы в костях — рекальцификация остеолитических повреждений, исчезновение остеобластических, патологических очагов на сцинтиграммах; метастазы в других органах — исчезновение всех поражений.

Частичная регрессия: метастазы в костях — рекальцификация одного или нескольких остеолитических метастазов, уменьшение плотности остеобластических метастазов, уменьшение на 50% и более очагов гиперфиксации на сцинтиграммах; метастазы в других органах — большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов.

Стабилизация: метастазы в костях — отсутствие изменений во всех метастатических очагах, на сцинтиграммах не появилось новых очагов, а старые не увеличились более чем на 25%; метастазы в других органах — уменьшение менее чем на 50% при отсутствии новых поражений или увеличение не более чем на 25%.

Прогрессирование: метастазы в костях с увеличение существующих или появление новых очагов (определяемое рентгенологически), появление новых очагов гиперфиксации на сцинтиграммах; метастазы в других органах — большее или равное 25% увеличение размеров одной или более опухолей или появление новых поражений.

Биохимические критерии эффективности лечения определяются по динамике уровня ПСА и щелочной фосфатазы. Определение этих показателей в сыворотке крови проводится до начала лечения и перед каждым курсом термохимиотерапии.

Лечение больных распространенным раком предстательной железы с применением системной...

Субъективный эффект оценивается по различным критериям качества жизни, и в первую очередь по динамике болевого синдрома. Для удобства оценки критериев качества жизни пациентов используется адаптированная анкета международного протокола EORTC.

Анкета определения качества жизни у пациентов с метастатическим раком предстательной железы (протокол EORTC 30853)

1.	Нуждаетесь ли вы в помощи при еде, одевании, умывании или пользовании туалетом?
2.	Вынуждены ли вы находиться в кровати или в кресле большую часть дня?
3.	Вынуждены ли вы находиться дома (т.е. не можете выходить из дома) большую часть дня или весь день?
4.	Испытываете ли вы затруднение, если проходите короткое расстояние или при подъеме на один лестничный марш (этаж)?
5.	Испытываете ли вы затруднение во время прогулки пешком или при подъеме на несколько этажей?
6.	Испытываете ли вы какие-нибудь затруднения при наклонах, вставании, стоя?
7.	Уменьшаете ли вы каким-нибудь способом выполнение вашей работы или домашних обязанностей?
8.	Зависит ли ваше состояние от сделанного на работе или от того, что вы делали дома?
<i>(с 1-го по 8-й вопросы ответ должен быть ДА или НЕТ)</i>	
9.	Вы мочитесь намного чаще, чем в норме для вас?
10.	Вам трудно контролировать мочеиспускание (не удерживаете мочу)?
11.	Была ли кровь в моче?
12.	Есть ли боль во время мочеиспускания?
13.	Есть ли боли в других частях тела?
14.	Как много вам надо принимать лекарств, чтобы снять боль?

15.	Вы чувствуете себя слабым?
16.	Вы чувствуете себя физически плохо?
17.	Вы устаете?
18.	Вы нуждаетесь в отдыхе?
19.	У вас есть проблемы при засыпании?
20.	Всегда и везде вы чувствуете себя больным?
21.	Ваше состояние ограничивает ваш интерес к сексу?
22.	Есть ли у вас проблемы с возникновением эрекции?
23.	Ваше состояние мешает вам получать удовлетворение от сексуальных отношений?
24.	Вы чувствуете напряженность?
25.	Вы чувствуете раздраженность?
26.	Вы чувствуете одиночество?
27.	Вы переживаете?
28.	Вы в депрессии?
29.	Ваше состояние мешает вашей семейной и социальной активности?
30.	Ваше лечение мешает вашей семейной и социальной активности (не в финансовом отношении)?
<p><i>(с 9-го по 30-й вопросы ответы должны быть: 1 — НЕТ, 2 — НЕМНОГО, 3 — УМЕРЕННО, 4 — СИЛЬНО)</i></p>	

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Условием проведения сеансов системной магнитотерапии и гипертермии с химиотерапией являются удовлетворительное общее состояние больного (по шкале Карновского не ниже 50%) и возраст не старше 70 лет.

Противопоказаниями к лечению по данным схемам являются: наличие патологических переломов позвоночника; сахарный диабет; ожирение; выраженные нарушения функции легких, сердца (легочно-сердечная недостаточность II–III степени), почек (терминальная стадия хронической почечной недостаточности); нарушение мозгового кровообращения; метастазы в головном мозге; активные формы других сопутствующих заболеваний.

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Каких-либо осложнений магнитотерапии не отмечено. Чувство сонливости непосредственно после сеанса магнитотерапии, которое исчезало через 1–2 ч, отмечали 66,7% больных.

