

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СОГЛАСОВАНО

Начальник отдела
науки и внедрения

Н.И. Доста

16 февраля 1999 г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель
министра здравоохранения

В.М. Ореховский

18 февраля 1999 г.

Регистрационный № 20-9802

**НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ
С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ
РАКА ГОРТАНИ Т3-4N0-3M0**

Минск 1999

Учреждение-разработчик:

НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

Авторы: д-р мед. наук И.В. Залуцкий, д-р мед. наук,
проф. Э. А. Жаврид, д-р мед. наук А.В. Ваккер, М.В. Алексеева

Рецензент: д-р мед. наук, проф. В.П. Ситников

Лечение больных местно-распространенными формами рака гортани является одной из актуальных проблем современной онкологии. Разработка органосохраняющих методов — приоритетное направление исследований. В методических рекомендациях обобщен двухлетний опыт лечения больных местно-распространенными формами рака гортани с применением новой схемы неoadьювантной полихимиотерапии, включающей цисплатин, 5-фторурацил, навельбин. Методические рекомендации предназначены для онкологов.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения рака гортани стоит исключительно остро. Число больных с данной патологией с каждым годом увеличивается (по данным Канцер-регистра: 1991 г. — 5,7 на 100 000 населения, 1995 г. — 6,0). Лечение этого заболевания до настоящего времени представляет ряд трудностей. Чаще всего они обусловлены поздним обращением пациентов за помощью. И это несмотря на то, что рак гортани относится к опухолям визуальной локализации. Существуют два основных метода лечения рака гортани—хирургический и лучевой. Лечение ранних стадий достаточно хорошо изучено. При I-II стадиях эффективность лучевого и хирургического методов практически одинакова, тогда как лечение распространенных форм рака гортани представляет значительные трудности. Наиболее традиционным является комбинированное лечение. Однако результаты такого лечения пока нельзя считать удовлетворительными. Это связано с калечащим, инвалидизирующим характером оперативного вмешательства. В настоящее время уже недостаточно вылечить больного, сделав его инвалидом. Необходимо оставить человека трудоспособным, социально полезным. В связи с тем, что понятие «повышение эффективности лечения» в значительной степени предполагает и улучшение качества жизни больного, поиск средств и методов, позволяющих провести органосохраняющее лечение, имеет важное значение.

В последнее десятилетие во всем мире интенсивно разрабатываются органосохраняющие методы терапии этой категории больных, при этом в предлагаемых программах ведущее место занимает химиотерапия. Поиск идет по разным направлениям: изменение, оптимизация режима введения препаратов, использование новых противоопухолевых лекарственных средств. Одним из таких препаратов является навельбин, эффект которого зарегистрирован при лечении немелкоклеточного рака легкого и рака молочной железы. Однако особенности механизма действия навельбина позволяют предположить положительный результат и при лечении опухолей других локализаций, в частности рака головы и шеи.

Результатом исследований, проведенных с этой целью в НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, стал предлагаемый способ неoadьювантной полихимиотерапии (ПХТ) больных распространенными формами рака гортани T3–4N0–3M0. Применение трех идентичных курсов ПХТ с включением навельбина позволило значительно повысить эффективность лечения распространенного рака гортани. По окончании ПХТ всем пациентам проводилось лучевое или комбинированное лечение. Вопрос о дальнейшей тактике лечения в каждом случае решался индивидуально.

В методических рекомендациях обобщен 2-летний опыт НИИ ОМР по применению схемы неoadьювантной ПХТ с навельбином у 41 больного (все мужчины) распространенными формами рака гортани T3–4N0–3M0 (гистологическая структура—плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки). Эффект, представляющий собой сумму частичных и полных регрессий, был достигнут у 37 (90%) больных. Эффективность и токсичность предложенной схемы оценивались непосредственно по ходу лечения согласно рекомендациям ВОЗ.

Таким образом, разработанная методика неoadьювантной ПХТ распространенного рака гортани представляется высокоэффективной и пригодной для практического использования в онкологических диспансерах республики.

ПОКАЗАНИЯ

Рак гортани T3–4N0–3M0.

Рак гортани с распространением на гортаноглотку или мягкие ткани шеи T3–4N0–3M0.

УСЛОВИЯ

1. Полихимиотерапия — первый этап в лечении больного.
2. Наличие верификации.
3. Полное обследование больного.
4. Отсутствие общих противопоказаний.
5. Катетеризация одной из центральных вен (подключичной или бедренной).

СХЕМА ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНОГО ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ

В период до начала лечения тщательно исследуются структура и функция жизненно важных органов и систем. Это производится с целью выявления пациентов, для которых химиотерапия непереносима, а также с целью коррекции доз химиопрепаратов.

- Общий анализ крови (развернутый).
- Общий анализ мочи.
- Анализ мочи по Нечипоренко.
- Биохимический анализ крови, включающий АлТ, АсТ, ЩФ.
- Проба Реберга. Исследование проводится перед каждым курсом ПХТ.
- Сахар крови, ПТИ.
- Рентгенография органов грудной клетки.
- ЭКГ.
- ЭхоКГ (сократительная функция, фракция выброса). Исследование проводится перед каждым курсом ПХТ.
- УЗИ органов брюшной полости и шеи.
- КТ шеи по показаниям.
- ФЭГДС по показаниям.

