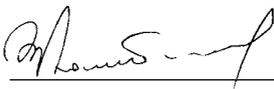


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра здравоохранения



В.В. Колбанов

7 июля 2004 г.

Регистрационный № 187–1203

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ
ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ, ИМЕЮЩИХ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ
ПРОГНОЗ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ВЫСОКОДОЗНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ
И ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК КРОВИ**

Инструкция по применению

Учреждения-разработчики: НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Республиканский центр трансплантации костного мозга

Авторы: д-р мед. наук, проф. Л.А. Путырский, д-р мед. наук, проф. Э.А. Жаврид, д-р мед. наук, проф. А.Л. Усс, канд. мед. наук В.А. Змачинский, И.И. Кудрук, А.В. Василевский

ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения экономически развитых стран мира рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место. В США абсолютное число впервые выявленных инвазивных форм РМЖ в 2001 г. составило 192 200 (31% всех инвазивных злокачественных новообразований, диагностированных у женщин этой страны в 2001 г.).

В Республике Беларусь интенсивный показатель заболеваемости РМЖ в 2001 г. составил 53,8 на 100 тыс. женского населения, а стандартизированный показатель (СП-World) — 36,0 на 100 тыс., что в абсолютных числах составляет 2 852 новых случая.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике РМЖ, около 40% заболевших выявляются в распространенной и запущенных стадиях процесса. Помимо этого, как подчеркнул С.А. Холдин, «ни в одном органе злокачественные опухоли не склонны к такой сравнительно ранней и скрытой диссеминации, как в молочной железе, и ни при одном другом раке перспективность лечения не связана с таким большим количеством факторов». Поэтому выявление у больной РМЖ даже небольшой опухоли не исключает наличия у нее субклинических отдаленных метастазов, которые не позволят достичь длительного свободного от болезни периода при использовании только операции и лучевой терапии. Операция и лучевая терапия относятся к местно-регионарному воздействию, которое основано на представлении W. Halsted о преимущественно лимфогенном распространении заболевания.

Современная биологическая концепция рассматривает РМЖ как системный процесс, при котором местный рост и генерализация опухоли происходят практически одновременно. Более чем у половины больных РМЖ с самого начала имеет место агрессивное течение заболевания, при котором опухоли размером до 1 см могут сопровождаться обширным метастазированием.

Внедрение в последние десятилетия в онкологическую практику значительного количества новых цитостатиков и гормональных препаратов позволило добиться улучшения непосредственных результатов лечения больных РМЖ. В то же время при прогностически неблагоприятных формах этого заболевания долговременная выживаемость увеличилась незначительно или практически не изменилась.

Одним из направлений, позволяющих надеяться на улучшение результатов лечения прогностически неблагоприятных форм РМЖ, является интенсификация химиотерапии. В то же время увеличение доз цитостатиков сверх определенной границы становится опасным из-за развития токсического повреждения нормальных органов и тканей. Наиболее частым и опасным видом токсичности является миелодепрессия — повреждение костного мозга. Наиболее эффективным способом борьбы с миелодепрессией, позволяющим вводить многократно увеличенные дозы химиопрепаратов, является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), способных восстановить нормальное кроветворение. При этом клетки-предшественники гемопоэза, взятые заранее у самого больного или донора, вводятся уже после окончания высокодозной полихимиотерапии (ВПХТ) и остаются неповрежденными.

В связи с этим нами разработан способ лечения больных операбельным РМЖ с неблагоприятным прогнозом, предполагающий использование ВПХТ как одного из компонентов. Разработанная методика позволяет увеличить безрецидивный период и продолжительность жизни больных с II–III стадиями РМЖ, имеющих неблагоприятный прогноз.

Эффективность разработанной методики позволяет рекомендовать ее для широкого применения в клинической практике.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Гистологически верифицированный рак молочной железы;
- метастатическое поражение 10 и более подмышечных лимфатических узлов I–III уровней;
- отсутствие отдаленных метастазов, выявляемых клинически или инструментальными методами исследования;
- возраст больных до 55 лет;
- статус по шкале Карновского $\geq 80\%$;
- отсутствие противопоказаний.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ);
- адриамицин (доксорубицин);

- циклофосфамид;
- 5-фторурацил;
- митоксантрон;
- мелфалан;
- кармустин;
- цисплатин;
- ципрофлоксацин;
- амфотерицин;
- неомицин;
- сульфометаксозол с триметопримом;
- пентамидин;
- ацикловир;
- гепарин.

