

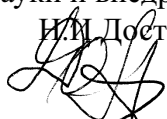
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СОГЛАСОВАНО

Начальник отдела
науки и внедрения

И.И. Доста

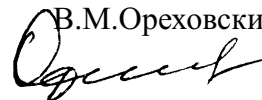


1 июля 1999 г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель
министра здравоохранения

В.М. Ореховский



2 июля 1999 г.

Регистрационный № 34-9903

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ
С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ПРОГНОСТИЧЕСКИМИ ПРИЗНАКАМИ**

Минск 1999

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

Авторы: д-р мед. наук, проф. Е.Е. Вишневская, канд. мед. наук И.А. Косенко

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. Н.Г. Луд, канд. мед. наук, доц. А.А. Стамбровская

Рекомендации посвящены способу комплексного лечения больных местно-распространенным раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом. В основе новой схемы лечения — неоадьювантная внутриартериальная полихимиотерапия на фоне иммунотерапии с последующей сочетанной лучевой терапией по расщепленному курсу и адьювантной внутривенной полихимиотерапией.

В работе представлены материалы по результатам использования комплексного лечения больных местно-распространенным раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом, определены медицинские показания и противопоказания к его применению, отражены необходимые методы исследования, описана предлагаемая схема химиоиммунолучевой терапии.

Методические рекомендации предназначены для врачей-онкогинекологов, радиологов и химиотерапевтов.

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

Ведущим способом лечения больных местно-распространенным (МР) раком шейки матки (РШМ) является сочетанный лучевой. У больных с нарушенными анатомо-топографическими взаимоотношениями органов малого таза он проводится с запланированным перерывом. Клиническая апробация метода доказала возможность значительного расширения контингента больных РШМ, подлежащих сочетанной лучевой терапии (СЛТ) по радикальной программе, что благоприятно сказалось на ее результатах. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что указанный способ обеспечивает 5-летнюю выживаемость 48,9% женщин.

Вместе с тем, изучение неблагоприятных исходов лечения после СЛТ по расщепленному курсу позволило установить, что прогрессирование опухолевого процесса в течение первых 6 месяцев после завершения лечения имеет место у 19,3% больных, местные рецидивы — у 13,2%, отдаленные лимфогенные и органные метастазы — у 17,5%. Контроль за состоянием лечившихся пациенток в сроки до 5 лет показал, что генерализация процесса у 26,3% из них наступает в течение первого года после начала лечения. Короткий период между лечением и прогрессированием опухоли свидетельствует о недостаточной эффективности местно-регионарной лучевой терапии у этих больных вследствие более значительной распространенности опухолевого процесса, чем это установлено к началу лечения. При этом у ряда больных возможно наличие клинически не проявляющихся микрометастазов, находящихся вне зоны специальных воздействий.

Неблагоприятный исход болезни наблюдается у молодых женщин в возрасте до 40 лет с распространением РШМ в пределах III–IV стадий, отличающегося низкой дифференцировкой морфологической структуры.

Изучение причин неудач лучевого лечения и перспектив повышения его эффективности у больных указанного профиля привело к целесообразности использования лекарственной терапии, способной усилить местно-регионарное действие лучевого лечения и оказать разрушительное влияние на микрометастазы, находящиеся за пределами лучевого воздействия. В пользу ее применения свидетельствуют данные литературы о наличии чувствительности к лекарственному воздействию мелких дочерних очагов опухоли в силу их большого потенциала в плане деления. Особенно значимый эффект достигается при использовании неоадьювантной терапии с применением внутриартериального способа введения наиболее активных относительно РШМ препаратов (платины, адриамицина, 5-фторурацила, винкристина) и осуществлении курсов внутривенной адьювантной полихимиотерапии (ПХТ) названными препаратами.

Вместе с тем, лекарственная и лучевая терапия обладают известными иммунодепрессивными свойствами, приводящими к увеличению числа осложнений при их комбинированном применении, что выдвигает задачу защиты здоровых органов и тканей в ходе специальной терапии. Одним из вариантов решения этой задачи является включение в схему лечения иммуномодулятора эпителина. По результатам клинических испытаний этот препарат заметно снижает патологические эффекты лекарственной и лучевой терапии.

