

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СОГЛАСОВАНО

Начальник отдела
науки и внедрения

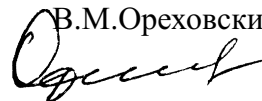
И.М. Доста

14 апреля 1999 г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель
министра здравоохранения

В.М. Ореховский



14 апреля 1999 г.

Регистрационный № 7-9901

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ К ОВАРИЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ С РАЗВИТЫМИ
ФОРМАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРЕМЕНОПАУЗЕ ПУТЕМ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЗОЛАДЕКСА — СИНТЕТИЧЕСКОГО АГОНИСТА
ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ ГОРМОНА**

Минск 1999

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

Авторы: чл.-корр. АМН РБ, д-р мед. наук, проф. Л.А. Путырский, д-р мед. наук, проф. Э.А. Жаврид, Н.Н. Антоненкова

Рецензент: д-р мед. наук, проф. Н.Г. Луд

Рекомендации посвящены методике определения показаний к овариэктомии у больных метастатическим раком молочной железы с сохраненной менструальной функцией. В основе разработанного способа лежит использование золадекса — синтетического аналога гонадотропин-релизинг гормона, действие которого приводит к обратимой фармакологической кастрации.

Оценка результатов лечебных эффектов, полученных от введения золадекса, позволяет судить о показаниях к удалению яичников.

Предлагаемый метод апробировался в течение 3-х лет. Его информативность, непосредственная эффективность оказались выше, чем у общепринятых способов определения показаний к овариэктомии при раке молочной железы.

Методические рекомендации предназначены для онкологов поликлиник, онкомаммологов, онкологов-химиотерапевтов.

Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь в качестве официального документа

ВВЕДЕНИЕ

По заболеваемости рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди всех форм злокачественных опухолей у женщин. Наибольшие трудности представляет лечение метастатического РМЖ. В эту группу входят первичные больные, у которых к моменту обращения к врачу уже имелись отдаленные метастазы, а также больные с рецидивами и метастазами, развившимися в различные сроки после радикального комбинированного и комплексного лечения. Несмотря на позитивные тенденции в ранней диагностике и лечении, группа больных метастатическим РМЖ составляет 60–70% от общего числа заболевших.

Метастатический РМЖ является абсолютным показанием к овариэктомии у менструирующих женщин при условии гормоночувствительных опухолей. Кастрация (хирургическая, лучевая, лекарственная) в настоящее время используется во всем мире. Однако ее лечебный эффект составляет, по данным различных авторов, 30–50%, и, таким образом, для 70–50% больных выключение функции яичников не сказывается на клиническом течении болезни.

Выбор правильной лечебной тактики у больных метастатическим РМЖ репродуктивного и пременопаузального периода, т.е. определение той категории пациенток, которой показана овариэктомия, является одной из нерешенных проблем клинической онкологии.

Используемый в настоящее время метод определения показаний к эндокринотерапии, предполагающий оценку уровня рецепторов для широкого спектра гормонов в цитозоле РМЖ, не всегда информативен, поскольку в силу гетерогенной структуры опухолевой ткани частота объективных лечебных эффектов после удаления яичников весьма вариабельна в зависимости от содержания рецепторов стероидных гормонов в клетках опухоли. В табл. 1 представлена эффективность гормонотерапии в зависимости от гормонорецепторного статуса первичной опухоли по данным результатов лечения 2000 больных (McGuire W. et al., 1991).

Таблица 1

Содержание рецепторов стероидных гормонов	Частота объективных лечеб- ных эффектов гормонотера- пии, %
ER + PR +	77
ER + PR -	27
ER - PR +	46
ER - PR -	11

В ряде случаев ввиду особенностей топографии метастатических очагов (паренхима легких, печени, кости, лимфатические узлы в парааортальной зоне, воротах печени и др.) получить достаточное количество опухолевой ткани для определения рецепторов не представляется возможным. К тому же гормонорецепторный статус первичной опухоли и таковой метастатических очагов могут значительно отличаться, поэтому, даже зная уровень гормональных рецепторов в опухоли молочной железы, невозможно судить о нем в метастатическом очаге. Более того, под влиянием ранее проведенного лечения (в частности, химиотерапевтического) гормонорецепторный статус также может меняться.

