

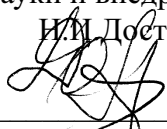
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СОГЛАСОВАНО

Начальник отдела
науки и внедрения

И.И. Доста

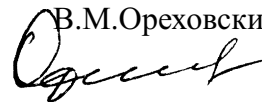


16 февраля 1999 г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель
министра здравоохранения

В.М. Ореховский



18 февраля 1999 г.

Регистрационный № 4-9901

**КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО
РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Минск 1999

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

Авторы: д-р мед. наук, проф. В.Н. Суколинский, д-р мед. наук, проф. Э.А. Жаврид, д-р мед. наук, проф. Г.В. Муравская, канд. мед. наук Н.Л. Суслов, А.А. Лобинский

Рецензент: д-р мед. наук, проф. Н.И. Крутилина

Рекомендации посвящены методике комбинированного лечения больных местно-распространенным (неоперабельным) раком поджелудочной железы. В основе разработанной схемы лечения — применение канцерицидных доз лучевой терапии и высокоэффективной схемы полихимиотерапии под защитой организма антиоксидантным комплексом АК после выполнения паллиативной операции наложения билиодигестивного анастомоза.

Предлагаемый метод лечения апробировался в течение 7 лет. Его непосредственная эффективность оказалась выше, чем при других методах консервативного лечения неоперабельного рака поджелудочной железы. Средняя продолжительность жизни больных с полным эффектом лечения увеличилась в 3,3 раза.

Методические рекомендации предназначены для онкологов, хирургов.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак поджелудочной железы является одним из наиболее прогностически неблагоприятных заболеваний, характеризуется неуклонным ростом заболеваемости в течение последних десятилетий и низкой продолжительностью жизни больных.

Скрытое течение болезни, сложность диагностики на ранних стадиях и дооперационной морфологической верификации диагноза приводят к тому, что к моменту клинических проявлений заболевание в большинстве случаев находится уже в III–IV стадиях, с вовлечением в процесс брюшинной клетчатки и жизненно важных органов. Поэтому радикальное хирургическое лечение выполнимо лишь у 10% больных.

Общепринятое паллиативное лечение в виде, как правило, обходных билиодигестивных анастомозов, направленное на ликвидацию механической желтухи, лишь временно улучшает состояние больных и не оказывает влияния на течение опухолевого процесса. Прогноз лечения при средней продолжительности жизни 4,5–6 мес. остается крайне неблагоприятным и требует разработки и использования дополнительных методов лечения.

Суть предлагаемого метода заключается в проведении неоперабельным больным раком поджелудочной железы комбинированного лечения: паллиативной операции и адьювантной химиолучевой терапии в канцерцидных дозах под защитой здоровых тканей организма антиоксидантным комплексом АК.

Предлагаемый метод комбинированного лечения разработан и апробирован в НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова. Результатом проведения у 40 больных рандомизированных исследований явилось достижение положительного эффекта лечения у 70% из них: 100%-я регрессия опухоли достигнута у 30% больных, регрессия опухоли > 50% — у 16,6%, < 50% — также у 16,6%, стабилизация роста опухоли — у 8,3%. Средняя продолжительность жизни больных увеличилась до 11 мес. по сравнению с контрольной группой, где выполнялись только паллиативные операции и средняя продолжительность жизни была 5,8 мес. Применение антиоксидантного комплекса АК позволило добиться снижения токсичности и улучшить переносимость лечения.

Полученные данные позволяют рекомендовать разработанный способ комбинированного лечения больных местно-распространенным раком поджелудочной железы для внедрения в практику работы онкологических диспансеров республики.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ РАЗРАБОТАННОГО СПОСОБА ЛЕЧЕНИЯ

1. Морфологически подтвержденный рак поджелудочной железы.
2. Распространенность процесса соответствует T3–4N0–1M0 по классификации 1998 г.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ

1. Выраженные нарушения функции сердца (сердечная недостаточность II ст. и более), печени (повышение уровня билирубина крови), почек (повышение уровня мочевины и креатинина крови).

2. Активные формы других сопутствующих заболеваний.
3. Высокая лихорадка различного генеза.
4. Нарушения гемопоэза (уровень лейкоцитов ниже $3,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина ниже 90 г/л.
5. Наличие отдаленных метастазов.
6. Несвоевременный прием больными (менее чем за 24 часа до начала лучевой или химиотерапии) антиоксидантного комплекса АК.

ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕРЕД НАЧАЛОМ ЛЕЧЕНИЯ

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови, включая определение мочевины, креатинина, билирубина, трансаминаз;
- общий анализ мочи;
- ЭКГ;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости.

МЕТОДИКА ЛЕЧЕНИЯ И ПЕРЕЧЕНЬ ПРЕПАРАТОВ

После ликвидации механической желтухи путем паллиативной операции, морфологической верификации диагноза, маркирования опухоли танталовыми скрепками и нормализации состояния больного проводят предлучевую подготовку, включающую центрацию опухоли, расчет дозного распределения, разметку полей облучения. Фиксация в процессе хирургического вмешательства рентгеноконтрастных скобок по периферии опухоли является наиболее точным методом центрирования, позволяющим визуализировать границы опухоли.

