

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель Министра
 Д.Л. Пиневич
2013 г.
Регистрационный № 122-10.13

**Метод адъювантной цитостатической терапии при раке молочной
железы с микрометастазами в костном мозге**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический
центр онкология и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

АВТОРЫ:

д.м.н., профессор Жаврид Э.А., д.м.н. Антопенкова Н.Н., д.б.н., доцент
Смолякова Р.М., Козловская С.П., Карпейчик Ю.В.

Минск, 2013

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневич
29.11.2013
Регистрационный № 127-1013

**МЕТОД АДЪЮВАНТНОЙ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
С МИКРОМЕТАСТАЗАМИ В КОСТНОМ МОЗГЕ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. Э.А. Жаврид, д-р мед. наук Н.Н. Антоненкова, д-р биол. наук, доц. Р.М. Смолякова, С.П. Козловская, Ю.В. Карпейчик

Минск 2013

Настоящая инструкция по применению (далее — инструкция) разработана с целью улучшения результатов лечения резектабельного рака молочной железы и посвящена методу адъювантной цитостатической терапии данной категории пациенток с микрометастазами в костном мозге. Метод лечения, предложенный в настоящей инструкции, предполагает использование лекарственных цитостатических средств антрациклинового и таксанового ряда. Перед началом и в процессе системной терапии проводится исследование костного мозга. Применение разработанного метода позволит повысить эффективность лечения операбельных пациенток с метастатическим поражением костного мозга. Метод, предложенный в настоящей инструкции, предназначен для врачей-онкологов.

Область применения: онкология, химиотерапия.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Химиопрепараты

1. Цитостатические лекарственные средства антрациклинового ряда.
2. Цитостатические лекарственные средства таксанового ряда.
3. Капецитабин.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Разработанный метод показан операбельным пациенткам, страдающим раком молочной железы промежуточной и высокой групп риска возврата болезни с микрометастазами в костном мозге, диагностированными сразу после хирургического лечения и (или) после проведенных в послеоперационном периоде 4 курсов стандартной адъювантной химиотерапии с использованием лекарственных цитостатических средств антрациклинового ряда. О поражении костного мозга свидетельствуют уровни экспрессии в нем цитокератина и маммоглобина, которые при не пораженном костном мозге не экспрессируются. Пациентки должны соответствовать следующим критериям:

- первичное морфологическое подтверждение диагноза аденокарциномы молочной железы с определением уровней экспрессии рецепторов к эстрадиолу, прогестерону, рецептору эпидермального фактора роста опухоли второго типа Her2/neu;

- выполненное стандартное хирургическое вмешательство в объеме мастэктомии или радикальной резекции молочной железы с подмышечно-, подключично- подлопаточной лимфаденэктомией;

- промежуточная или высокая группа риска возврата болезни в соответствии с рекомендациями St. Gallen, адаптированными к применению в Республике Беларусь (приказ МЗ РБ № 258);

- статус по шкале ECOG от 0 до 2 баллов.

Лабораторные показатели, определяемые в течение 7 дней до начала адъювантной химиотерапии, должны соответствовать следующим критериям:

- абсолютное число гранулоцитов или абсолютное количество нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$;

- уровень билирубина может превышать верхнюю референтную границу не более чем в 1,25 раза;

- уровень аланин-аминотрансферазы или аспартат-аминотрансферазы может превышать верхнюю референтную границу не более чем в 3 раза;

- уровень креатинина сыворотки может превышать верхнюю референтную границу не более чем в 1,5 раза.

