

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Токарева Дарья Валерьевна

студент, Оренбургский государственный медицинский университет, РФ, г. Оренбург

Сердюк Светлана Владимировна

научный руководитель, канд. мед. наук, доц., Оренбургский государственный медицинский университет, РФ, г. Оренбург

Кудрявцева Алёна Владимировна

научный руководитель, врач-онколог отделения химиотерапии ГАУЗ «Оренбургская РБ», РФ, г. Оренбург

Список сокращений:

РЭ – рецепторы эстрогена; РП- рецепторы прогестерона; АС – адриамицин, циклофосфан; FAS – 5 – фторурацил, адриамицин, циклофосфан; CMF – циклофосфан, метотексат, 5 – фторурацил; TP – карбоплатин, паклитаксел; МХТ – монокимиотерапия; ПХТ – полихимиотерапия; ОВ – общая выживаемость; БВ – безрецидивная выживаемость.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак молочной железы (РМЖ) – злокачественная опухоль железистой ткани молочной железы. В мире это наиболее частая форма рака среди женщин, поражающая в течение жизни от 1/13 до 1/9 женщин в возрасте от 13 до 90 лет. В международной классификации болезней (МКБ – 10) рак молочной железы имеет код C50.

Адъювантная (послеоперационная) химиотерапия применяется при РМЖ уже более четверти столетия. Именно она внесла наибольший вклад в улучшение отдаленных результатов лечения, в частности – увеличение безрецидивной и общей выживаемости больных.

В настоящее время рак молочной железы у женщин является самым распространенным злокачественным заболеванием и составляет 18,4% всех злокачественных новообразований и с каждым годом этот показатель увеличивается. Одной из форм рака молочной железы, имеющей крайне неблагоприятный прогноз, является отечно-инфильтративная, которая включает в себя две разновидности: первичную (истинную) и вторичную формы. По данным различных авторов общая выживаемость при этой форме рака молочной железы в течение 5 лет составляет около 41% и безрецидивная – 8%.

Развитие новых лечебных подходов к лечению рака молочной железы с различными биологическими и клиническими характеристиками делают актуальным дифференцированное изучение непосредственных и отдаленных результатов лечения первичной и вторичной формы. В настоящее время основным направлением при создании лечебных программ для больных отечно-инфильтративной формой является разработка режимов комбинации химиотерапии с одновременной или последовательной лучевой терапией и/или операцией, а также с эндокринотерапией.

АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

Представление о раке молочной железы как о системном заболевании, при котором уже на самых ранних этапах имеются отдаленные микрометастазы, является основанием для проведения системной послеоперационной (адъювантной) терапии у больных операбельным раком молочной железы.

На сегодняшний день учитывается совокупность показателей для назначения адъювантной химиотерапии: стадия заболевания, иммуногистохимия, гормональный статус, возраст, наличие менструальной функции, гистология опухолевого узла. Выбор адъювантной терапии базируется, в первую очередь, на информации о чувствительности опухоли к гормональным воздействиям, определяемой по содержанию рецепторов эстрогенов и/или прогестерона в опухолевой ткани.

Выбор адъювантного лечения у больных с отсутствием метастазов зависит от группы риска. У больных с низкой степенью риска можно рекомендовать назначение тамоксифена или вообще отказаться от дополнительного лекарственного лечения. У больных с высокой степенью риска и отсутствием РЭ и/или РП в опухоли рекомендуется проведение адъювантной химиотерапии (6 курсов АС, FAC или CMF) независимо от состояния менструальной функции. У больных в пременопаузе с положительными рецепторами считается обязательным проведение химиотерапии с последующим назначением тамоксифена в течение 5 лет. В постменопаузе с положительными рецепторами основой адъювантной терапии является прием тамоксифена в течение не менее 5 лет. В старшей возрастной группе (старше 70 лет) основой адъювантной терапии должен быть тамоксифен. У больных с высоким риском и отсутствием РЭ и/или РП в опухоли может обсуждаться вопрос о назначении химиотерапии, при этом обязательно должны быть учтены общее состояние пациентки, сопутствующие заболевания и желание самой больной.

