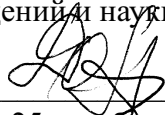


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СОГЛАСОВАНО

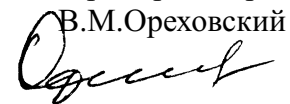
Заместитель начальника
Главного управления
кадровой политики, учебных
заведений и науки Н.И. Доста



25 октября 2000 г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель
министра здравоохранения

В.М.Ореховский


30 октября 2000 г.

Регистрационный № 68-0005

**АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ТАМОКСИФЕНОМ У БОЛЬНЫХ
РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Минск 2000

Учреждения-разработчики: Белорусская медицинская академия последипломного образования, НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.

Авторы: д-р мед. наук, проф. Н.И. Крутилина, канд. мед. наук, доц. Т.В. Костецкая, д-р мед. наук, проф. Л.А. Путырский, канд. мед. наук И.П. Роговцева

Рецензент: д-р мед. наук, проф. Ю.Е.Демидчик

В предлагаемых рекомендациях рассматриваются показания и оптимальные сроки антиэстрогенной терапии у больных ранним раком молочной железы. Рассмотрены механизмы действия тамоксифена (нолвадекса, зитазониума) и возможные побочные эффекты при длительном адъювантном лечении.

Методические рекомендации предназначены для хирургов-онкологов, химиотерапевтов и лучевых терапевтов.

Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь в качестве официального документа.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является причиной 20% всех смертей среди женского населения планеты от злокачественных новообразований. Социальное значение этой формы рака настолько велико, что изыскания по данной проблеме являются ведущими в научной медицине.

Исторически сложилось так, что характер лечения РМЖ определялся уровнем знаний по этой проблеме. На современном этапе установлено, что более 40% женщин с диагнозом раннего РМЖ, несмотря на радикальное хирургическое лечение, умирают от прогрессирования опухолевого процесса в промежутке 5–10 лет после лечения, а показатель 10-летней скорректированной выживаемости при метастатическом поражении подмышечных лимфатических узлов — менее 50%.

Одновременное существование у части больных скрытых микрометастазов при так называемой ранней форме РМЖ ставит под сомнение ценность одного хирургического метода для полного выздоровления. С середины 70-х годов XX века логическим дополнением к хирургическому лечению РМЖ становится адъювантная химиотерапия. Принцип адъювантного лечения РМЖ заключается в лекарственном уничтожении микрометастазов за пределами первичного опухолевого очага после его радикального хирургического удаления. Общепризнанным видом адъювантного лечения РМЖ является полихимиотерапия по схеме CMF или на основе адриамициновых комбинаций у менструирующих больных со II и III стадиями заболевания. Но в общей структуре заболеваемости РМЖ подавляющее большинство составляют женщины в постменопаузе. Ежегодно на их долю приходится 80% новых случаев заболевания РМЖ. Согласно результатам многих клинических исследований, «золотым стандартом» лечения постменопаузальных больных становится тамоксифен (нолвадекс, зитазониум). Удобство и простота клинического использования препарата, минимальные редкие осложнения и многосторонний диапазон механизма действия на опухоль позволяют считать его уникальным среди известных лекарственных препаратов в онкологии.

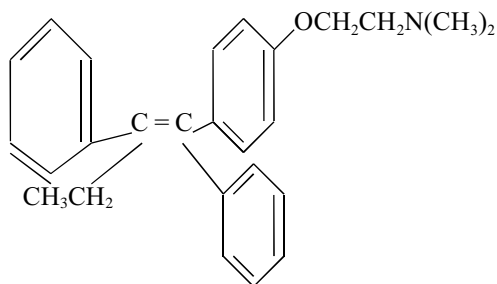
Преимущество тамоксифена в лечении РМЖ:

- 1) повышение общей выживаемости;
- 2) снижение частоты рецидива РМЖ;
- 3) снижение смертности от РМЖ;
- 4) снижение риска развития контралатерального РМЖ.

Статистически достоверно установлено, что тамоксифен снижает риск развития раннего рецидива заболевания и показатель смертности от рака молочной железы не только у женщин в постменопаузе, но также и у молодых пациенток. Кроме того, адъювантное назначение тамоксифена целесообразно как у больных РМЖ с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов, так и у больных без метастазов в регионарных лимфатических узлах. Около одного миллиона женщин в мире принимают тамоксифен с адъювантной целью после комбинированного или комплексного лечения. Столь широкое применение данного средства позволяет ежегодно избежать 20 тысяч смертей от РМЖ во всем мире.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ТАМОКСИФЕНА

Тамоксифен является трансизомером трифенилэтилена, нестероидного антиэстрогенного аналога кломифена.