При проведении термохимиотерапии могут иметь место аллергические реакции, гематологические осложнения: анемия, лейкопения, тромбоцитопения. Встречаются также нарушение функции печени, повышение билирубина, АсАТ, АлАТ в сыворотке крови, тошнота, рвота, нарастание мочевины и креатинина, выпадение волос, нарушения сердечного ритма, инфекционные осложнения.

Важными мерами профилактики данных осложнений являются тщательный отбор больных для проведения термохимиотерапии, соблюдение рекомендуемых доз химиопрепаратов и температурного режима процедуры.

При появлении аллергических реакций назначают: а) димедрол 2 мл внутримышечно + преднизолон 60 мг внутримышечно; б) тавегил по 1 таблетке 3 раза в день, после исчезновения аллергических реакций продолжение лечения на фоне тавегила; в) супрастин 2,0 внутримышечно 2–3 раза в день.

При возникновении острой рвоты применяются антагонисты серотонина: а) тропisetрон (навобан) в дозе 5 мг внутривенно за 5–30 мин до введения химиопрепаратов; б) ондансетрон (зофран) в дозе 8 мг внутривенно; в) гранisetрон (китрил) в дозе 3 мг внутривенно за 5 мин до термoxимиотерапии. Названные препараты обеспечивают антиэметический эффект у 70% больных. Метоклопрамид (церукал) может назначаться в дозах 1–3 мг/кг внутривенно за 30 мин до введения химиопрепаратов и через каждые 2 ч после введения. Кроме того, для контроля рвоты могут применяться фенотиазины: хлорпромазин (аминазин); бутирофеноны: галоперидол и дроперидол; кортикостероиды: дексаметазон, метилпреднизолон; бензодиазепины: лоразепам.

Отсроченная рвота обычно выражена слабее, контролируется применением капсул навобана или зофрана в комбинации с кортикостероидами, а также с другими вышеуказанными лекарствами.

Большое значение имеют кардиопатии, возникающие при превышении суммарных доз доксорубина 450–550 мг/м². В последующем они ведут к сердечной недостаточности. Большой риск возникновения миокардиопатии у больных с сердечной недостаточностью и у имевших инфаркт миокарда в анамнезе, а также у тех, кому ранее проводилась лучевая терапия с облучением области сердца. Получил распространение кардиопротектор ICRF-187 или кардиоксан. Вводится в дозе 500–1000 мг/м² в виде инфузии за 30 мин до введения доксорубина. Применение кардиоксана позволяет на 30–40% повысить суммарную дозу антрациклинов. Лечение развившейся сердечной недостаточности осуществляется кардиологами.

Для предупреждения нефротоксичности цисплатина принимают следующие меры: а) обязательное проведение полноценной водной нагрузки: до введения цисплатина — 1,6–2,0 л 0,9% раствора NaCl; после — 0,8 л 0,9% раствора NaCl; б) необходимо проследить, чтобы больной самостоятельно помочился (не менее 100 мл мочи) в процессе водной нагрузки, в противном случае нужно продолжить введение физиологического раствора; в) запланированную дозу цисплатина растворяют только в физиологическом растворе (растворять цисплатин в растворе глюкозы недопустимо!); г) для снижения нефротоксичности возможно применение инфузии препарата в течение 4–6 ч в условиях внутривенной гидратации и назначения маннитола до 30–40 г в сутки; д) до начала проведения каждого курса необходимы анализы крови (мочевина, креатинин, мочевая кислота и клиренс креатинина) и мочи. По возможности следует сделать ренографию для определения функции почек.

При развитии почечной недостаточности назначают обильное питье, дезинтоксикационную терапию: водная нагрузка до 2,5–3 л (5% раствор глюкозы, 0,9%-й раствор NaCl, гемодез 800 мл), лазикс до 60–100 мг или маннитол 40 г, леспенефрил, полин. В тяжелых случаях — гемодиализ.

Для лечения анемий применяют переливания свежей крови, витамины группы В, эритропоэтин, препараты, содержащие железо (ферроплекс, феррокаль, ферамид и др.).

При выраженной лейкопении (число лейкоцитов ниже 3000, а нейтрофилов меньше 1000), если нет повышения температуры, больные наблюдаются врачами. В случае присоединения инфекции (повышение температуры выше 37,5° С, наличие стоматита, гингивита, эзофагита, пневмонии и др.) назначают антибиотики широкого спектра действия (пенициллинового ряда, аминогликозиды, цефалоспорины и противогрибковые препараты), обязательно делают посев крови, мочи и из зева на флору и чувствительность к антибиотикам.

Лечение больных распространенным раком предстательной железы с применением системной...

При тромбоцитопении, если нет признаков кровотечения, петехий и кровоподтеков, пациенты просто наблюдаются. Если у больного возникло кровотечение из носа, половых путей, производят тампонаду и переливают свежую кровь и/или тромбомассу. Назначают гемостатическую терапию: викасол, аминокaproновую кислоту.