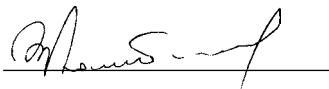


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра



В.В. Колбанов

22 апреля 2003 г.

Регистрационный № 15-0103

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ
МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ IIIБ СТАДИИ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ
ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ**

Инструкция по применению

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

Авторы: д-р мед. наук, проф. Л.А. Путьрский, д-р мед. наук, проф. Э.А. Жаврид, Л.А. Семичковский

ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения в экономически развитых странах мира рак молочной железы (РМЖ) в последнее десятилетие прочно занимает первое место. В Беларуси интенсивный показатель заболеваемости РМЖ в 2001 г. составил 53,8 на 100 тыс. женского населения, что в абсолютных цифрах превышает 2 850 новых случаев в год. Хотя пик заболеваемости наблюдается в возрасте 45–60 лет, всё чаще страдает трудоспособная и социально активная часть женского населения.

Несмотря на возрастающую роль профилактики и значительные успехи, достигнутые в диагностике РМЖ, по-прежнему от 30 до 40% заболевших выявляются в распространенной и запущенной стадиях процесса. При этом общая десятилетняя выживаемость больных с ШБ стадией заболевания не превышает 25–30%, что обусловлено их гибелью вследствие генерализации опухолевого процесса. В этих условиях важное значение приобретает оптимизация многочисленных методов лечения больных РМЖ, направленная в русло раннего системного воздействия с целью не допустить развития микрометастазов, а также повысить локальный контроль для получения возможности выполнения или сокращения объема оперативного вмешательства при минимальном ущербе качеству жизни больных.

Понятие «местно-распространенный рак молочной железы» (МРМЖ) является собирательным и, по определению G.N. Hortobagyi (1990), включает в себя опухоли больших размеров (более 5 см в диаметре), образования меньших размеров, занимающие большую часть маленькой железы, или первичные опухоли любого размера, распространяющиеся на кожу молочной железы с изъязвлением, отеком либо кожными сателлитами. Сюда же включаются опухоли с распространением на структуры грудной стенки, массивным метастатическим поражением регионарного лимфоколлектора или клинически определяемыми внутренними грудными и надключичными лимфоузлами. Таким образом, общепринятое определение МРМЖ объединяет больных с II–IV стадиями заболевания по классификации Международного противоракового союза

(UICC) TNM (1997), что крайне затрудняет рациональный выбор и интерпретацию результатов проводимого лечения.

Известно, что более чем у половины больных РМЖ после достижения опухолью определенных размеров (1–1,5 см) имеет место агрессивное течение заболевания, сопровождающееся обширным микрометастазированием. Эти данные служат основанием для широкого использования адъювантной химиотерапии, благодаря которой удастся достичь суммарного снижения рецидивирования и смертности. Однако в зарубежных кооперированных исследованиях последних лет убедительно показано, что в сравнительной характеристике схем адъювантной химиотерапии стандартных режимов при РМЖ достоверных статистических различий не получено.

Неoadъювантная (предоперационная, индукционная) полихимиотерапия (НПХТ) является одним из перспективных направлений в лечении больных РМЖ. Обоснованиями целесообразности использования НПХТ в терапии РМЖ являются:

- раннее начало системного воздействия;
- угнетение биологической активности клеток первичной опухоли и субклинических метастазов;
- создание благоприятных условий для возможности выполнения операции;
- реализация возможности органосохраняющего лечения;
- снижение вероятности метастазирования во время операции;
- возможность прогнозирования чувствительности опухоли к планируемой адъювантной терапии.

Использование навельбина в терапии распространенного рака молочной железы

Винорельбин (навельбин) — новый полусинтетический винкалкалоид с заметной активностью при РМЖ. Аналогично всем винкалкалоидам, мишенью для навельбина являются микротрубочки, необходимые для формирования веретена деления в опухолевой клетке. В результате этого происходит блокирование процесса клеточного цикла в фазе митоза. Доказаны более выраженная противоопухолевая активность навельбина, невысокая перекрестная резистентность и более широкий спектр действия по сравнению с

его предшественниками. При лечении больных метастатическими формами РМЖ эффективность препарата в качестве химиотерапии первой линии составляет в среднем 43%, второй — 26%. Наиболее часто навельбин используется в комбинации с доксорубицином и 5-фторурацилом. При этом у препарата умеренная токсичность, что делает его привлекательным для комбинаций с другими цитостатиками. Вместе с тем литературные данные по использованию навельбина как неoadъювантного агента при неметастатическом РМЖ крайне ограничены.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Гистологически или цитологически подтвержденный РМЖ ШБ стадии (T4N0–2M0) при наличии одного или сочетании нижеупомянутых признаков.

2. Субтотальное или тотальное опухолевое поражение молочной железы.

3. Тотальный отек кожи молочной железы.