Перечень необходимых клинико-лабораторных исследований

- Стоматологический осмотр с санацией полости рта;
- осмотр гинекологом;
- осмотр терапевтом;
- осмотр анестезиологом;
- осмотр химиотерапевтом;
- ЭКГ;
- маммография;
- УЗИ сердца с определением фракции выброса;
- рентгенография легких;
- остеосцинтиграфия;
- УЗИ органов брюшной полости;
- фиброгастродуоденоскопия;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- проба по Зимницкому;
- биохимический анализ крови (общий белок, билирубин, АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины, глюкоза);
- определение группы крови и резус-фактора;
- реакция Вассермана;
- иммуноферментный анализ на ВИЧ;
- определение гормональных рецепторов (эстрогенов и прогестеронов) в опухоли;

- анализ кала на яйца гельминтов;
- протромбиновый индекс;
- билатеральная трепанобиопсия подвздошных костей с микроскопическим исследованием биоптата;
- определение маркеров гепатита В, С, дельта;
- проведение бактериологических исследований;
- мониторинг гемостаза;
- количественная оценка клеток-предшественников гемопоэза в трансплантате иммунофлуоресцентными (CD34+) методами;
- мониторинг нормальной, условно-патогенной и патогенной микрофлоры на этапах проведения ВПХТ и ТГСК.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

На первом этапе больным проводится курс предоперационной лучевой терапии с включением в объем облучения всей молочной железы и зон регионарного метастазирования в режиме среднего фракционирования дозы ежедневно в течение 5 дней или 2–3 курса неoadьювантной ПХТ с последующей предоперационной лучевой терапией по вышеуказанной схеме.

Молочную железу и зоны регионарного метастазирования (надподключично-подмышечное фигурное поле, парастернальное поле) облучают с разовой очаговой дозой (РОД) 4 Гр, суммарной очаговой дозой (СОД) 20 Гр, что эквивалентно дозе 30 Гр в режиме традиционного фракционирования. Одновременно на зоны клинически определяемого поражения (первичный опухолевый очаг) дополнительно ежедневно подводится доза 2 Гр. Таким образом, в указанной области РОД составляет 6 Гр, СОД — 30 Гр, что эквивалентно дозе 54 Гр в режиме обычного фракционирования.

У некоторых больных лечение может начинаться с оперативного вмешательства, а курс лучевой терапии проводится в послеоперационном периоде в режиме обычного фракционирования, т.е. РОД = 2 Гр, СОД = 50 Гр.

Хирургическое вмешательство осуществляется не позднее 3 суток после предоперационного облучения. Объем операции устанавливается индивидуально. Выполняются следующие виды операций (в зависимости от распространенности опухолевого про-

цесса): модифицированная радикальная мастэктомия по Маддену, мастэктомия по Пейти, мастэктомия по Холстеду, радикальная резекция молочной железы. Во всех случаях удаляются регионарные лимфатические узлы трех уровней.

После получения результата планового морфологического исследования, в котором указывается на наличие у больной 10 и более метастатических подмышечных лимфатических узлов, дальнейшее лечение проводится по следующей схеме. На 14-й день после операции больные получают курс ПХТ FEC (5-FU 600 мг/м² 1-й день, эпирубицин 60 мг/м² 1-й день, циклофосамид 600 мг/м² 1-й день). С 15-го дня начинается курс послеоперационной лучевой терапии в режиме классического фракционирования дозы РОД 2 Гр, СОД 20 Гр. Поля облучения: над- и подключичное, подмышечное, парастернальное, послеоперационный рубец (последнее только при T4b). Второй курс ПХТ FEC аналогичный первому проводится на 35-й день после операции (интервал между курсами — 21 день).

Дальнейшее лечение осуществляется в Республиканском центре трансплантации костного мозга или стационаре, обладающем возможностями проведения ВПХТ и аутотрансплантации костного мозга.

Через 3–4 недели после 2-го курса ПХТ проводится 3-й курс ПХТ по схеме FEC (5-FU 600 мг/м² 1-й день, эпирубицин 60 мг/м² 1-й день, циклофосамид 1200 мг/м² 1-й день).

Забор стволовых клеток периферической крови производится методом лейкоцитозфераза. Со 2-го дня после окончания 3-го курса ПХТ назначается Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг ежедневно. В день афереза он должен вводиться не ранее чем за 2 ч до начала процедуры. Аферез должен проводиться после начала экспоненциального повышения уровня лейкоцитов и CD34+ клеток в периферической крови, т.е. после прохождения «точки максимального падения» их уровня. У большинства пациенток забор наиболее эффективен между 8–14-м днями. Процедуру забора стволовых клеток периферической крови выполняют на сепараторе клеток крови. Собранная клеточная взвесь хранится в жидком азоте.