В связи с этим существует насущная необходимость формирования новых подходов к решению данной проблемы.

Проведенные нами исследования показали целесообразность использования гормонального препарата золадекса — синтетического агониста гонадотропин-релизинг гормона (ГнРГ) — для определения показаний к овариэктомии. Предлагаемый метод разработан и апробирован в НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова. Оценены результаты реакции опухоли на введение золадекса и выполнение овариэктомии у 94 больных метастатическим РМЖ в пременопаузе, лечившихся в онкохирургическом и химиотерапевтическом отделениях института с 1995 по 1998 г.

В табл. 2 представлены данные, обобщающие лечебные эффекты, полученных от выполнения овариэктомии и введения золадекса у больных метастатическим РМЖ с сохраненной менструальной функцией.

Таблица 2

Эффекты	Овариэктомия		Золадекс	
	количество	%	количество	%
	больных		больных	
	44		50	
Регрессия	14	32	23	46
Стабилизация	15	34	16	32
Прогрессирование	15	34	11	22

Проведенное исследование показало, что в группе больных, которым была выполнена операция (овариэктомия) на первом этапе без предварительного введения золадекса, в 34% случаев удаление яичников оказалось напрасным, что привело к избыточной занятости койки в хирургическом отделении. У 66% больных отмечен положительный эффект от хирургической кастрации. В группе больных с введением золадекса 22% пациенток, оказавшихся нечувствительными к фармакологической кастрации, удалось избежать напрасной операции и тем самым предотвратить психологическую травму и возможные послеоперационные осложнения. Этим больным было назначено химиолучевое лечение. 78% пациенток, положительно отреагировавших на введение золадекса, была выполнена овариэктомия, которую дополнили другие виды комплексного лечения.

Таким образом, наш опыт дает основание заключить, что использование нового метода в клинической практике целесообразно и оправданно, ввиду того, что:

1) гормоночувствительность опухоли оценивается путем введения золадекса, что характеризуется минимальной травматичностью, легко переносится больными и может проводиться в амбулаторных условиях;

2) показания к овариэктомии можно определить даже в тех случаях, когда до начала лечения, а также после выполнения мастэктомии по ряду причин рецепторы гормонов не определялись, а в момент констатации наличия рецидивов и метастазов определить гормонорецепторный статус традиционным методом не представляется возможным из-за недоступных для биопсии локализаций метастатических очагов;

3) метод позволяет избежать крайне нежелательного выполнения трепанобиопсии опухоли у первичных больных с метастатическим РМЖ и предупредить тем самым ускорение лимфогематогенной диссеминации.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АГОНИСТОВ ГнРГ

Золадекс представляет собой синтетический аналог ГнРГ. Естественный ГнРГ выделяется гипоталамусом в пульсовом режиме с интервалом 90 мин. Однако не все рецепторы гипофиза связываются одной пульсовой дозой ГнРГ. За счет постоянного ресинтеза рецепторов существует определенное несвязанное количество, способное обеспечить ответ на каждый последующий стимул.

При однократном введении золадекса происходит связывание значительной части рецепторов гипофиза к ГнРГ ввиду, во-первых, большего сродства препарата к рецепторам (по сравнению с природным гормоном), а, во-вторых, постоянного, а не пульсового режима воздействия. Первоначально это приводит к транзиторному повышению в сыворотке крови концентрации ФСГ и ЛГ, эстрадиола у женщин и тестостерона у мужчин (рис. 1).

Однако впоследствии ресинтез свободных рецепторов ГнРГ истощается. В результате гипофиз становится невосприимчивым к стимулам гипоталамуса и продукция гонадотропных, а, следовательно, и половых гормонов прекращается.

После введения золадекса плазменный уровень ЛГ и ФСГ повышается в течение первых двух дней, снижается к третьему и на 8-й день достигает своего минимума. Пик эстрадиола и тестостерона отмечается между 1-м и 4-м днями действия препарата, и к 17-му дню, происходит снижение их концентрации с достижением посткастрационного уровня к 21-му дню (рис. 2).