Учитывая вышеизложенное, для повышения эффективности лечения больных РШМ с наиболее неблагоприятным прогнозом в НИИ онкологии и медрадиологии им. Н.Н. Александрова разработан способ комплексного лечения, включающий лекарственную (внутриартериальную и системную), лучевую и иммунную

терапию. Апробация этого способа у 50 больных показала его удовлетворительную переносимость и возможность улучшения ближайших результатов на 18,8%, отдаленных — на 14,0% относительно используемой ранее СЛТ по расщепленному курсу. Установлено, что увеличение продолжительности жизни больных достигается за счет снижения числа отдаленных метастазов более чем в 2 раза и удлинения сроков их развития. Проведение нео- и адьювантной ПХТ позволяет увеличить продолжительность жизни больных свыше года наблюдения на 25,4%, свыше 3 лет — на 12,2%, свыше 5 лет — на 6,7% по сравнению с традиционными методами лечения больных РШМ с неблагоприятным прогнозом.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Метод может быть использован у больных с морфологически подтвержденным *раком шейки матки* III стадии с неблагоприятным прогнозом. Показанием к его применению является:

- 1) относительно молодой возраст (до 50 лет);
- 2) предшествующие раку шейки матки роды или искусственное прерывание беременности;
- 3) ошибочно используемая физиотерапия органов малого таза до установления диагноза рака;
- 4) низкая дифференцировка эпидермоидного рака, недифференцированный рак, аденокарцинома;
- 5) маточный вариант неоперабельного рака шейки матки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ

- 1) отсутствие морфологической верификации диагноза;
- 2) первично-множественный рак;
- 3) острые гнойно-воспалительные процессы в тканях и органах малого таза;
- 4) пожилой и преклонный возраст;
- 5) почечная, печеночная, сердечная недостаточность, декомпенсированный тиреотоксикоз, сахарный диабет, панкреатит;
- 6) психические заболевания;
- 7) нарушения гемопоэза (уровень лейкоцитов ниже $3,5 \times 10^9$, гемоглобина ниже 90 г/л).

ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ, ПОДЛЕЖАЩИХ КОМПЛЕКСНОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Клиническое обследование больных до начала лечения направлено на уточнение первичной локализации опухоли, степени распространения опухолевого процесса, а также установление функционального состояния различных органов и систем организма.

Обязательный комплекс диагностических мероприятий:

- 1) осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальная и ректовагинальная пальпация;

- 2) общий анализ крови и мочи;
- 3) биохимический анализ крови, включая определение уровня мочевины, креатинина, билирубина и трансаминаз;
- 4) гисто- и цитологическое исследование;
- 5) цисто- и ректоскопия;
- 6) рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- 7) УЗИ малого таза и органов брюшной полости;
- 8) ЭКГ;
- 9) консультация терапевта.

При необходимости проводятся сканирование печени, ирригоскопия, внутривенная урография, компьютерная томография, скелетография.

После завершения внутриартериальной ПХТ с целью контроля токсических эффектов лечения и определения возможности проведения лучевой терапии выполняют обязательно:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови, включая определение уровня мочевины, креатинина, билирубина и трансаминаз.

В ходе дальнейшего лечения осуществляют контроль показателей периферической крови 1 раз в неделю; остальные исследования проводят по показаниям.

МЕТОДИКА КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Неoadьювантная полихимиотерапия

Лекарственную ПХТ осуществляют через внутренние подвздошные артерии.

Схема 1.

1-е и 2-е сутки. Длительная 48-часовая внутриартериальная инфузия 5-фторурацила в дозе 2 г/м²; его вводят в 3200 мл физиологического раствора.

3-и сутки. Длительная 24-часовая внутриартериальная инфузия цисплатина в дозе 100 мг/м².

Под местной анестезией путем чрескожной пункции бедренной артерии катетер устанавливают в аорте на уровне L3 под контролем рентгенотелевизионного монитора. После введения 50 мл контрастного вещества производят тазовую ангиографию. С учетом анализа тазовых ангиограмм катетеры вводят в правую и левую внутренние подвздошные артерии, желательнее дистальнее отхождения от них верхних ягодичных артерий.

Непосредственно перед началом внутриартериальной инфузии цисплатина в течение 15 минут в вену вводят 20%-ный раствор маннитола из расчета 50 мл/м². Цисплатин в дозе 100 мг/м² вводят в артерии непрерывно в

течение 24 часов в 1200 мл физиологического раствора капельно (медленно). Одновременно в локтевую вену вводят раствор для форсированного диуреза в объеме 5 мл/м². Инфузионный раствор платины готовят каждые 12 часов.

Антиэметическая терапия. Перед началом внутриартериальной инфузии цисплатина в вену вводят 5 мг навобана. Одну ампулу навобана разводят в 100 мл физиологического раствора или 5%-ного раствора глюкозы. При необходимости в последующие второй-третий дни навобан назначают перорально по 5 мг в сутки.

При отсутствии навобана используют зофран по 5 мг через 8 часов; латран — 8—16 мг через 8 часов; реланиум — 10 мг через 4 часа; дроперидол — 5 мг через 12 часов; церукал — 1 мг/кг через 6 часов.

