

НИИ онкологии им. проф.
Н.Н.Петрова Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

ПРИНЦИПЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Канд. мед. наук Р. В. Орлова, д-р мед. наук В. М. Моисеенко

Лечение должно быть:

- *своевременным,*
- *рациональным,*
- *последовательным,*
- *адекватным,*
- *перспективным,*
- *этапным,*
- *комплексным.*

Лечение больных диссеминированным раком молочной железы (РМЖ) представляет одну из наиболее сложных проблем клинической онкологии. Это прежде всего связано с:

- неоднородностью заболевания (биологическая, кинетическая и др.);
- умеренной чувствительностью опухоли к химио- и гормонотерапии;
- отсутствием абсолютных признаков чувствительности и резистентности к современным противоопухолевым препаратам.

Многолетний опыт крупнейших мировых онкологических центров, достижения в клинической онкологии последних десятилетий, синтез противоопухолевых препаратов с принципиально новыми механизмами действия привели к несомненному прогрессу в лечении диссеминированного РМЖ. Однако, как показали последние исследования, совершенствование лекарственного лечения не сопровождается снижением смертности в популяции от этой патологии. Средняя продолжительность жизни пациенток с момента выявления метастазов по-прежнему не превышает 3 лет, при этом более 5 лет живут 25–30%, более 10 лет – 10% больных. Медиана выживаемости больных, получавших самое современное лечение, только на 3–4 мес больше, чем у нелеченных больных [1]. Таким образом, можно констатировать, что в настоящее время РМЖ на стадии клинической диссеминации остаётся неизлечимым заболеванием. Это означает, что у больной рано или поздно будут клинические проявления прогрессирования этой опухоли, которые в конце концов станут причиной её смерти.

Концепция неизлечимости диссеминированного РМЖ в настоящее время определяет выбор тактики лечения этого заболевания, основной целью которого являются максимальное продление жизни больной и облегчение симптомов болезни.

Всесторонний анализ литературных данных, а также собственный обширный опыт лечения больных с этой патологией позволили сформулировать принципы проведения лекарственного лечения диссеминированного РМЖ.

С нашей точки зрения лечение должно быть:

- своевременным,
- рациональным,
- последовательным,
- адекватным,
- перспективным,
- этапным,
- комплексным.

Принцип **своевременности** определяет оптимальное время начала лечения.

Когда нужно начинать лечить диссеминированный РМЖ? Нужно ли ожидать клинического проявления метастазов или начинать лечение необходимо сразу после их выявления на доклинической стадии (например, случайно при плановом обследовании)?

С одной стороны, очевидно, что лечебные методы эффективнее при небольших размерах опухолевой массы в организме и это диктует целесообразность раннего начала лечения. С другой стороны, хорошо известно, что раннее выявление метастазов не приводит к увеличению общей выживаемости больных [4]. Поэтому некоторые специалисты не рекомендуют проведение частых диагностических тестов для выявления метастазов (так называемое диспансерное наблюдение) до тех пор, пока они не станут клинически очевидными. Вопрос о целесообразности начала лечения до настоящего времени окончательно не решён.

С нашей точки зрения, лечение диссеминированного РМЖ необходимо начинать после получения объективных данных, подтверждающих наличие метастазов (физикальные данные, рентгенологическое, ультразвуковое исследования и др.), даже при отсутствии клинической симптоматики. Только наличие жалоб пациента без объективного подтверждения прогрессирования опухоли не может быть основанием для

немедленного начала противоопухолевой терапии.

Рациональность лечения предполагает сбалансированность одного из методов лекарственного лечения с точки зрения ожидаемой эффективности и токсичности. Например, вряд ли целесообразно больной, получавшей несколько линий химиотерапии без лечебного эффекта, планировать высокодозную химиотерапию с трансплантацией периферических стволовых клеток. Очевидно, что в этом случае ожидаемая эффективность лечения будет значительно ниже ожидаемой токсичности.

Для реализации принципа рациональности необходимо учитывать:

- характер опухолевого процесса,
- спектр чувствительности опухоли к предлагаемому лечению,
- общее состояние больного,
- возраст,
- ожидаемую продолжительность жизни,
- сопутствующую патологию,
- функциональные показатели органов (печени, почек, сердца),
- эффективность и токсичность предшествующего противоопухолевого лечения.

В практической деятельности при выборе противоопухолевого препарата целесообразно использовать следующие положения [4]:

- предпочтение отдаётся препаратам, вызывающим наибольшее число объективных лечебных эффектов (полный и частичный регресс);
- при наличии нескольких препаратов, обладающих одинаковой эффективностью, предпочтение отдаётся наименее токсичным;
- препарат должен использоваться в наиболее эффективной дозе и режиме.