Подавление гормонообразовательной функции гонад с помощью золадекса носит обратимый характер: менструальная функция у женщин восстанавливается в среднем в течение 3 мес. после прекращения введения препарата.

Золадекс 3,6 мг диспергирован в биodeградирующем лактогликолевом депо цилиндрической формы размером 1×10 мм, из которого его высвобождение идет со скоростью 120 мкг/день в течение 28 дней путем выделения с поверхности и через микропоры матрицы. Микропоры увеличиваются в диаметре и количестве по мере деградациии депо-матрицы (рис. 3). Депо-форма золадекса надежно обеспечивает уровень концентрации препарата, необходимый для подавления питуитарно-гонадной оси в течение 28 дней.

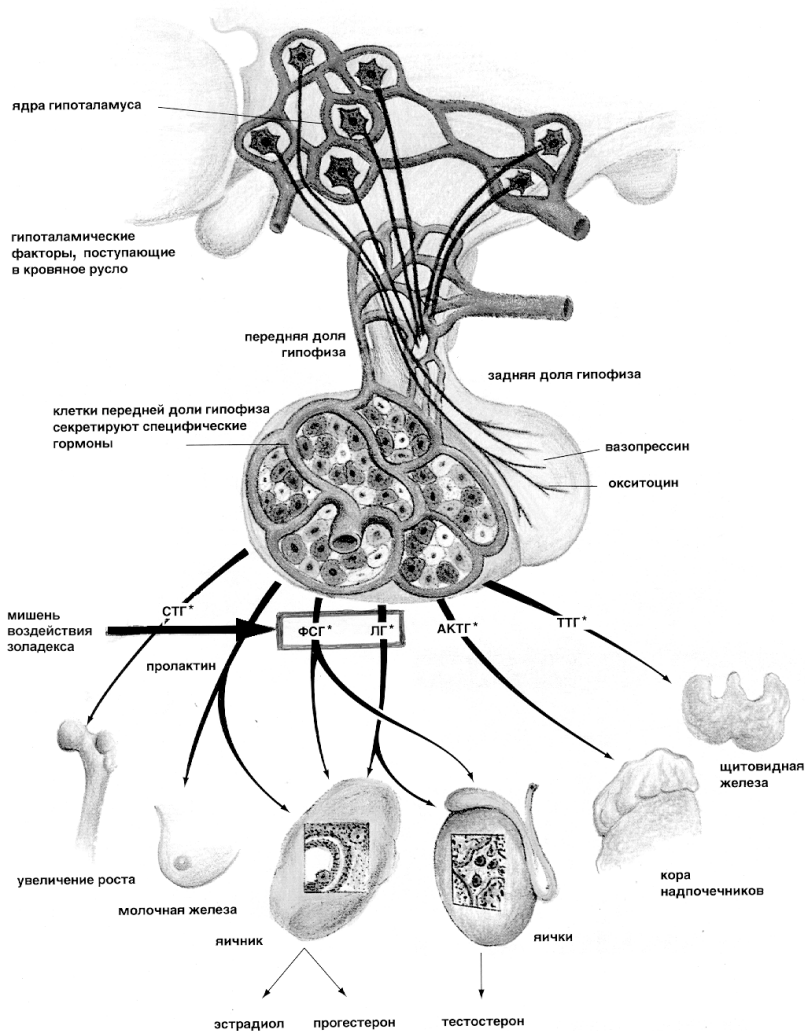


Рис. 1. Механизм действия золодекса

*СТГ — соматотропный гормон

*АКТГ — адренокортикотропный гормон

*ТТГ — тиреотропный гормон

*ЛГ — лютеинизирующий гормон

*ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

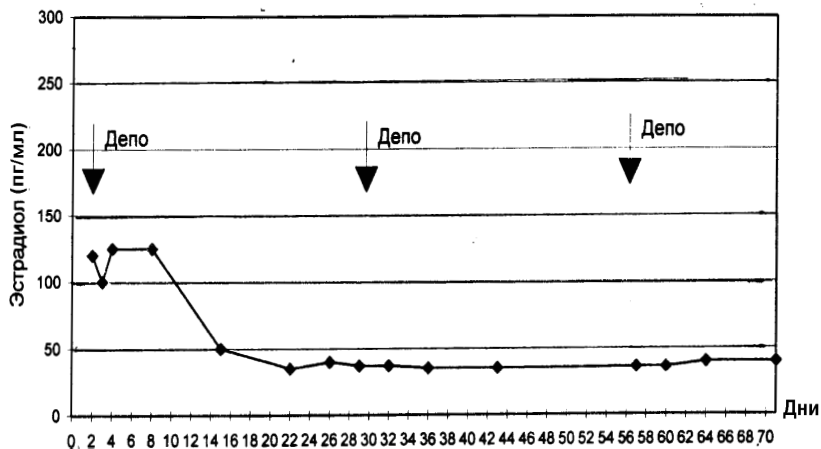


Рис. 2. Влияние золадекса на уровень сывороточного эстрадиола



Рис.3. Депо-форма золадекса

Достигнутая путем введения золадекса лекарственная кастрация в случае чувствительности опухоли к гормональному воздействию ведет к ее регрессии, в случае нечувствительности — к продолжению увеличения опухоли в размерах. Таким образом, оценив гормональный ответ опухоли и метастазов на фармакологическую кастрацию, можно судить о показаниях к кастрации хирургической или лучевой.

ПОКАЗАНИЯ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОПУХОЛИ ПУТЕМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЗОЛАДЕКСА

Больные с сохраненной менструальной функцией, имеющие
– метастазы в противоположной молочной железе, лимфатических узлах, коже, мягких тканях, легких, печени, костях, развившиеся в разные сроки после ранее проведенного радикального лечения;

– первично-неоперабельные формы РМЖ T0–4N0–2M1;

– отечно-инфильтративную форму РМЖ.

ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ

Проводится комплексное обследование с целью установления степени распространенности опухолевого процесса и оценки функционального состояния жизненно важных органов и систем организма:

1. Общий анализ крови.
2. Биохимический анализ сыворотки крови (общий белок, билирубин, мочеви́на).