По результатам исследования группы пациентов, было установлено: все 10 пациенток получали ПХТ в режиме FAC, 3 пациентки получали противоопухолевую гормонотерапию тамоксифеном, 2 пациентки получали паклитаксел в режиме МХТ и 4 пациентки получали ПХТ в режиме ТР.

ТАМОКСИФЕН, АС, FAC, CMF, ТР.

Тамоксифен является основным препаратом для проведения адъювантной гормонотерапии у больных раком молочной железы с наличием стероидных рецепторов в опухоли как у постменопаузальных больных, так и у пациенток с сохранной менструальной функцией. Прием тамоксифена в суточной дозе 20 мг в течение 5 лет приводит к достоверному улучшению отдаленных результатов лечения. В настоящее время не получено доказательств того, что увеличение длительности приема свыше 5 лет улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости. Вместе с тем, показано, что даже позднее начало приема тамоксифена (более чем через 2 года после выполнения операции) улучшает отдаленные результаты у женщин с положительными рецепторами. На основании существующего сегодня опыта рекомендуемая продолжительность приема тамоксифена составляет 5 лет.

Эффективное лечение рака молочной железы возникает при применении комбинации противоопухолевых препаратов. На протяжении многих лет широко используется комбинация CMF – циклофосфан, метотрексат, 5 – фторурацил.

ТАКСАНОВЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ.

Таксановые химиопрепараты, для терапии рецидивного и метастатического рака молочной железы рекомендуется назначать в монотерапии. Комбинировать таксановые препараты не рекомендуется с антрациклинами, винорелбином, капецитабином.

К таксановым химиопрепаратам относят:

1. Паклитаксел.
2. Доцетаксел.

3. Паклитаксел + карбоплатин.

В основе противоопухолевого механизма обоих препаратов (паклитаксела и доцетаксела) лежит их способность полимеризовать белок тубулин, основу микротрубочек клетки, тем самым нарушая способность последних формировать веретено деления и прерывая клеточный цикл опухолевой клетки в фазе митоза.

Паклитаксел эффективен и при проведении второй линии химиотерапии, а также у многократно леченных больных с резистентными к антрациклинам опухолями, т.е. в группе пациентов, практически не имевших ранее перспектив в лечении.

Так же, паклитаксел применяется в комбинации с доксорубицином. Было показано, что при проведении 8 циклов доксорубицина в дозе 60 мг/м² и паклитаксела 200мг/м² каждые 3 недели частота объективного эффекта составила 94% при средней продолжительности полной и частичной регрессии 8 и 11 месяцев соответственно. Но комбинация доксорубицина и паклитаксела сопровождалась высокой частотой хронической сердечной недостаточности.

Комбинация доксорубицина и паклитаксела обладает преимуществом в достижении объективных эффектов и времени до прогрессирования, при этом эффективность монокимиотерапии с использованием каждого из компонентов этой комбинации значительно ниже и существенно не различается между собой.

При составлении плана лечения РМЖ врач-онколог назначает пациенту химиопрепараты различных фармакологических групп в различных комбинациях, что требует прогнозирования возможных отдаленных результатов. Для проведения исследования была выбрана группа пациентов (10 пациентов) в возрасте 43 – 68 лет, проходивших химиотерапию в онкологическом отделении ГАУЗ «Оренбургская РБ».

Таблица 1.