Центрация опухоли производится на рентгеновском симуляторе, при помощи которого определяется объем планируемого облучения, подвергаемый исследованию на компьютерном томографе. По данным компьютерных сканов на уровне центра полей облучения выбирается поперечный срез, который изготавливается в натуральную величину с нанесенной зоной облучения, после чего инженером-физиком производится расчет ширины дозных полей и величины углов облучения.

На основании полученных данных врачом-радиологом выбирается наиболее оптимальный вариант облучения и составляется карта медицинских условий облучения с указанием локализации опухоли, ее размеров, разовой и суммарной доз облучения, критических органов, ритма облучения.

При наличии возможностей лучевая терапия планируется и осуществляется конформным методом. При отсутствии возможностей конформного облучения лучевая терапия проводится в статическом режиме на гамма-терапевтических установках «Рокус», «Агат С» с энергией излучения 1,25 МэВ, линейном ускорителе ЛУЭ с

энергией излучения 15–25 МэВ с трех прямоугольных полей (одно переднее и два боковых: правое и левое под углами 90° и 270°). Размеры полей облучения зависят от размеров первичной опухоли и зоны опухолевой инфильтрации соседних структур (забрюшинного пространства, брыжейки поперечно-ободочной кишки, зоны мезентериальных сосудов и др.). Таким образом, в результате лучевому воздействию подвергаются первичная опухоль и опухолевая инфильтрация окружающих тканей, регионарные лимфатические узлы, находящиеся в пределах 1,5–2 см от поверхности поджелудочной железы.

Режим облучения — ежедневный на опухоль и зоны регионарного метастазирования разовой очаговой дозой 7 Гр до суммарной очаговой дозы 35 Гр (ВДФ 113 усл. ед.), что эквивалентно дозе 68 Гр в режиме обычного фракционирования (РОД 2 Гр).

Через 25–30 дней после окончания лучевой терапии проводят первый курс полихимиотерапии по схеме FAP (5-фторурацил 300 мг/м² в 1–5-й дни, доксорубицин 50 мг/м² в 1-й день, цисплатин по 20 мг/м² в 1–5-й дни курса). Схема введения препаратов представлена в таблице.

Последовательность введения	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день
1. Глюкоза 5% 800,0 мл + инсулин 10 ЕД внутривенно капельно	+	+	+	+	+
2. Антиэметик (церукал, новобан и др.) внутрь за 30–60 мин до введения цисплатина	+	+	+	+	+
3. Цисплатин 20 мг/м ² + 0,9% р-р натрия хлорида 400,0 мл внутривенно капельно	+	+	+	+	+
4. Глюкоза 5% 400,0 мл + инсулин 5 ЕД внутривенно капельно	+	+	+	+	+
5. 5-фторурацил 300 мг/м ² + 0,9% р-р натрия хлорида 400–0 мл внутривенно капельно	+	+	+	+	+
6. Доксорубицин 50 мг/м ² + глюкоза 5% 400,0 мл + инсулин 5 ЕД внутривенно капельно	+	–	–	–	–

Цисплатин вводят внутривенно в дозе 20 мг/м² в 400 мл 0,9%-го изотонического раствора натрия хлорида. С целью снижения токсического эффекта цисплатина перед его инфузией осуществляют гидратацию 5%-м раствором глюкозы в объеме 800 мл, а по окончании введения цисплатина дополнительно вводят 400 мл 5%-го раствора глюкозы. Допустима замена 5%-го раствора глюкозы на 0,9%-й изотонический раствор натрия хлорида или солевые растворы.

5-фторурацил и доксорубин вводят последовательно после введения цисплатина в 400 мл 0,9%-го изотонического раствора натрия хлорида или 5%-го раствора глюкозы. Допускается их струйное введение.

С целью снижения побочных явлений от введения цитостатиков за 0,5–1 час до введения цисплатина рекомендуется вводить антиэметики: церукал, новобан, зофран. При отсутствии указанных препаратов целесообразно применение диазепама, метоклопрамида, кортикостероидов.

Всего проводят 6 курсов полихимиотерапии с интервалом 25–30 дней.

Для предупреждения лучевых реакций, постлучевых осложнений и токсических эффектов полихимиотерапии перед каждым курсом лучевой и химиотерапии за 24 часа и далее на протяжении всего курса 1 раз в день принимают антиоксидантный комплекс АК:

- витамин А — 100 000 МЕ;
- витамин Е — 0,6 г;
- витамин С — 2,0 г.

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛЕЧЕНИЯ ПО РАЗРАБОТАННОЙ СХЕМЕ

К возможным осложнениям относят лейкопению, тромбоцитопению, анемию, тошноту, рвоту, лихорадку, алопецию.

С целью своевременного обнаружения токсических проявлений в процессе лечения ежедневно выполняется общий анализ крови. По окончании каждого курса полихимиотерапии выполняется также биохимический анализ крови. Целесообразно выполнение общего и биохимического анализов крови на 3-й день после окончания лечения.

Основным побочным проявлением применяемой схемы полихимиотерапии является миелодепрессия.

Лейкопении, тромбоцитопении, анемии, развившиеся в ходе лечения, требуют коррекции доз химиопрепаратов по общепринятым методикам, а по показаниям — проведения гемостимулирующей терапии.

Тошнота, рвота после введения цисплатина наблюдаются у большинства больных. Применение антиэметиков (церукал и др.) позволяет устранить или уменьшить эти проявления.

Алопеция наблюдается у всех больных после начала проведения курсов полихимиотерапии и не требует каких-либо корригирующих воздействий.