3. Сахар крови.
4. Общий анализ мочи.
5. Осмотр гинеколога.
6. Рентгенографическое исследование легких.
7. Маммография обеих молочных желез в двух проекциях.
8. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза.
9. Остеосцинтиграфия.

МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАНИЙ К ОВАРИЭКТОМИИ ПУТЕМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЗОЛАДЕКСА

Определив размеры первичной опухоли, метастазов, степень регрессии которых будет оцениваться, до начала всех видов лечения в первые 4 дня менструального цикла, когда концентрация эстрогенов в организме женщины минимальна, в переднюю брюшную стенку подкожно вводят золадекс в дозе 3,6 мг. Последующие введения препарата осуществляют с интервалом в 28 дней.

В случае зарегистрированной регрессии уже после первой инъекции препарата, опухоль оценивается как гормоночувствительная, следовательно, такой больной показана овариэктомия, которая и выполняется наряду с другими видами комплексного лечения; прогрессирование процесса на фоне введения золадекса свидетельствует о том, что опухоль не чувствительна к лекарственной кастрации и овариэктомия больной не показана. Если после введения первой дозы золадекса отмечена стабилизация, то целесообразны еще одна–две инъекции, после чего обычно четко регистрируется либо регрессия, либо прогрессирование.

ВОЗМОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Наблюдается появление незначительной кожной сыпи, ее регрессия проходит без отмены введения препарата. Иногда отмечают головные боли, смена настроения, включая депрессию, сухость слизистой влагалища, «приливы», потоотделение и изменение либидо, что редко требует отмены введения золадекса. В редких случаях у больных с костными метастазами возникает гиперкальциемия. Вышеперечисленные побочные явления развиваются, как правило, в результате многократного введения препарата. Наш метод предполагает 1–3 инъекции золадекса, в результате чего побочные эффекты крайне редки, и во время проведения исследования практически не наблюдались.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОПУХОЛИ ПУТЕМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЗОЛАДЕКСА

Больные в состоянии:

- менопаузы;
- беременности;
- декомпенсированные состояния, обусловленные сопутствующей патологией.