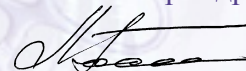


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

Разрешено Минздравом Республики
Беларусь для практического использования

И.о. министра здравоохранения



Л.А. Постоляко

16 июля 2002 г.
Регистрационный № 23-0102

**ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ В ПРЕМЕНОПАУЗЕ**

№№ охранных документов: 19980321, 19990312

(инструкция по применению)

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

Авторы: д-р мед. наук, проф., чл.-кор. БАМН Л.А. Путырский,
д-р мед. наук, проф. Э.А. Жаврид, канд. мед. наук Н.Н. Антоненкова

Перейти к оглавлению

ОГЛАВЛЕНИЕ

Показания к применению	4
Перечень необходимых лекарственных препаратов	4
Технология использования метода	5
Лечение больных метастатическим РМЖ с высокой степенью гормональной чувствительности опухоли	6
Лечение больных метастатическим РМЖ со средней степенью гормональной чувствительности опухоли	9
Лечение больных метастатическим РМЖ с низкой степенью гормональной чувствительности опухоли	9
Методика проведения ПХТ	11
Перечень возможных осложнений	13
Противопоказания к применению	13

За последние годы рак молочной железы (РМЖ) вышел на первое место среди злокачественных опухолей у женщин и является одним из самых серьезных онкологических заболеваний.

У значительной части больных после ранее проведенного комбинированного и комплексного лечения развиваются отдаленные метастазы, т.е. наступает опухолевая генерализация.

Установлено, что средняя продолжительность жизни пациенток с момента выявления метастазов варьируется от 2 до 3,5 лет; 25–35% больных живут более 5 лет и только 10% — свыше 10 лет. Некоторые больные живут достаточно долго даже после неадекватно выполненного лечения, в то время как у других при условии проведения самой современной терапии продолжительность жизни после выявления метастазов невелика. Этот факт объясняется гормонально зависимым характером заболевания, что подтверждают многочисленные экспериментальные и клинические исследования. Доказано, что важнейшим фактором роста и развития заболевания являются эстрогены. Установлено, что концентрации эстрогенов в опухоли значительно превышают таковые в ткани молочной железы, и это является свидетельством критической роли этих гормонов в стимуляции пролиферации злокачественной опухоли.

Наиболее сложным для практического здравоохранения является выбор правильной тактики лечения больных метастатическим РМЖ. К этой категории относятся пациентки, у которых к моменту обращения к врачу уже имеются отдаленные метастазы, а также больные с метастазами и рецидивами, развившимися в различные сроки после ранее проведенного комбинированного и комплексного лечения.

Методологические подходы к лечению метастатического РМЖ должны основываться на принципах системных воздействий гормоно-, химиотерапии, которые по показаниям могут быть дополнены хирургическим и лучевым методами лечения.

В связи с этим нами разработан способ лечения больных метастатическим РМЖ в пременопаузе, предполагающий использование химиогормональных воздействий. Разработанная методика экономически высокоэффективна, так как позволяет больным с высокой гормональной чувствительностью опухоли отсрочить на значительное время назначение дорогостоящих химиопрепаратов, тем самым сохранив им хорошее качество жизни и трудоспособность, а больным, у которых опухоли нечувствительны к гормонотерапии, — не назначать дорогостоящие гормональные препараты вообще.

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Гистологически или цитологически подтвержденный рак молочной железы.
2. Объективные данные наличия метастазов, прогрессирующий или локально распространенный рак, который считается первично-неоперабельным.
3. По меньшей мере одно измеряемое метастатическое поражение.
4. Отсутствие угрожающей жизни метастатической или висцеральной болезни; допускаются метастазы в легких, если респираторная функция не подвержена риску в результате болезни.
5. Статус Карновского не ниже 70%.
6. Отсутствие выраженного нарушения функции почек.
7. Состояние функции печени: содержание билирубина не более чем в 1,5 раза выше предела нормы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы не более чем в 2,5 раза выше нормального уровня (не более чем в 5 раз выше нормы при метастазах в печени).
8. Отсутствие признаков вирусного гепатита В или С.
9. Отсутствие СПИДа.
10. Отсутствие признаков тяжелого системного заболевания.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Тамоксифен;
- анастрозол (аримидекс);
- экземестан (аромазин);
- медроксипрогестерона ацетат (провера);
- доксорубин;
- циклофосфамид;
- 5-фторурацил;
- винорельбин (навельбин);
- метотрексат;
- паклитаксел (таксол);

- доцетаксел (таксотер);
- клодронат (бонефос);
- памидронат (аредия);
- капецитабин (кселода).

ТЕХНОЛОГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Больным метастатическим РМЖ с сохраненной функцией яичников до начала всех видов лечебных воздействий с целью определения гормональной чувствительности опухоли в первые 4 дня менструального цикла выполняют фармакологическую кастрацию (гозерелин (золадекс) 3,6 мг подкожно либо диферелин (декапептил) 3,75 мг подкожно).

Через 28 дней оценивают реакцию опухоли или метастазов на фармакологическую кастрацию. В зависимости от вида лечебного эффекта определяются варианты гормональной чувствительности опухоли (см. табл.).

Всем больным с высокой и средней степенью гормональной чувствительности опухоли после фармакологической кастрации необходимо выполнять двустороннюю овариэктомию.

Варианты гормональной чувствительности опухоли в зависимости от вида лечебного эффекта

Вид лечебного эффекта от фармакологической и/или хирургической кастрации	Степень гормональной чувствительности опухоли
Полная регрессия	Высокая
Частичная регрессия	Высокая
Стабилизация	Средняя
Сочетанный вариант ответа	Средняя
Прогрессирование	Низкая

Лечение больных метастатическим раком молочной железы в пременопаузе

Для того чтобы определить, какому виду лечения отдать предпочтение после выполнения овариэктомии, нами проведено проспективное рандомизированное исследование, в результате которого установлена целесообразность проведения в первую очередь последовательных схем гормонотерапии больным метастатическим РМЖ с высокой гормональной чувствительностью опухоли.

Лечение больных метастатическим РМЖ с высокой степенью гормональной чувствительности опухоли

Данной категории больных целесообразно проводить после овариэктомии последовательные схемы гормонотерапии; после окончания эффекта от последней линии эндокринотерапии следует назначить курсы полихимиотерапии (ПХТ) по схеме САФ и продолжать до максимальной дозы доксорубина, затем возможно проведение ПХТ по схемам навельбин и 5-FU либо паклитаксел, доцетаксел.

В качестве первой линии гормонотерапии используется тамоксифен в дозе 20 мг/сут.

Результаты рандомизированных исследований дали основание заключить, что стандартная доза — 20 мг/сут — не уступает по эффективности более высоким. Поэтому в настоящее время считается доказанным, что назначение больным более высоких доз (в том числе 30–40 мг/сут) нецелесообразно (Моисеенко В.М., Семглазов В.Ф., Тюляндин С.А., 1997).

Из побочных эффектов тамоксифена наиболее значимы ретинопатия и тромбозы. Как известно, эти побочные реакции проявляются при очень длительном назначении препарата.

После окончания эффекта от антиэстрогенотерапии необходимо назначение второй линии гормонотерапии. С этой целью используются препараты группы ингибиторов ароматазы.

Лечение больных метастатическим раком молочной железы в пременопаузе

Экземестан (аромазин) используется в дозе 25 мг/сут. Этот препарат после перорального приема вызывает длительное необратимое связывание ароматазы, сохраняющееся несмотря на относительно быструю элиминацию из плазмы. Доказано, что экземестан снижает уровень всех циркулирующих эстрогенов на 85–90% от исходных данных. Концентрация этих гормонов не повышается даже после возобновления прогрессирования болезни. Несмотря на то, что уровень эстрогенов под влиянием экземестана снижается, этот препарат практически не влияет на уровень андрогенов (Bajetta E., Kaufmann M., 1999). Установлено, что экземестан почти полностью подавляет процесс ароматизации (на 97,9%), являясь, таким образом, мощным высокоселективным инактиватором ароматазы. При однократном приеме аромазина в дозе 25 мг его максимальный уровень в плазме достигается в течение 2 ч. Экземестан не обладает прогестагенной и эстрогенной активностью. Он не влияет на биосинтез кортизола и альдостерона в надпочечниках (Lonning P.E., 1999).

