

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**



2 марта 2006 г.

Регистрационный № 89-0905

**ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ ПО СХЕМЕ M-VAC НА ФОНЕ
ВНУТРИПУЗЫРНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ РОНКОЛЕЙКИНОМ
(ИНТЕРЛЕЙКИН-2) ПРИ ИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

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

ВВЕДЕНИЕ

Основным методом лечения инвазивного рака мочевого пузыря является радикальная цистэктомия. Несмотря на значительный объем оперативного вмешательства, в течение 2 лет после хирургического лечения у 50 % больных инвазивным раком мочевого пузыря появляются отдаленные метастазы, а у 25 % — местные рецидивы опухоли в полости малого таза.

Что касается самой радикальной цистэктомии, то наиболее сложная проблема после такой калечащей операции — отведение мочи. После операций уретерокутанеостомии и уретеросигмоанастомоза 50–70 % больных умирают от пиелонефрита; кроме того, эти операции не соответствуют современным требованиям качества жизни, приводя к инвалидизации больных. Несколько изменить ситуацию могли бы операции по созданию искусственного мочевого пузыря из кишечника. Однако количество серьезных осложнений после этих операций, по данным различных авторов, довольно велико. Периоперационная смертность составляет 2,3–26,9 %. Осложнения раннего послеоперационного периода имеют место у 11–70 % больных. Поздние осложнения наблюдаются у 12,0–23,4 % больных, перенесших цистэктомию. Поэтому в настоящее время растет число сторонников органосохраняющего подхода в лечении инвазивного рака мочевого пузыря с использованием химиолучевой терапии.

Исследования по неoadъювантной химиотерапии при инвазивном раке мочевого пузыря показали ее способность приводить к так называемому «снижению стадии опухоли». При этом общий эффект химиотерапии составляет 60–70 % (полная регрессия около 30 %). Такой эффект химиотерапии позволяет у значительной части больных сохранить мочевой пузырь.

Следует подчеркнуть, что сохранение мочевого пузыря не является главной целью в лечении больных инвазивными опухолями. Первая и основная задача лечения - увеличение продолжительности жизни этих пациентов. Вторая — сохранение мочевого пузыря, т.е. обеспечение высокого качества жизни.

5-летняя выживаемость больных с высоко- и умереннодифференцированным переходно-клеточным мышечно-инвазивным раком в стадии T2 после ТУР составляет только 27 %, а местные рецидивы

возникают у 40–78 % больных. Поэтому было предложено, чтобы ТУР использовалась для удаления всех видимых опухолевых образований в стадии T2–T4 с последующим проведением химиолучевой терапии. Такое лечение необходимо для полного уничтожения злокачественной опухоли. Однако эффекта при проведении стандартных схем полихимиотерапии при инвазивном раке мочевого пузыря обычно удается добиться лишь после 3–4 циклов лечения, а это далеко не всегда возможно из-за выраженной токсичности применяемой в таких случаях схемы M-VAC, что отмечается практически всеми исследователями. Поэтому сегодня достаточно остро встает вопрос о повышении эффективности химиотерапии рака мочевого пузыря, что позволит уменьшить число курсов проводимого лечения, а, следовательно, и токсичность.

Основной прогресс в лечении злокачественных опухолей связывается сегодня с иммунотерапией, а одним из наиболее перспективных препаратов в настоящее время является интерлейкин-2 (ИЛ-2). К настоящему времени опыт применения ИЛ-2 исчисляется уже тысячами больных. Несколько ограничивает применение интерлейкина-2 большое количество побочных эффектов, в том числе и угрожающих жизни, которых можно избежать при внутрипузырном применении препарата.

В этой связи проведение полихимиотерапии на фоне внутрипузырной иммунотерапии является весьма актуальным, новым и перспективным направлением в лечении инвазивного рака мочевого пузыря.

1. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Полихимиотерапия по схеме M-VAC на фоне внутрипузырной иммунотерапии ронколейкином (интерлейкин-2) показана больным с инвазивным раком мочевого пузыря без отдаленных и регионарных метастазов cT2a-4aN0M0, стадии II-III.

2. ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, МЕДИЦИНСКИХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ И ИНСТРУМЕНТАРИЯ

- химиопрепараты: метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин;
- ронколейкин (интерлейкин-2);
- растворы для внутривенного капельного введения (5% раствор глюкозы или изотонический раствор хлорида натрия);
- средства поддерживающей терапии: противорвотные препараты, мочегонные (маннитол), колониестимулирующие факторы и др.;
- оборудование для внутривенного капельного введения жидкости;
- уретральные катетеры для внутрипузырного введения лекарственных веществ.

3. ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА С УКАЗАНИЕМ ЭТАПОВ

3.1. Методика проведения полихимиотерапии

В 1-й, 15-й и 22-й дни внутривенно вводится метотрексат в дозе 30 мг/м². Перед введением метотрексата осуществляется внутривенная гипергидратация и ощелачивание: на протяжении 3-х часов внутривенно вводится 5 % раствор глюкозы и 0,9 % раствор хлористого натрия в соотношении 1:1 в объеме 600 мл/м² с добавлением на каждые 400 мл раствора 12 мл 7,5 % раствора хлористого калия и 40 мл 5 % раствора бикарбоната натрия. Метотрексат не вводится до тех пор, пока рН мочи не станет равным 7,0 и выше. Во 2-й, 15-й и 22-й дни внутривенно вводится винбластин в дозе 3 мг/м² в 200 мл изотонического раствора в виде 1-часовой инфузии. Во 2-й день — доксорубицин в дозе 30 мг/м² в 400 мл изотонического раствора хлорида натрия в виде 1,5-часовой инфузии и цисплатин в дозе 70 мг/м² также внутривенно в виде 6-часовой инфузии на изотоническом растворе хлорида натрия. Цисплатин начинают вводить при достижении диуреза 100–150 мл/ч. Для форсирования диуреза используется маннитол (30 г маннитола в 400 мл изотонического раствора хлорида натрия).

3.2. Внутрипузырное введение ронколейкина (интерлейкин-2)

Ронколейкин вводится в мочевого пузыря на 20 мл физиологического раствора в дозе 1 млн ЕД два раза в сутки. Время экспозиции после каждого введения — 3 ч. Второе введение производят через 3 ч после первого. Таким

образом, общее время экспозиции ронколейкина — 6 ч. Количество инстилляций на курс одному больному составляет 10. Введение препарата проводится 5 дней подряд (с 8-го по 12-й день курса полихимиотерапии).

Курсы полихимиотерапии проводятся с интервалом 4 недели до достижения эффекта, позволяющего выполнить радикальную органосохраняющую операцию. При отсутствии эффекта выполняется радикальная цистэктомия.

4. ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

При проведении химиотерапии возможны следующие побочные реакции: тошнота, рвота, лейкопения, тромбоцитопения, алоpecia. Могут наблюдаться почечная и печеночная недостаточность, парез кишечника, нарушение сердечного ритма, стоматит, лихорадка, ото- и нейротоксичность. Проведение химиотерапии прекращается в случае развития токсических реакций выше II степени (кроме рвоты, алопeции и лихорадки). При развитии побочных реакций проводится соответствующая терапия в стационаре, при необходимости с переводом больного в реанимационное отделение. В случае развития гепато- и нефротоксичности редукция дозы химиопрепаратов производится по общим правилам.

В случае индивидуальной непереносимости ронколейкина (невозможность удержать препарат в мочевом пузыре сразу после его введения) больному проводится стандартная полихимиотерапия по схеме M-VAC и лечение развившегося цистита антибактериальными препаратами.

5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- общее состояние больного по шкале Карновского ниже 50 %;
- распространение опухоли на уретру ниже семенного бугорка и на соседние органы (кроме простаты);
- наличие отдаленных и регионарных метастазов;
- срочные показания к цистэктомии (кровотечение, выраженная дизурия с частотой мочеиспускания более 15 раз в сутки, значительное снижение емкости мочевого пузыря — менее 120 мл);
- сахарный диабет и ожирение выше II степени;

- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения;
- выраженные нарушения функции легких, сердца (легочно-сердечная недостаточность II–III), почек (ХПН терминальная стадия), печени;
- нарушение мозгового кровообращения, а также посттравматический синдром, сопровождающийся органической неврологической симптоматикой;
- активная форма туберкулеза;
- кахексия.