Данные по исследованию

	Диагноз	Схема лечения
1.	C50.9 Молочной железы неуточненной части.левой молочной железы T3N3M0.	А – ПХТ по схеме F-AMT (тамоксифен, адриамицин, метотрексат)
2.	C50.9 Молочной железы неуточненной части.левой молочной железы T4N1M0. Стадия IIIb.	А – ПХТ по схеме F-AMT (тамоксифен, адриамицин, метотрексат)
3.	C50.4 Верхненаружного квадранта молочной железы. Девоймолочной железы T2N0M0, стадия IIa.	8 курсов ПХТ (4 F-AMT (тамоксифен, адриамицин, метотрексат), 4 курса F-AMT (тамоксифен, адриамицин, метотрексат))
4.	C50.9 Молочной железы неуточненной части. Правой молочной железы T2NxM0.	8 курсов ПХТ (4 F-AMT (тамоксифен, адриамицин, метотрексат), 4 курса F-AMT (тамоксифен, адриамицин, метотрексат))
5.	C50.4 Верхненаружного квадранта молочной железы. правой молочной железы T4NxM0.	4 курса F-AMT (тамоксифен, адриамицин, метотрексат)
6.	C50.9 Молочной железы неуточненной части. Правой молочной железы T1NxM0	6 курсов ПХТ (4 F-AMT (тамоксифен, адриамицин, метотрексат), 2 курса F-AMT (тамоксифен, адриамицин, метотрексат))
7.	C50.9 Молочной железы неуточненной части.левой молочной железы T2N0M0. ЭР=2+, ПР=0.	6 курсов А-ПХТ(ФАС). 1 курс А-ПХТ(ФАС) (тамоксифен, флуороурацил, адриамицин)
8.	C50.9 Молочной железы неуточненной части. Правой молочной железы T2N0M0, узловая форма, стадия IIa. ЭР -7, ПР-0.	4 курс А-ПХТ (флуороурацил, адриамицин, метотрексат)
9.	C50.9 Молочной железы неуточненной части. Правой молочной железы T1N0M0, узловая форма. ЭР-0, ПР-0.	6 курсов А-ПХТ (флуороурацил, адриамицин, метотрексат)
10.	C50.9 Молочной железы неуточненной части.левой молочной железы T4N2M1.	7 курсов ПХТ (4 F-AMT (тамоксифен, адриамицин, метотрексат), 3 курса F-AMT (тамоксифен, адриамицин, метотрексат))

РЕЗУЛЬТАТЫ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

По результатам исследования пациентов, установлено: все 10 пациенток получали полихимиотерапию в режиме FАC, 3 пациентки противоопухолевую гормонотерапию тамоксифеном, 2 пациентки паклитаксел в режиме монохимиотерапии и 4 пациентки – ПХТ в режиме ТР.

Результаты безрецидивной выживаемости составили 17,13 мес, 1-летняя – 56%, 3-летняя безрецидивная выживаемость – 32,9%, 5-летняя – 30,4%.

Прием тамоксифена также статистически значимо влиял на безрецидивную и общую выживаемость пациенток ($p=0,0239$) и ($p=0,0298$). В группе больных, принимавших тамоксифен, БВ и ОВ составили 51,7% и 63,5% соответственно, тогда как в группе больных, не получавших гормональную терапию, БВ и ОВ были – 15,8% и 24,3%.

При анализе полученных данных было выявлено, что количество полученных курсов химиотерапии по схеме FАC статистически значимо влияло на общую выживаемость больных ($p=0,0069$). Так при получении 2–3 курсов химиотерапии по схеме FАC 5-летняя ОВ составила – 23%, 4–6 курсов химиотерапии – 42,4%, от 7 до 9 курсов химиотерапии – 53,5% соответственно.

Существенная продолжительность жизни при раке молочной железы даже после рецидива заставляет минимизировать токсичное воздействие, особенно при лечении метастатического рака, за счет редукции доз и назначения монохимиотерапии, перевода пациентов на таблетированные препараты.

Список литературы:

1. Олийниченко П. И., Булкина З. П., Синиборова Т. И. Справочник по полихимиотерапии опухолей. «Здоровье». 2000. 296 с.
2. Онкология: учеб. для вузов. А. А. Шайн. «Академия». 2004. С. 218–260.
3. Онкология: учеб. для вузов. / [под редакцией: акад. РАМН В. И. Чиссова, проф. С. Л. Дарьяловой]. «ГЭОТАР – Медиа». 2007. С. 242–269.
4. Практическая онкология: избранные лекции. / [под редакцией: С. А. Тюляндина, В. М. Моисеенко]. «Центр ТОММ», Санкт – Петербург. 2004. 784 с.
5. Тюляндин С.А., Системная терапия операбельного рака молочной железы // Практическая онкология. – 2002. – Т.3, №1. – С. 29–37.