Анастрозол (аримидекс) назначают в дозе 1 мг/сут. Механизм действия препарата состоит в обратимом ингибировании ароматазы.

В качестве третьей линии гормонотерапии необходимо использовать прогестины.

При применении препаратов этой группы отмечаются следующие эффекты: снижение уровня эстрогенов, преимущественно за счет эстрадиола, снижение секреции гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующего, лютеинизирующего), снижение внутripеченочной конверсии андрогенов в эстрогены, уровня глобулина, связывающего половые гормоны. Наряду с этим наблюдаются также андрогеноподобные и глюкокортикоидоподобные действия (Bajetta E., Kaufmann M., 1999).

В настоящее время высокоэффективными прогестинами считаются медроксипрогестерона ацетат — провера в таблетках и депо-провера для инъекций, а также мегестрола ацетат (мегейс). Сравнительное изучение медроксипрогестерона ацетата и мегестрола ацетата не выявило преимуществ ни одного из них с точки зрения эффективности (Гершанович М.Л., Покрышкин В.И., 1999).

После перорального приема прогестины достаточно быстро всасываются, и уже через 2–3 ч концентрация препаратов в плазме достигает максимума. Период полувыведения однократной дозы прогестинов продолжается 2–3 дня. В настоящее время в результате кооперированных рандомизированных исследований установлено, что лечебные дозы проверы обеспечивают как объективный, так и субъективный эффекты при гормоночувствительных карциномах молочной железы.

Лечение больных метастатическим раком молочной железы в пременопаузе

При назначении прогестинов может наблюдаться некоторая задержка жидкости в организме, поэтому больные с такими заболеваниями, как эпилепсия, мигрень, астма, нарушение сердечной и почечной функций, требуют особого внимания. Лечение прогестинами у некоторых больных сопровождается снижением толерантности к глюкозе. Механизм этого явления до настоящего времени еще не ясен, поэтому необходимо тщательное наблюдение за больными, страдающими сахарным диабетом, при лечении прогестинами. В редких случаях отмечаются метроррагии.

Сводные данные о побочных действиях проверки свидетельствуют о том, что терапевтические режимы применения препарата не сопровождаются какими-либо существенными осложнениями. Медроксипрогестерона ацетат даже в больших дозах, в отличие от других гормональных средств (андрогенов, эстрогенов), не вызывает заметных и частых нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, функций печени, электролитного обмена. При некоторой и весьма редкой стимуляции факторов гиперкоагуляции (гипертромбоцитоз, повышение уровня протромбина) для лечения медроксипрогестерона ацетатом не характерно возникновение гипертензии и тромбоэмболических осложнений. В отличие от антиэстрогена тамоксифена на фоне приема проверки в течение длительного периода не отмечено тромбоцитопении и признаков гиперкальциемии, а также случаев непереносимости и аллергических реакций, требующих отмены лечения.

Проверку рекомендуется принимать в дозе 500 мг 2 раза в день per os в течение 4 недель, далее по 500 мг 2 раза в неделю.

Андрогены в силу выраженных побочных эффектов в настоящее время не рекомендуется использовать.

Одновременно с гормональным лечением при наличии метастатического поражения костей с выраженным болевым синдромом проводится паллиативная лучевая терапия (разовая очаговая доза 4 Гр, суммарная очаговая доза 7 Гр).

Лучевая терапия одновременно с гормонотерапией проводится также на область молочной железы и зоны регионарного метастазирования при первично-распространенном РМЖ с метастазами в надключичных и подмышечных лимфатических узлах, противоположной молочной железе.

После окончания эффекта от использования трех линий гормонотерапии целесообразно назначение цитостатической терапии.

