

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



2 марта 2006 г.

Регистрационный № 81-0805

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМУ ЛЕЧЕНИЮ
БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ I–II СТАДИИ С
ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ ВОЗВРАТА БОЛЕЗНИ**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: 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, О.Г. Киселёв, Н.А. Козловская

Несмотря на существенные успехи, достигнутые в современной онкологии, проблемы заболеваемости, диагностики и лечения рака молочной железы (РМЖ) остаются неизменно актуальными. В развитых странах РМЖ занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости женского населения. Заболеваемость им составляет до 120 случаев на 100 000 женщин. Динамика последних лет указывает на реальный рост числа заболевших, не связанный со старением населения.

Аналогичная общемировой тенденции ситуация складывается и в нашей республике. В структуре онкологической заболеваемости женского населения Беларуси РМЖ давно вышел на первое место и составляет около 18 %. Согласно статистическим данным, в 2003 г. было 60,9 вновь заболевших на 100 тыс. женского населения. В среднем риску заболеть раком молочной железы подвержена каждая восьмая женщина. Смертность от него составляет около 24 случаев на 100 000 женщин.

За последние 5 лет совершенствовались методы диагностики и росла информированность населения. Вследствие этого значительно повысился удельный вес больных с I и II стадиями заболевания, когда имеются реальные шансы на успех лечения и благополучные отдаленные результаты. В среднем по Беларуси пациентки этой группы составляют около 80 % (79,4 % в 2003 г.). К сожалению, следует отметить, что среди этих больных все чаще встречаются женщины молодого возраста. Для них очень важна социально-психологическая сторона специального лечения. Необходимо не только вылечить такую больную, но и принять все меры для сохранения качества жизни.

Стремление уменьшить тяжесть социальных последствий лечения заставляет онкологов искать новые пути консервативного лечения. Накопленный за последние десятилетия опыт убедительно доказал, что сокращение объема оперативного вмешательства при «малых» формах рака молочной железы не приводит к ухудшению показателя выживаемости.

Современная биологическая концепция рассматривает РМЖ как системный процесс, при котором местный рост и генерализация опухоли происходят практически одновременно. Более чем у половины больных с самого начала имеет место агрессивное течение заболевания, при котором опухоли размером до 1 см могут сопровождаться обширным

метастазированием, что с каждым годом все больше и больше расширяет показания к применению адъювантного системного лечения при I–II стадии РМЖ.

Внедрение в последние десятилетия в онкологическую практику значительного числа новых цитостатиков и гормональных препаратов позволило добиться улучшения непосредственных результатов лечения больных РМЖ. В то же время при прогностически неблагоприятных формах этого заболевания долговременная выживаемость увеличилась незначительно или практически не изменилась.

Разработанный нами способ комплексного лечения, включающий попеременное применение в адъювантном (послеоперационном) режиме химио- и лучевой терапии со сменой схемы химиотерапии («сэндвич»-схема), апробирован у 100 пациенток в ходе научного исследования при лечении больных РМЖ I–II стадии с неблагоприятными факторами прогноза.

В исследовании сравнивались две схемы полихимиотерапии в контексте адъювантного лечения: АС (адриамицин+циклофосфан), являющаяся стандартом в большинстве стран мира, и ENVB (эпирубицин+винорельбин), применяемую только у больных метастатическим РМЖ. Достоверных различий в показателях выживаемости получено не было, однако токсичность схемы ENVB была ниже, субъективно она переносится легче, кардиотоксичность ее ниже и длительность безрецидивного периода выше.

К применению можно рекомендовать обе схемы химиотерапии, тем не менее при достаточной обеспеченности лечебных учреждений химиопрепаратами предпочтение следует отдавать схеме ENVB.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Данная методика лечения применима к больным РМЖ I–II стадии после выполнения органосохраняющей операции, имеющим неблагоприятные прогностические факторы: N+, размер опухоли > 1,5 см, эмболы опухолевых клеток в кровеносных и/или лимфатических сосудах, опухоли с низкой степенью дифференцировки (grade 3), мультифокальные зачатки опухолевого роста, возраст больной менее 35 лет.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- адриаамицин (доксорубицин);
- эпирубицин (фармарубицин);
- циклофосфамид;
- 5-фторурацил;
- метотрексат;
- антиэметики (ондансетрон, трописетрон, гранисетрон и др.)
- стимуляторы гемопоэза (нейпоген и др.)

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Обследование больных проводят с целью уточнения диагноза, степени распространенности опухолевого процесса, определения эффективности лучевой и лекарственной терапии, а также для оценки состояния жизненно важных систем организма в процессе лечения.

До начала лечения больной должен быть выполнен первичный осмотр (аускультация, пальпация, перкуссия); регистрируется возраст, рост, вес и общее состояние по шкале Карновского, гинекологический анамнез и наследственность.

Для уточнения диагноза и стадии заболевания выполняют:

- маммографию;
- УЗИ молочных желез;
- морфологическое исследование пунктата или биоптата опухоли;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости;
- остеосцинтиграфию и/или рентгенологическое обследование костной системы;
- определение рецепторов стероидных гормонов опухоли (при возможности).