Все показатели должны быть в пределах нормальных значений.

СХЕМА ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Полный курс ПХТ состоит из трех идентичных блоков с двухнедельными перерывами между ними. Каждый блок включает:

1-й день: цисплатин в дозе 100 мг/м² в 1500–2000 мл инфузионного раствора на фоне гипергидратации (пред-, постгидратация) и форсированного диуреза. Пред(пост)гидратация проводится 2000 мл любого инфузионного раствора в течение 2–3 часов. Форсированный диурез обеспечивается введением маннита в объеме 200 мл до или сразу после инфузии цисплатина.

2–6-е сутки: 5-ФУ в дозе 1000 мг/м²/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии. Препарат разводится из расчета 250 мг 5-ФУ на 400 мл инфузионного раствора.

2-й и 8-й дни: навельбин в дозе 25 мг/м². Препарат разводится в 100 мл физиологического раствора и вводится быстро в течение 10–15 мин, после чего вена «промывается» 100–200 мл физиологического раствора.

КОРРЕКЦИЯ ДОЗ ХИМИОПРЕПАРАТОВ

1. Доза всех химиопрепаратов снижается на 50%, если возраст пациента превышает 70 лет.
2. Доза цисплатина снижается на 25%, если при проведении пробы Реберга показатель клубочковой фильтрации менее 70 мл/мин.
3. Доза 5-ФУ снижается на 25%, если при исследовании функции сердца (ЭхоКГ) показатель фракции выброса менее 50%.
4. В случае уменьшения показателей тромбоцитов и лейкоцитов в общем анализе крови коррекция доз химиопрепаратов происходит по общепринятым принципам.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

С целью своевременного выявления и коррекции осложнений лечения проводится динамический контроль функционального состояния организма. Для этого выполняются следующие исследования:

- Общий анализ крови во 2-й, 5-й, 8-й дни во время проведения ПХТ, а также в 3-й, 5-й, 7-й дни после ее окончания.
- Общий анализ мочи в те же сроки.
- Биохимический анализ крови, включая АлТ, АсТ, ЩФ во 2-й и 8-й дни во время проведения ПХТ, а также в 5-й день после ее окончания.
- ЭКГ в те же сроки.

По показаниям все вышеперечисленные тесты могут проводиться ежедневно.

Осмотр зоны опухоли и регионарного метастазирования целесообразно проводить не ранее чем через 1 неделю после окончания каждого курса ПХТ, так как именно в эти сроки становится заметным эффект лечения.

ПОКАЗАНИЯ К ПРЕКРАЩЕНИЮ ЛЕЧЕНИЯ

1. Прогрессирование опухолевого процесса.
2. Резкое нарушение функции жизненно важных органов, развившееся на фоне лечения.

№	Осложнения	Коррекция	Примечания
1.	Тошнота, рвота	<p>1. Латран 4,0 внутривенно 3 раза в день.</p> <p>2. Навобан 5,0 внутривенно однократно, непосредственно перед введением цисплатина. В последующие дни по 1 таблетке в день в течение 3–5 дней.</p> <p>3. Метоклопрамид из расчета 2–3 мг/кг внутривенно в 3 приема в сочетании с дексаметазоном 20–25 мг. Последний вводится внутривенно непосредственно перед введением цисплатина 1 раз в день. В последующие дни — церукал по 2 таблетки 3–4 раза в день.</p>	Проводится одна из предложенных схем
2.	Лейко- и/или тромбоцитопения III–IV степени	<p>1. Переливание тромбомассы, плазмы, белковых препаратов.</p> <p>2. Гематогормоны: лейкомакс, нейпоген, граноцид по общепринятым схемам.</p> <p>3. Преднизолон 100 мг внутримышечно 3 раза в день.</p> <p>4. Антибактериальная терапия: при Iei. 1,5–2,0 вводится 1 антибиотик внутримышечно; при Iei. 1,0–1,5 вводятся 2 антибиотика внутримышечно; при Iei. менее 1,0 вводятся 2 антибиотика, один из которых вводится внутривенно (при Iei. менее 0,5 оба антибиотика вводятся внутривенно).</p> <p>5. Инфузионная терапия в объеме 1500–2000 мл с форсированным диурезом.</p> <p>6. Энтеросорбент.</p>	Приведена полная схема комплексной терапии

ОСЛОЖНЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

В таблице приведены осложнения, требующие применения для их коррекции специальных лекарственных средств.

ЛЕЧЕНИЕ НЕ ПРОВОДИТСЯ ПРИ

1. Отсутствии верификации.
2. Распространенности опухолевого процесса, соответствующей T1–2.
3. Наличии отдаленных метастазов.
4. Резком нарушении структуры и функции жизненно важных органов.
5. Предварительно проведенной лучевой терапии на зону первичного очага и регионарного метастазирования.