Лечение больных метастатическим раком молочной железы в пременопаузе

Наиболее приемлемыми режимами ПХТ являются схемы FAC, CAF. При проведении данных схем обязательно необходим контроль ЭКГ в динамике, при приближении дозы доксорубицина к максимальной — УЗИ сердца (определение фракции выброса левого желудочка), контроль функции печени, почек.

Проведение химиотерапии следует прекращать после получения полного лечебного эффекта или при неэффективности лечения.

При частичной регрессии опухоли с дозой доксорубицина 500 мг/м² возможно несколько вариантов лечения, которые в каждом случае определяются индивидуально: при незначительном распространении процесса — единичных метастатических очагах — целесообразно продолжить лечение тамоксифеном по 20 мг/сут; при значительной опухолевой генерализации необходимо перейти на схему навельбин в сочетании с 5-FU. Лечение продолжается до появления или усиления признаков токсичности. Курсы лечения проводятся с интервалом в 3 недели. Возможно применение схемы с использованием паклитаксела (доцетаксела).

Лечение больных метастатическим РМЖ со средней степенью гормональной чувствительности опухоли

Больным, у которых отмечена средняя степень гормональной чувствительности опухоли, необходимо сразу после овариэктомии начинать гормонохимиотерапию: ПХТ по схеме CAF с одновременным назначением тамоксифена; после достижения максимальной дозы доксорубицина целесообразно назначить схемы навельбин в комбинации с 5-FU или доцетаксел (паклитаксел); возможно проведение химиотерапии с использованием цисплатина.

Лечение больных метастатическим РМЖ с низкой степенью гормональной чувствительности опухоли

Лечение данной категории больных предполагает использование цитостатической терапии. Выполнение овариэктомии таким пациентам не показано.

Несмотря на то, что химиотерапия является достаточно токсичным методом, ее позитивное значение вследствие достигаемого лечебного эффекта значительно превышает негативные последствия.

Результаты клинических исследований дают основания полагать, что быстро делящиеся, низкодифференцированные, близкие к стволовым клетки высокочувствительны к химиотерапевтическим воздействиям.

Доказано, что пролиферативная активность опухолевых клеток, чувствительных к цитостатикам, в два раза выше, чем резистентных.

Выбор оптимальной схемы химиотерапии для лечения больных РМЖ определяется рядом факторов: объемом метастатического поражения, локализацией метастазов, характером адъювантной терапии после радикального лечения.

Больным метастатическим РМЖ с низкой степенью гормональной чувствительности опухоли, которым не проводились адъювантные курсы ПХТ по схеме CMF, целесообразно начать лечение с этой схемы, 14-дневный «классический» вариант. В данном случае наиболее удобно использовать пероральную форму циклофосфида.

У больных с коротким безрецидивным интервалом после окончания адъювантной химиотерапии по схеме CMF, а также с метастатическим поражением костей высока вероятность эффективности лечения вследствие проведения цитостатической терапии с использованием антрациклиновых производных. Этой категории пациентов показано проведение курсов ПХТ по схемам CAF или FAC.

Наиболее приемлемыми режимами химиотерапевтических воздействий у больных РМЖ с метастазами в печени являются схемы, предполагающие использование доцетаксела и паклитаксела в монорежиме или в комбинации с доксорубицином.

При метастатических плевритах высокоэффективны комбинации тиофосфамид—доксорубин, цисплатин—паклитаксел.

Для лечения больных РМЖ с преимущественной локализацией метастазов в мягких тканях целесообразно отдать предпочтение схеме навельбин—5-фторурацил.

Для лечения больных метастатическим РМЖ также используются различные схемы, содержащие эпирубицин, ифосфамид, митоксантрон, этопозид, лейковорин, вепезид, митомицин С.

Методика проведения ПХТ

Проведение ПХТ по схеме FAC:

- 5-фторурацил 500 мг/м² внутривенно болюсно медленно в 1-й и 8-й дни;
- доксорубин 50 мг/м² внутривенно капельно в виде 3-часовой непрерывной инфузии в 1-й день на фоне гидратации;
- циклофосфан 500 мг/м² внутривенно болюсно медленно в 1-й день.