Исследования *in vitro* предполагают, что главный механизм действия препарата состоит в конкуренции с эстрогенами за эстрогенорецепторы в гормонально чувствительных опухолях молочной железы. Кроме этого, экспериментальные данные показывают, что тамоксифен может действовать посредством стимуляции трансформирующих факторов роста, минуя рецепторы эстрогенов. Он также способен блокировать ангиогенез в опухолевой ткани, ингибировать протеинкиназу C и включать апоптоз — механизм запрограммированной естественной гибели опухолевых клеток. Исследования на животных свидетельствуют о том, что тамоксифен является цитостатиком и в своем роде супрессором опухоли, но он не убивает опухолевые клетки. Когда лечение тамоксифеном прекращается, опухоль рецидивирует.

Тамоксифен может проявлять себя в двух качествах: как агонист эстрогенов и как антагонист эстрогенов — в зависимости от органа-мишени. В женском организме тамоксифен как агонист эстрогенов влияет на кости, печень, эндометрий и вагинальный эпителий. В качестве антагониста эстрогенов тамоксифен влияет на протоковый эпителий ткани молочной железы. Постоянная концентрация препарата в плазме крови достигается после четырех недель применения. Тамоксифен метаболизируется в основном в печени и выделяется с желчью. Окончательный полураспад метаболитов тамоксифена занимает 14 дней. Тамоксифен и его метаболиты являются исключительно белковыми соединениями и проходят печеночно-кишечную рециркуляцию.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ТАМОКСИФЕНА

Тамоксифен показан женщинам с положительными рецепторами эстрогенов в первичной опухоли молочной железы. Для тех больных, которым по различным причинам не удалось определить эстрогенорецепторы в опухоли, более целесообразно принимать с адьювантной целью тамоксифен, чем отказываться от него (см. табл.).

Эстрогеноре- цепторы	Постменопауза		Пременопауза	
	n +	n-	n +	n-
ЭР +/ЭР?	Tx	Tx	Tx	Tx

N – наличие (+) или отсутствие (-) метастазов в регионарных лимфатических узлах;

Tx – тамоксифен (нолвадекс, зитазониум)

Адьювантное лечение тамоксифеном следует проводить независимо от возраста женщин, состояния лимфатических узлов в дополнение к предшествовавшей адьювантной химиотерапии.

МЕТОДИКА ПРИМЕНЕНИЯ ТАМОКСИФЕНА

Тамоксифен (нолвадекс, зитазониум) назначается по 10 мг 2 раза в сутки или 1 таблетка 20 мг ежедневно в течение 5 лет после радикального лечения. Для мужчин, страдающих раком грудной железы, тамоксифен по 20 мг в сутки также является стандартной адьювантной терапией. При появлении отдаленных метастазов в течение указанного периода времени следует прекратить адьювантную терапию тамоксифеном и использовать другие методы противоопухолевого лечения.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ТАМОКСИФЕНА

Тамоксифен обычно хорошо переносится. Описываемые побочные свойства препарата связаны с его эстрогенным влиянием, они редко являются причиной прекращения лечения. Самыми общими считаются вазомоторные симптомы: чувство прилива, потливость, учащение пульса, которые встречаются в 15–20% случаев. Гинекологические симптомы у постменопаузальных больных обычно сводятся к возможности появления вагинального зуда и лишь в отдельных случаях наблюдаются кровянистые выделения из влагалища. Появление тошноты после применения тамоксифена описывают как случайную побочную реакцию.

Спорадические сообщения о влиянии тамоксифена на сетчатку глаза можно расценивать как обострение случаев уже существовавших изменений со стороны органов зрения. Длительная антикоагулянтная терапия, назначаемая для лечения сопутствующих соматических заболеваний, является противопоказанием для применения тамоксифена. В подобных ситуациях терапию тамоксифеном следует прекратить. Женщины, получающие тамоксифен, должны быть предупреждены о риске возникновения патологии эндометрия, поэтому ежегодно они должны проходить гинекологические осмотры с аспирационной биопсией полости матки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адьювантная терапия тамоксифеном является ценным методом для более широкой группы больных, чем было принято считать ранее. Применение тамоксифена среди молодых женщин приводит к существенному увеличению выживаемости. Дополнительное назначение тамоксифена у больных РМЖ после адьювантной полихимиотерапии особенно улучшило показатели безрецидивной и общей выживаемости. Статистически достоверно установлено, что адьювантное лечение тамоксифеном, начатое в ближайшие сроки после хирургического вмешательства, предотвращает рецидив РМЖ у 1 из 6 женщин и спасает 1 из 12 от смерти, независимо от возраста.

Способность тамоксифена уменьшать частоту развития контрлатерального РМЖ на протяжении 10 лет после первичного диагноза проявляется у 96% женщин, получающих в течение 5 лет после радикального хирургического лечения адьювантную антиэстрогенную терапию.

Врач должен действовать в интересах больной, поэтому при рекомендации адьювантной терапии тамоксифеном следует предупредить женщин, что с увеличением длительности адьювантного лечения увеличивается его клинический эффект.