Трансплантация одних стволовых клеток периферической крови выполняется, если количество CD34+ клеток после разморажи-

вания не меньше $2,0 \times E^6$ /кг массы тела реципиента. В противном случае необходимо производить и аутологичную трансплантацию костного мозга.

Перед проведением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови больным проводят ВПХТ, так называемый протокол кондиционирования. Используются 2 режима кондиционирования: 1) митоксантрон в дозе 45 мг/м² на 6-й день перед трансплантацией болюсно, циклофосфамид 60 мг/кг в день в виде одночасовой инфузии в 5-й и 4-й дни перед трансплантацией, мелфалан 140 мг/м² во 2-й день перед трансплантацией в виде одночасовой инфузии; 2) кармустин 450 мг/м² на 3-й день перед трансплантацией, циклофосфамид 1 875 мг/м² в день в виде одночасовой инфузии на 6-й, 5-й и 4-й дни перед трансплантацией, цисплатин 55 мг/м² в 6-й, 5-й и 4-й дни в виде 24-часовых инфузий.

После выполнения ВПХТ производится реинфузия заготовленных ранее стволовых клеток периферической крови (день 0). Трансплантацию проводят в виде быстрой инфузии через центральный венозный катетер.

В связи с необходимостью массивных трансфузий за 1–7 дней до начала режима кондиционирования выполняют имплантацию центрального двухлинейного правопредсердного катетера 60037 в условиях рентгенооперационной под контролем электронно-оптического преобразователя.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

- Тошнота;
- рвота;
- нейтропения;
- кардиотоксичность;
- алопеция;
- мукозиты;
- флебиты;
- нейропатии;
- аллергические реакции;
- циститы;
- инфекционные осложнения.

Степень выраженности токсических реакций оценивается согласно критериям ВОЗ.

Профилактика осложнений

Профилактика геморрагического цистита является необходимым условием применения высоких доз циклофосфана.

Для этого проводится форсированный диурез. После начала введения циклофосфана в течение 22 ч осуществляют инфузию раствора следующего состава: NaCl 0,9% 400 мл + KCl 8 ммоль + NaHCO₃ 20 ммоль, чередуя физиологический раствор с раствором глюкозы. Общий объем инфузии в сутки составил 3 л/м².

Инфекционные осложнения после трансплантации костного мозга или периферических стволовых клеток крови являются основной причиной смерти больных в раннем посттрансплантационном периоде.

Для профилактики инфекционных осложнений используют таблетированные формы следующих препаратов: ципрофлоксацин 500 мг/сут, амфотерицин В 400 мг/сут, неомицин 325 000 МЕ/сут, сульфаметоксазол с триметопримом (5:1) 1 920 мг через день внутрь или ингаляция пентамидина 300 мг/сут в дни -11, -10, -9, +21 и далее ежемесячно в течение полугода. Ацикловир применяют в дозе 15 мг/кг/сут внутривенно с дня -1 до +21, позднее переходят на пероральный прием в дозе 600 мг/сут в 3 приема.

Наблюдение за пролеченными больными

После завершения специального лечения контрольные осмотры выполняются в сроки, установленные для онкологических больных. В указанное время больная осматривается онкологом, гинекологом, выполняется общий анализ крови, УЗИ органов брюшной полости, не реже одного раза в год рентгенологическое исследование органов грудной полости, при необходимости остеосцинтиграфия, консультация невропатолога, офтальмолога, компьютерная томография головного мозга, биохимическое исследование крови, исследование крови на наличие опухолевых маркеров СА 15-3, СА 19-9.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ

– Наличие отдаленных метастазов опухоли, выявленных клиническими и инструментально-лабораторными методами исследования;

- нарушение функции печени (повышение более чем в 2 раза уровня АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы, билирубина);
- нарушение функции почек (снижение уровня клиренса креатинина более чем в 1,25 раза);
- сердечно-сосудистая недостаточность II ст. и выше;
- перенесенный инфаркт миокарда;
- активная форма туберкулеза легких или других органов;
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- психические заболевания;
- беременность и лактация;
- лихорадка, не купируемая антибактериальной терапией;
- сахарный диабет;
- наличие в анамнезе любого другого злокачественного новообразования;
- ВИЧ-инфекция.