Для реализации метода необходимо, чтобы пациентке было выполнено обследование:

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости;

- определение фракции выброса левого желудочка не менее 50%;

- женщины детородного возраста должны иметь отрицательный тест на беременность.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- индивидуальная непереносимость лекарственных цитостатических средств группы антрациклинов;

- индивидуальная непереносимость лекарственных цитостатических средств группы таксанов;

- беременность и период лактации;

- наличие отдаленных метастазов;

- прием лекарственных средств, угнетающих функцию яичников до начала лечения;

- симптомы застойной сердечной недостаточности, недавний инфаркт миокарда (последние 6 мес.), неконтролируемая артериальная гипертензия, нестабильная стенокардия, кардиомиопатии или предсердные и желудочковые аритмии;

- эпилептические припадки в анамнезе;

- тяжелые заболевания, в т. ч. протекающие с выраженными симптомами, нелеченные воспалительные и инфекционные процессы, из-за которых пациентка не может получать лечение в соответствии с разработанным методом лечения;

- серьезные нежелательные явления, возникающие у пациентки во время лечения.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

После хирургического лечения и получения результата планового гистологического исследования определяется категория риска возврата болезни пациентки в соответствии с рекомендациями St. Gallen, адаптированными к применению в Республике Беларусь (приказ МЗ РБ № 258, приложение).

Пациенткам с поражением костного мозга проводят 8 курсов адьювантной полихимиотерапии: 4 курса по одной из схем: AC, EC, CAF, CEF с интервалом в 3 недели. Затем проводят 4 курса монохимиотерапии паклитакселом с интервалом в 3 недели. После завершения всех курсов адьювантной системной терапии производят повторно забор костного мозга.

Примечание: после облучения грудной стенки производится трепанобиопсия гребня подвздошной кости для получения образца костного мозга.

Режимы химиотерапии:

CAF:

Циклофосфамид 500 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1 день;

Доксорубин 50 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1 день;

Фторурацил 500 мг/м^2 внутривенно струйно в 1 день.

Интервал 3 недели, 4 курса.

Или **АС:**

Доксорубин 60 мг/м^2 внутривенно в течение 20–30 мин в 1 день;

Циклофосфамид 600 мг/м^2 внутривенно в течение 20–30 мин в 1 день.

Интервал 3 недели, 4 курса.

Или **ЕС:**

Эпирубин $60\text{--}90 \text{ мг/м}^2$ внутривенно в течение 20 мин в 1 день;

Циклофосфамид 600 мг/м^2 внутривенно в течение 20–30 мин в 1 день.

Интервал 3 недели, 4 курса.

Или **ФЕС:**

Фторурацил 500 мг/м^2 внутривенно струйно в 1 день;

Эпирубин (фарморубин) $50\text{--}100 \text{ мг/м}^2$ внутривенно в течение 20 мин в 1 день;

Циклофосфамид 500 мг/м^2 внутривенно в течение 20–30 мин в 1 день.

Интервал 3 недели, 4 курса.

Затем:

Паклитаксел 175 мг/м^2 (внутривенная 3-часовая инфузия на фоне премедикации). Интервал 3 недели, 4 курса.

При обнаружении микрометастазов в костном мозге (положительные уровни цитокератина и/или маммоглобина) после адъювантной химиотерапии паклитакселом пациенткам назначают химиотерапию капецитабином в метронном режиме.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Неправильный забор и хранение образцов биологического материала (костный мозг). В этом случае необходимо повторить забор материала.

Критерии оценки категории риска при резектабельном раке молочной железы

Категория риска	Параметры
Низкий риск	Непораженные лимфатические узлы и наличие всех из нижеперечисленных критериев: <ul style="list-style-type: none"> – pT <2 см – Grade 1 – отсутствие перитуморальной инвазии сосудов, нет гиперэкспрессии/ амплификации HER2/neu – возраст >35 лет
Промежуточный риск	Непораженные лимфатические узлы и, по крайней мере, один из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> – pT >2 см – Grade 2–3 – присутствие перитуморальной инвазии сосудов – имеется гиперэкспрессия или амплификации HER2/neu – возраст <35 лет Пораженные лимфатические узлы (1–3) и нет гиперэкспрессии или амплификации HER2/neu
Высокий риск	Пораженные лимфатические узлы (1–3) и имеется: <ul style="list-style-type: none"> – гиперэкспрессия/амплификация HER2/neu Пораженные лимфатические узлы (4 и более)