Последнее положение напрямую связано с принципом **адекватности лечения**, который является одним из основополагающих положений современной химиотерапии – зависимости дозы и эффекта цитостатика. По данным V. DeVita [4], редуцирование дозы препарата на 20% сопровождается снижением частоты лечебных эффектов на 50%. В связи с этим, несомненно ошибочным является использование фиксированных доз цитостатиков. Дозу цитостатика следует определить индивидуально с учётом поверхности тела больной (мг/м²). Редуцирование дозы допустимо только при:

- высокой токсичности предыдущего цикла,
- тяжёлом общем состоянии,
- снижении гематологических показателей,
- нарушении функции печени и почек.

Кроме того, расчётная доза препарата должна вводиться с постоянным интервалом, который должен быть максимально коротким и обеспечивающим только восстановление наиболее чувствительных органов (в первую очередь костного мозга).

Принцип **последовательного лечения** предполагает обоснование продолжительности конкретной линии противоопухолевой терапии. Это означает, что отмена проводимого лекарственного лечения и переход к другому возможны только в случае убедительных данных о неэффективности терапии или выраженной её токсичности. Нередкой ошибкой является частая, необоснованная отмена препаратов. При этом в течение

короткого периода времени иногда меняется несколько линий терапии.

При проведении гормонотерапии следует учитывать, что она оказывает в основном цитостатическое действие и требует постоянного введения гормональных препаратов. Продолжительность этого вида лечения должна быть не менее 6–8 нед до первой оценки лечебного эффекта и в целом проводится последовательно до прогрессирования опухоли [5].

При проведении химиотерапии лечебный эффект обычно проявляется через 7–14 нед. Это означает, что для оценки клинического эффекта необходимо проведение не менее 2 циклов с интервалом 3–4 нед.

Вторым важным вопросом, связанным с этим принципом, является продолжительность химиотерапии. Для решения этого вопроса предлагается два подхода:

1) химиотерапия по одной схеме проводится до прогрессирования опухоли (в некоторых случаях 10–14 циклов и более);

2) проводится по одной схеме 4–8 циклов, но не менее 2 циклов после достижения максимального эффекта с последующим наблюдением за больной.

В обоих случаях показатели общей выживаемости одинаковы. Однако первый подход сопровождается большей продолжительностью периода до прогрессирования, хотя, несомненно, ухудшает качество жизни больных в связи с необходимостью постоянного проведения химиотерапии и нарастанием токсичности.

Поэтому нам представляется предпочтительным второй подход.

При этом после завершения успешной химиотерапии больную следует наблюдать и последующее лечение начинать *только при прогрессировании опухоли* (нередко через 9–12 мес). С нашей точки зрения, ошибочным является практикуемое некоторыми врачами немедленное назначение нового вида лечения (например, тамоксифена) после завершения химиотерапии. При этом в пользу дополнительного назначения тамоксифена приводятся следующие аргументы:

- возможность увеличения продолжительности времени до прогрессирования (по аналогии с адьювантным лечением);
- назначая тамоксифен, используется препарат с другим механизмом действия, который способен подавлять рост нечувствительной к химиотерапии части клеточной популяции;
- при дальнейшем прогрессировании болезни назначение тамоксифена, возможно, будет затруднено из-за клинической ситуации, которая может потребовать быстрого лечебного эффекта;
- психологически для многих больных более комфортно проведение терапии, чем тактика «смотри и жди».

Что касается первого аргумента, то действительно на сегодняшний день доказано, что применение последовательного адьювантного назначения тамоксифена после химиотерапии у больных с положительными рецепторами стероидных гормонов позволяет увеличить продолжительность безрецидивного периода. Но это относится к больным с ранними стадиями рака молочной железы, которым проведена радикальная операция, адьювантная химио- и гормонотерапия. Что касается метастатического заболевания, то таких данных пока нет.

Тамоксифен, конечно же, является препаратом с иным, чем химиотерапия, механизмом действия. Поэтому, казалось бы, назначение его целесообразно. Однако в этом случае, не увеличивая продолжительность жизни больной, мы «перескакиваем» сразу ко II линии терапии, тем самым ограничивая наши последующие возможности и по существу «перелечивая» пациентку. Кроме того, мы теряем реальную возможность получить выраженный лечебный эффект после назначения тамоксифена при последующем прогрессировании опухоли. Что касается тезиса о возможности клинической ситуации, которая потребует быстрого лечебного эффекта, то она маловероятна при условии тщательного наблюдения за больной.