4. Поражение подмышечных лимфатических узлов, расцениваемое как N2 по системе TNM, вызывающее сомнения в первичной операбельности процесса.

Обследование больных

- Общий анализ крови;
- биохимический анализ крови (общий белок, мочеви́на, билирубин, трансаминазы);
- общий анализ мочи;
- ЭКГ;
- ЭхоКГ (фракция выброса левого желудочка);
- рентгенографическое исследование органов грудной клетки;
- осмотр гинекологом;
- двухсторонняя маммография в двух проекциях;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза;
- остеосцинтиграфия с ^{99m}Tc (допускается рентгенография грудного, пояснично-крестцового отделов позвоночника, костей таза).

Примечание: остальные исследования выполняются по показаниям.

ТЕХНОЛОГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДЛАГАЕМОГО МЕТОДА

Методика и режим проведения предоперационной полихимиотерапии

Перед началом предоперационной лучевой терапии (ЛТ) больным проводятся 2 блока однотипной НПХТ с интервалом 3–4 недели с последующей объективной оценкой достигнутого эффекта по критериям ВОЗ (1981) . При прогрессировании опухолевого процесса больные переводятся на индивидуальные схемы лечения. Лечение осуществляется путем выбора схемы НПХТ: FAC (5-фторурацил, доксорубин, циклофосфамид) или ANVB (доксорубин, навельбин).

Перед началом лечения производится катетеризация периферической или центральной вены. Наиболее предпочтительной является аппаратная инфузия.

Примечание: в составе схем НПХТ допускается использование аналогичных противоопухолевых антибиотиков антрациклинового ряда (эпирубин, адриамицин, фарморубин).

Общая схема лечения приведена в Приложении.

Проведение НПХТ 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 НПХТ по схеме ANVB

- Доксорубин 50 мг/м² внутривенно капельно в виде 3-часовой непрерывной инфузии в 1-й день на фоне гидратации;
- навельбин 25 мг/м² внутривенно капельно в 1-й и 8-й дни.

Примечание: необходимую дозу навельбина разводят в небольшом количестве (50–100 мл) физиологического раствора и вводят внутривенно в течение 10 мин. После инфузии вена обильно

(не менее 250 мл) промывается физиологическим раствором для минимизации риска ее раздражения.

Возможные токсические реакции на НПХТ

В ходе проводимой НПХТ могут иметь место токсические проявления обратимого характера. К ним относят тошноту, рвоту, нейтропению, кардиотоксичность, алопецию, мукозиты, флебиты, нейропатии и др. Степень выраженности токсических реакций оценивается согласно критериям ВОЗ (СТС-NCI). По нашим данным, значимых различий по токсичности FAC и ANVB не получено. Без проявлений токсичности пролечено 13,4% больных. Эпизоды токсичности I степени отмечены в 37,8% случаев, II — в 45,1%; III — в 3,7%. Проявлений IV степени токсичности не зарегистрировано. Единичные случаи мукозитов имели место при проведении FAC, тогда как эпизоды нейропатий отмечены при проведении ANVB. Все токсические реакции носили обратимый характер, корректировались рутинными мероприятиями, не влияя на сроки и объем дальнейшего лечения.

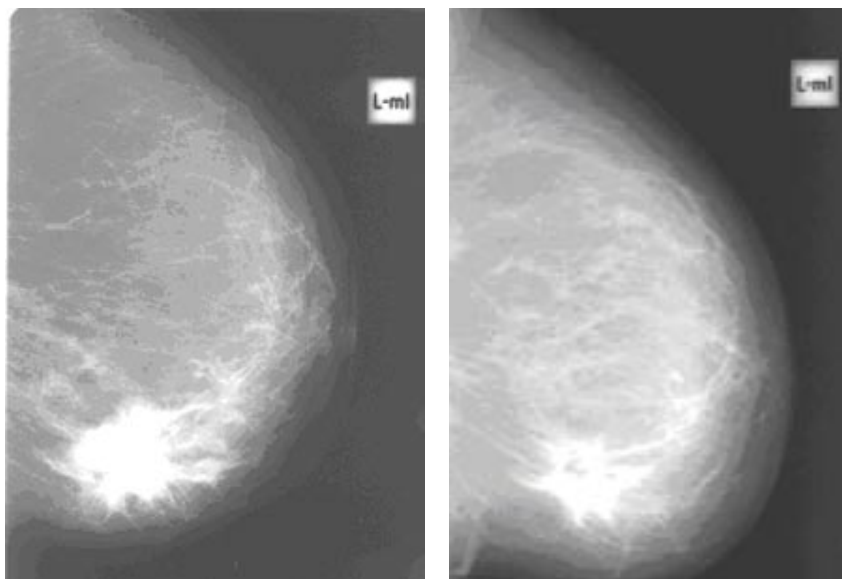
Примечание: для снижения выраженности токсических реакций во время проведения НПХТ может быть использован антиоксидантный комплекс витаминов С, Е, А (АК) в ежедневных дозировках:

- витамин С — 2,0;
- витамин Е — 300 мг;
- витамин А — 100 000 МЕ.