Проведение ПХТ по схеме CAF:

- циклофосфамид 100 мг/м² внутрь или внутривенно с 1-го по 14-й день;
- доксорубин 30 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни;
- 5-фторурацил 500 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни, интервал 3–4 недели.

Проведение ПХТ по схеме навельбин + 5-фторурацил:

- навельбин 30 мг/м² в день в 1-й и 5-й дни;
- 5-FU — постоянное внутривенное введение 750 мг/м² с 1-го по 5-й день.

Необходимую дозу навельбина разводят в небольшом количестве (50–100 мл) физиологического раствора и вводят внутривенно в течение 10 мин. После инфузии вена обильно промывается физиологическим раствором (не менее 250 мл) для минимизации риска ее раздражения.

Курсы лечения проводятся с интервалом в 3 недели.

Проведение ПХТ по схеме CMF:

- циклофосфамид 100 мг/м² внутрь или внутримышечно ежедневно с 1-го по 14-й день;
- метотрексат 40 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни;
- 5-FU 600 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни.

Проведение химиотерапии с использованием таксанов:

- доцетаксел 100 мг/м² в 1-й день. Курсы лечения повторяют каждые 3 недели (1-часовая инфузия);
- паклитаксел 175 мг/м² — 3-часовая внутривенная инфузия 1 раз в 3 недели.

Лечение больных метастатическим раком молочной железы в пременопаузе

После окончания эффекта ПХТ назначается капецитабин (кселода). Это производное фторпиримидина карбамата, который был разработан как пероральный цитостатик, активирующийся в ткани опухоли и оказывающий на нее селективное цитотоксическое действие. In vitro капецитабин не обладает цитотоксическим эффектом. Однако in vivo он превращается в цитотоксическое соединение — фторурацил, который подвергается дальнейшему метаболизму. Образование 5-FU происходит в ткани опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора — тимидинфосфорилазы, что сводит к минимуму системное воздействие 5-FU на здоровые ткани организма. В результате селективной активации содержание 5-FU в опухоли значительно превышает его уровни в здоровых тканях.

У больных РМЖ с метастатическим поражением костей необходим контроль уровня Ca^{2+} в биохимическом анализе сыворотки крови. По данным G.M. Huggia (1990), гиперкальциемия наблюдается у 30–40% больных РМЖ. Клинически гиперкальциемия проявляется слабостью, депрессией, психическими нарушениями, мышечной слабостью, атаксией, анорексией, гипотонией, полиурией, изменениями на электрокардиограмме (укорочением интервала QT). При прогрессирующей гиперкальциемии развивается дегидратация и почечная недостаточность. Клинические симптомы проявляются при уровне кальция 2,9–3,0 ммоль/л, но в ряде случаев при таких значениях кальция клинические симптомы могут отсутствовать. При гиперкальциемии 3,7–4,5 ммоль/л и выше развивается кома и остановка сердца.

Для лечения больных РМЖ с метастазами в костях при развившейся гиперкальциемии используются бифосфонаты, являющиеся аналогами пирофосфата кальция. Бифосфонаты применяются в виде пероральной и внутривенной лекарственных форм. Эти препараты не являются альтернативой противоопухолевому системному лечению (гормонохимиотерапии) и применяются независимо от него.

Бифосфонаты клодронат (бонефос), памидронат (аредия) назначаются в дозе 1600 мг/сут длительно.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

В ходе проводимой ПХТ могут иметь место токсические проявления обратимого характера. К ним относятся:

- тошнота;
- рвота;
- нейтропения;
- кардиотоксичность;
- алопеция;
- мукозиты;
- флебиты;
- нейропатии;
- аллергические реакции.

Степень выраженности токсических реакций оценивается согласно критериям ВОЗ.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Выраженное нарушение функции почек;
- нарушение функции печени: содержание билирубина более чем в 1,5 раза выше предела нормы; аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы более чем в 2,5 раза выше нормального уровня;
- наличие вирусного гепатита В или С;
- наличие СПИДа;
- наличие признаков тяжелого системного заболевания.