Психологически прекращение лекарственной терапии некоторыми больными переносится действительно плохо. Такие пациентки на это время ищут альтернативные методы лечения. Однако искусство клинициста состоит в том, чтобы убедить больную воздержаться от этого. И последнее, хорошо ли, если больная вплоть до прогрессирования опухоли будет получать малотоксичное, но, возможно, неэффективное лечение? При том, что лечебный эффект химиотерапии I линии может продолжаться 12 мес и более.

Следующим принципом является **перспективность лечения**, который предполагает планирование лечебных мероприятий с учётом неуклонного прогрессирования диссеминированного РМЖ. Это означает, что начиная I линию терапии, следует помнить – рано или поздно, даже в случае высокой эффективности лечения, будет прогрессирование опухоли и потребуются проведение последующих линий (II, III, IV). Нередко приходится наблюдать больных, которым сразу после выявления метастазов начинают интенсивное противоопухолевое лечение, одновременно назначается химио- и гормонотерапия или несколько вариантов гормонотерапии. Ошибочность такого подхода подтверждается тем, что интенсификация терапии с комбинированным использованием химио- и гормонотерапии или комбинированием нескольких гормональных препаратов не приводит к существенным изменениям в продолжительности лечебного эффекта и выживаемости больных [6]. Кроме того, в этом случае врач ставит себя в очень сложное положение из-за того, что имеющийся арсенал терапевтических средств у этой больной в значительной степени будет исчерпан уже в начале лечения, тогда как правильное перспективное планирование лечения позволяет избежать этого и последовательно переходить от I к пос-

ледующим линиям противоопухолевой терапии.

Принцип **этапного лечения** предполагает последовательное использование нескольких линий терапии диссеминированного РМЖ. Это означает, что ни в коем случае нельзя ограничиваться одной линией лечения. Некоторые больные, у которых отсутствует лечебный эффект при проведении I линии терапии (например, доксорубицином), признаются инкурабельными и получают в дальнейшем только симптоматическое лечение. Между тем у них с большой вероятностью можно получить удовлетворительный эффект другими препаратами [2, 3]. Безусловно, вероятность получения лечебного эффекта с назначением каждой последующей линии снижается. Однако не следует лишать больного шанса на продление жизни и/или улучшение её качества.

Принцип **комплексного лечения** предполагает рациональное сочетание системной и местной терапии опухоли. При этом приоритет, несомненно, принадлежит системному лечению, так как опухоль генерализованна. Поэтому бессмысленна попытка последовательного удаления или облучения метастатических очагов. Однако нельзя забывать и о том, что в ряде случаев с помощью локальных методов (лучевая терапия, циторедуктивное хирургическое лечение) с последующей системной терапией можно добиться удовлетворительных лечебных результатов. К таким ситуациям относятся:

- одиночные метастазы в головной мозг и сетчатку глаза,
- сдавление спинного мозга,
- патологический перелом костей,
- плевральный или перикардиальный выпот с нарушенной лёгочной и сердечной функцией,
- местнораспространённая опухоль с изъязвлением,
- локальный рецидив,
- единственный солитарный метастаз после длительного безрецидивного периода.

Опыт подсказывает, что выполнение эндопротезирования при переломах трубчатых костей или укрепление металлическими пластинами позвонков, или удаление распадающейся опухоли в ряде случаев несомненно, оправдано, так как позволяет поддерживать удовлетворительное качество жизни пациентов.

Только соблюдение вышеуказанных принципов, как нам представляется, позволяет добиться оптимальных результатов при лечении диссеминированного РМЖ. Кроме того, эти же принципы могут быть использованы при лечении больных другими диссеминированными солидными опухолями различных локализаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеенко В. М., Семиглазов В. Ф., Тюляндин С. А. Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы. – СПб.: Грифон, 1997. – 253 с.
2. Моисеенко В. М., Орлова Р. В. Эффективность современной химиотерапии у больных метастатическим раком молочной железы, резистентным к антрациклиновым антибиотикам // *Вопр. онкол.* – 1999. – №4. – С. 445–447.
3. Переводчикова Н. И. Новое в терапии рака молочной железы. – М., 1998. – 91 с.
4. DeVita V., Hellman S., Rosenberg S.: *Cancer: Principles and Practice of oncology. Fifth Edition.* – Philadelphia, 1997
5. Harris J., Morrow M., Norton L. *Malignant tumor of the breast. In: Principle and Practice of Oncology.* Lippincott-Raven. Philadelphia, 1997. - Chapter 36., p.1541-1661
6. Henderson C. *Chemotherapy for metastatic disease. In: Breast diseases, Ed. by J. Harris et al. 2nd edit.* Lippincott Company. Philadelphia, 1991.