Оценка эффективности НПХТ

Степень регрессии опухоли оценивается клинико-рентгенологическим способом согласно установленным критериям ВОЗ (1981) после реализации эффекта двух блоков НПХТ (перед началом предоперационной ЛТ). Следует отметить, что в ряде случаев наличие остаточной тени на контрольных маммограммах может быть обусловлено фиброзной тканью и морфологически соответствовать тотальному повреждению и резорбции опухоли (см. рис.).

Примечание: для оценки объективного ответа на НПХТ допускается использование эхографии (датчик не менее 7,5 МГц).



а) до НПХТ

б) после двух блоков НПХТ

*Рис. Рак нижненаружного квадранта левой молочной железы.
Маммография (боковая проекция)*

Предоперационная лучевая терапия

Предоперационная дистанционная ЛТ проводится с включением в объем облучения всей молочной железы и зон регионарного метастазирования спустя 3–4 недели после окончания 2-го блока НПХТ с учетом показателей крови. Облучение осуществляется на гамма-терапевтическом аппарате АГАТ-С (или РОКУС) в режиме среднего фракционирования дозы ежедневно в течение 5 дней. Молочная железа и зоны регионарного метастазирования (над- и подключично-подмышечное фигурное поле, парастернальное) облучаются РОД 4 Гр, СОД 20 Гр, что эквивалентно дозе 30 Гр в режиме традиционного фракционирования. Одновременно на зоны клинически определяемого поражения (локально первичный очаг и манифестирующий подмышечный лимфоузел) дополнительно ежедневно подводится доза 2 Гр. Таким образом, в указанных областях РОД составляет 6 Гр, СОД 30 Гр, что эквивалентно дозе 54 Гр в режиме классического фракционирования.

Оперативное лечение

Хирургическое вмешательство проводится не позднее трех дней с момента окончания предоперационной ЛТ. Оперативное пособие выполняется по общепринятой методике в объеме радикальной мастэктомии. Объем хирургического вмешательства (вариант мастэктомии) определяется распространенностью опухолевого процесса. Предпочтительным является электрохирургический способ выполнения операции. Во всех случаях показано удаление регионарных лимфатических узлов трех уровней: подмышечных, подключичных, подлопаточных с их последующей маркировкой. Опухоль подлежит маркировке в соответствии с размерами и локализацией по квадрантам молочной железы.

Примечание: в случае высокой чувствительности опухоли к проводимой НПХТ могут отмечаться фиброзные изменения в зоне регионарного лимфоколлектора.

Патоморфологическое исследование

Удаленный во время операции препарат изучается морфологически с обязательным уточнением формы роста опухоли согласно классификации ВОЗ (1984), степени ее злокачественности (классификация SBR), состояния и количества пораженных регионарных лимфатических узлов трех уровней и степени выраженности посттерапевтических изменений в опухоли (Лавникова Г.А., 1976).

Примечание: изучение рецепторного статуса опухолевой ткани (РЭ, РП) возможно путем проведения иммуногистохимического исследования трепанобиоптатов на диагностическом этапе либо при исследовании удаленного препарата.

Послеоперационная лучевая терапия

Послеоперационная дистанционная ЛТ проводится в режиме классического фракционирования дозы (РОД 2 Гр, СОД 20 Гр). Поля облучения: над- и подключичное, подмышечное, парастернальное, послеоперационный рубец. Интервал между окончанием предоперационной и послеоперационной лучевой терапии не должен превышать 4 недели.

Адьювантная полихимиотерапия

Рекомендуется использование классической схемы профилактической ПХТ — СМФ (циклофосфамид (эндоксан), метотрексат, 5-фторурацил), не менее 4 курсов с интервалом 4–6 недель. Начинать адьювантную ПХТ следует по окончании курса послеоперационной лучевой терапии.

Антиэстрогенотерапия

Больным в менопаузе (или старше 50 лет) начиная с 14-го дня после операции рекомендуется антиэстрогенотерапия тамоксифеном по 20 мг в сутки перорально в течение 5 лет независимо от уровня гормональных рецепторов в опухоли. При возникновении побочных явлений («приливы», колебания артериального давления, кожные высыпания) дозировка препарата может быть снижена до 10 мг в сутки до исчезновения побочных реакций.

Примечание: с целью профилактики возможных изменений со стороны эндометрия и сетчатки рекомендован ежегодный контроль гинекологом и окулистом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ

1. Декомпенсированные состояния, обусловленные сопутствующими заболеваниями.
2. Исходные стойкие нарушения системы гемопозза.
3. Возраст более 65 лет.
4. Вес больной свыше 100 кг.
5. Беременность и лактация.