Схему 1 назначают всем больным за исключением тех, которые страдают острыми хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Схема 2. 1-е и 2-е сутки. Длительная 48-часовая внутриартериальная инфузия адриамицина в дозе 90 мг/м²; его вводят в 3200 мл физиологического раствора. Инфузионный раствор адриамицина готовят каждые 12 часов.

Растворы для инфузии	Солевой раствор (мл)	Раствор для форсирования диуреза (мл)
Хлористый натрий 10%	20	50
Хлористый калий 7,5%	20	20
Хлористый кальций 10% (глюконат кальция)	26	26
Сульфат магния 25%	3	3
Маннит 20%	-	100
Глюкоза 5%	931	801
	1000	1000

3-и сутки. Длительная 24-часовая внутриартериальная инфузия цисплатина в дозе 100 мг/м² и сопутствующая антиэметическая терапия осуществляется аналогично таковому в **схеме 1**.

Схему 2 назначают при заболеваниях органов желудочно-кишечного тракта.

Иммунотерапия

Эпиталамин (тималин, тимоген, Т-активин) вводят в мышцу одновременно по 10 мг в сутки в течение 10 дней, начиная с первого дня специального лечения.

Сочетанная лучевая терапия по расщепленному курсу

На первом этапе проводят равномерное дистанционное облучение анатомической зоны роста опухоли на аппаратах Меватрон, РОКУС, АГАТ-С в дозе 2 Гр в сутки; СОД 30 Гр в т. А и т. В.

Через 2–3 недели присоединяют внутрисполостную гамма-терапию на аппарате АГАТ-ВУ в дозе 5 Гр в сутки, 10 Гр в неделю; СОД 30 Гр в т. А. Доза 35 Гр допустима при условии очевидной неизлеченности опухоли в

первичном очаге и отсутствии признаков лучевого пленчатого пилелиита, цистита и ректита. Дистанционное облучение при этом продолжают на параметральные отделы тазовой клетчатки до 50–60 Гр в т. В. СОД за оба этапа лечения составляет 67—75 Гр в т. А и 58—68 Гр в т. В. ВДФ-фактор в т. А соответствует 128 усл. ед.

Адьювантная полихимиотерапия

Адьювантную лекарственную терапию назначают спустя 1 месяц после завершения лучевой. Курс лечения представлен двумя схемами. Промежутки между курсами ПХТ составляют 28 дней. Всего проводят 6–8 курсов лекарственной терапии.

ПХТ прекращают в случае прогрессирования опухолевого процесса на фоне ее проведения.

Схема 1. Внутривенная инфузия 5-фторурацила в дозе 1 г/м² и цисплатина в дозе 100 мг/м². 5-фторурацил вводят в 800 мл физиологического раствора в течение 6 часов. Цисплатин вводят в 800 мл физиологического раствора в течение 2 часов на фоне гипергидратации с форсированным диурезом.

Прегидратация осуществляется введением 1000 мл 5%-ного раствора глюкозы в течение 2 часов. После инфузии цисплатина вводится 100 мл 25%-ного раствора маннитола в течение 1/2 часа и проводится постгидратация 500 мл 5%-ной глюкозы в течение 1 часа.

Антиэметическая терапия. Перед инфузией цисплатина в вену вводят 5 мл навобана (зофран — 8 мг, латран — 8–16 мг, реланиум — 10 мг, дроперидол — 5 мг, церукал — 1 мг/м²).

При необходимости инфузию препаратов повторяют.

Схему 1 назначают всем больным за исключением тех, которые страдают острыми хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Схема 2. Внутривенная инфузия адриамицина (40 мг/м²) и цисплатина (100 мг/м²).

Адриамицин вводят в 400 мл физиологического раствора в течение 6 часов. Цисплатин вводят в 800 мл физиологического раствора в течение 2 часов на фоне гипергидратации с форсированным диурезом.

Пре-, постгидратация и антиэметическая терапия осуществляются так же, как и в **схеме 1**.

Схему 2 назначают при заболеваниях органов желудочно-кишечного тракта.

Сопутствующая терапия

С момента выбора комплексного лечения больная должна получать дезинтоксикационную и общеукрепляющую терапию, включающую с учетом клинической ситуации витаминотерапию, болеутоляющие средства, переливание цельной крови и ее компонентов. Ежедневно должна осуществляться санация шейки матки с использованием дезодорирующих, противовоспалительных и кровоостанавливающих средств типа поликапроновых губок с линкомицином. Во избежание потери чувствительности микрофлоры к антибиотикам и сульфаниламидам и с целью исключения побочных реакций их применение должно быть циклическим и основываться на бактериологическом анализе чувствительности микрофлоры к различным препаратам.

ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Почти большая половина больных РШМ, подвергаемых комплексной терапии, — лица трудоспособного возраста. Поэтому решение проблемы возвращения их к трудовой и общественно полезной деятельности является важной общегосударственной задачей.

Динамическое наблюдение и реабилитационные мероприятия у больных РШМ с неблагоприятным прогнозом после завершения комплексного лечения предусматривают выявление и своевременную коррекцию таких лучевых реакций и осложнений, проявляющихся в ближайшие и отдаленные сроки после облучения и химиотерапии, как климактерический невроз, циститы, ректиты, энтероколиты, некроэпителииты.

Ввиду выключения функции яичников у большинства больных молодого возраста с незавершенной ранее менструальной функцией наступает аменорея. Женщины при этом отмечают потливость, «приливы жара». Степень выраженности этих симптомов более чем у 90% из них небольшая, общее состояние существенно не страдает. Но при выраженных симптомах эффективно назначение легких седативных средств: валерианы, микстуры Кватера или Маркова, капель Зеленина, а также применение седативной, витаминно- или гормонотерапии (нон-овлона, марвелона, омнадрена, климактерина).

В отдаленном периоде лучевая терапия может осложниться поздними повреждениями слизистой влагалища (некроэпителиит), мочевого пузыря (цистит) или прямой кишки (ректит).

Лучевые некроэпителииты влагалища чаще возникают при несоблюдении рекомендаций по гигиеническому режиму, при наличии сопутствующего сахарного диабета, нарушений в системе вен нижних конечностей и таза, атрофии половых органов, опущении влагалищных стенок. Клинически осложнение распознается при появлении гнойных выделений из половой щели, болей во влагалище и ухудшении общего состояния вследствие интоксикации.

Лечение может проводиться амбулаторно, но при тяжелом течении — в стационаре. Рационально назначение спринцеваний 0,1%-м раствором перманганата калия, ванночек с фурацилином. Во влагалище можно вводить тампоны с синтомициновой эмульсией, метациловой или солкосериловой мазью, эктерицидом, маслом шиповника, облепихи. В условиях стационара местное лечение целесообразно дополнять парентеральным введением витаминов, биогенных стимуляторов, анаболических средств, переливанием гемодеза, крови, плазмы.

Поздние лучевые циститы, имеющие место у 5,5—6% женщин, подвергшихся комплексному лечению по поводу РШМ, часто являются следствием сочетания лучевых и химиотерапевтических воздействий и нарушения трофики тканей в малом тазу, а также сахарного диабета, хронической патологии в мочевом пузыре, реже — индивидуальных особенностей анатомо-топографических взаимоотношений его с шейкой матки, повышенной чувствительности к ионизирующему излучению.

Лечение циститов состоит в назначении уросептиков, мочегонных трав, диет-, общеукрепляющей терапии. Местно применяют промывания мочевого пузыря антисептическими растворами и инстилляции синтомициновой

эмульсии, дибунола, витаминизированного рыбьего жира, облепихового масла ежедневно в течение 10–14 дней. Адекватно проведенное лечение предупреждает сморщивание мочевого пузыря или камнеобразование в нем.

Наиболее редкими поздними лучевыми повреждениями после лечения могут быть ректиты, возникающие в 1–3% случаев и проявляющиеся учащенным жидким стулом с примесью слизи, крови, тенезмами. Эффективна антибактериальная, спазмолитическая, общеукрепляющая терапия, витамино-, диетотерапия, рационально местное использование ромашковых микроклизм, а также ректальное введение синтомициновой эмульсии, метациловой мази, масла облепихи, шиповника, свечей со спазмолитиками.

Психотерапевтические мероприятия, проводимые врачом при динамическом наблюдении за женщинами, излеченными от РШМ, способствуют уменьшению их самоизоляции, вселяют веру в возвращение к полноценной жизни в семье и обществе.

Врачебно-трудовая экспертиза должна проводиться строго индивидуально в зависимости от возраста, общесоматического состояния, наличия лучевых реакций и осложнений, характера трудовой деятельности.

Динамическое наблюдение за больной в целях выявления рецидивов или метастазов опухоли осуществляется каждые 2 месяца в течение первого и второго года после лечения, через 3 месяца на протяжении третьего года и каждые 6 месяцев в последующем. В процессе обследования проводят бимануальную пальпацию, выполняют общий анализ мочи и крови, цитологическое исследование мазков из шейки матки и сводов влагалища, а при наличии жалоб на дизурию или желудочно-кишечные расстройства осуществляют УЗИ органов малого таза, ректоцистоскопию. Один раз в 6 месяцев проводят рентгеноскопию грудной клетки. В случае выявления рецидивов или метастазов опухоли больных переводят на индивидуальные схемы лечения.