Для оценки состояния жизненно важных систем организма в процессе лечения выполняют:

- развернутый общий анализ крови (до начала лечения, на 3-и–4-е сут от начала каждого курса ПХТ с целью коррекции возможных нарушений);

- общий анализ мочи (до начала лечения, на 3-и–4-е сут от начала каждого курса ПХТ с целью коррекции возможных нарушений);
- биохимический анализ крови (белок, билирубин, мочевины, креатинин, АСТ, АЛТ, альдолаза, ЩФ, ЛДГ, Na^+ , K^+ , Cl^-) (перед операцией, до начала ПХТ, на 3-и–4-е сут от начала каждого курса ПХТ с целью коррекции возможных нарушений);
- ЭКГ (перед операцией, до начала ПХТ, до начала ЛТ, каждые 10-е сут в процессе лечения);
- ЭхоЭКГ (до начала химиотерапии, в дальнейшем по показаниям);
- осмотр гинекологом;
- осмотр терапевтом.

ТЕХНОЛОГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Сокращенная схема лечения:

операция → *ENVB*×4 *либо* *АС*×4 → *ЛТ* → *СМФ*×3 → *антиэстрогенотерапия* (при менопаузальном статусе с позитивными эстроген-рецепторами).

АС — схема химиотерапии: адриамицин (доксорубицин) + циклофосфан.

ENVB — схема химиотерапии: эпирубицин + навельбин (винорельбин).

СМФ — схема химиотерапии: циклофосфан + метотрексат + 5-фторурацил.

Хирургическое лечение

Выполсектор или квадрант ткани молочной железы с опухолью и подмышечными лимфатическими узлами I-III уровней. При выполнении радикальной резекции обязательному срочному гистологическому исследованию подлежат края отсечения сектора ткани молочной железы. Одновременно может планироваться коррекция второй молочной железы.

ПХТ проводится по схемам:

1. *АС*:

Доксорубицин 50 мг/м² внутривенно в 1-й день.

Циклофосфан 600 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни.

Интервал между курсами — 21 день.

2. ENVB:

Эпирубицин 90 мг/м² внутривенно в 1-й день.

Винорельбин 25 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни.

Интервал между курсами — 21 день.

Первый курс ПХТ необходимо начинать не позднее 14-го дня после оперативного лечения.

3. «Классическая» CMF:

Циклофосфан 100 мг/м² в течение 14 дней per os (при индивидуальной непереносимости данной методики введения допустимо внутривенное введение циклофосфана 600 мг/м² в 1-й и 8-й дни).

Метотрексат 40 мг/м² в 1-й и 8-й дни внутривенно.

5-фторурацил 600 мг/м² в 1-й и 8-й дни внутривенно.

Интервал между курсами — 21–28 дней.

Лучевое лечение

Облучается молочная железа и, при необходимости, зоны регионарного метастазирования (в соответствии с национальными стандартами лечения злокачественных новообразований) в режиме обычного фракционирования дозы до СОД 50 Гр. Дополнительно подводится доза 16 Гр на ложе опухоли также в режиме обычного фракционирования.

Антиэстрогенотерапия проводится по общепринятым принципам тамоксифеном или ингибиторами ароматазы при наличии противопоказаний к предыдущему.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ

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

- циститы.

Для предупреждения тошноты и рвоты следует использовать антиэметические средства, отдавая предпочтение антагонистам рецепторов серотонина (ондансетрон, трописетрон, гранисетрон). Первый прием (в вену или внутрь) осуществляется за 30 мин до начала инфузии цитостатиков. Назначение антиэметиков для усиления противорвотного эффекта может сочетаться с кортикостероидными гормонами (дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон) и седативными средствами.

При выявлении нейтропении 2-й степени и выше (классификация ВОЗ) следует использовать кортикостероидные гормоны, а при отсутствии эффекта — стимуляторы гемопоэза.

Применение антрациклиновых цитостатиков может сопровождаться кардиотоксическим эффектом, что необходимо учитывать при выборе схемы лечения, особенно у пациенток с сопутствующей патологией. Выбор эпирубина как антрациклинового производного позволяет уменьшить этот эффект.

При хроническом цистите в анамнезе целесообразно использовать уропротекторы (уромитексан).

Следует отметить, что в редких случаях применение винорельбина может привести к нейротоксичности. При нейротоксичности 1-й степени дозу препарата следует уменьшить, а при 2–3-й степени лечение данным препаратом прекращается. Для лечения нейротоксичности используют витамины группы В, прозерин.

При возникновении аллергических реакций целесообразна постановка проб со всеми используемыми в лечении цитостатиками в специализированном аллергологическом центре, при выраженной реакции лечение данными препаратами не проводится.

Основным мероприятием для предупреждения возможных стоматитов является соблюдение гигиены полости рта. Для лечения язвенно-некротического стоматита может применяться полоскание полости рта антисептическими растворами, 1–2 % раствором перекиси водорода, отваром ромашки, шалфея, зверобоя, коры дуба. Поскольку нередко в возникновении стоматитов значительная роль принадлежит грибковой и герпетической инфекции, целесообразно использовать местно противогрибковые антибиотики и противовирусные средства.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Острый тромбоз любой локализации.
2. Почечная и печеночная недостаточность.
3. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.
4. Нарушения мозгового кровообращения, а также посттравматический синдром, сопровождающийся органической неврологической симптоматикой.
5. Психические заболевания.
6. Возраст больной старше 65 лет.
7. X-XI степень операционного риска.
8. Центральная локализация опухоли молочной железы.
9. Мультицентрический рост опухоли (расположение очагов в различных квадрантах железы, размер очагов достаточно велик по отношению к размеру самой железы).
10. Статус по шкале Карновского $< 80\%$.
11. Сердечно-сосудистая недостаточность II степени и выше, перенесенный инфаркт миокарда.
12. Беременность.