

Рак молочной железы

**Молочная железа – орган,
который кормит
онкологов с рождения...■**

Рак молочной железы – самая часто встречающаяся злокачественная опухоль у женщин

На протяжении жизни каждая 8-я женщина имеет риск заболеть раком молочной железы

К сожалению, основные факторы риска развития рака молочной железы не предотвратимы...

- Женский пол
- Возраст

Возраст, как фактор риска развития РМЖ

Риск

До 30 лет 1 из 2,000

До 40 лет 1 из 233

До 50 лет 1 из 53

До 60 лет 1 из 22

До 70 лет 1 из 13

До 80 лет 1 из 9

На протяжении жизни 1 из 8

Факторы риска

ПРЕДОТВРАТИМЫЕ

- Злоупотребление алкоголем (по-американски)
- Облучение (в т.ч. при диагностических исследованиях)
- Воздействие половых гормонов (эстрогенов)
 - Избыточный вес
 - Бездетность
 - 1-е роды в возрасте старше 30 лет
 - Заместительная гормонотерапия

Факторы риска

НЕПРЕДОТВРАТИМЫЕ

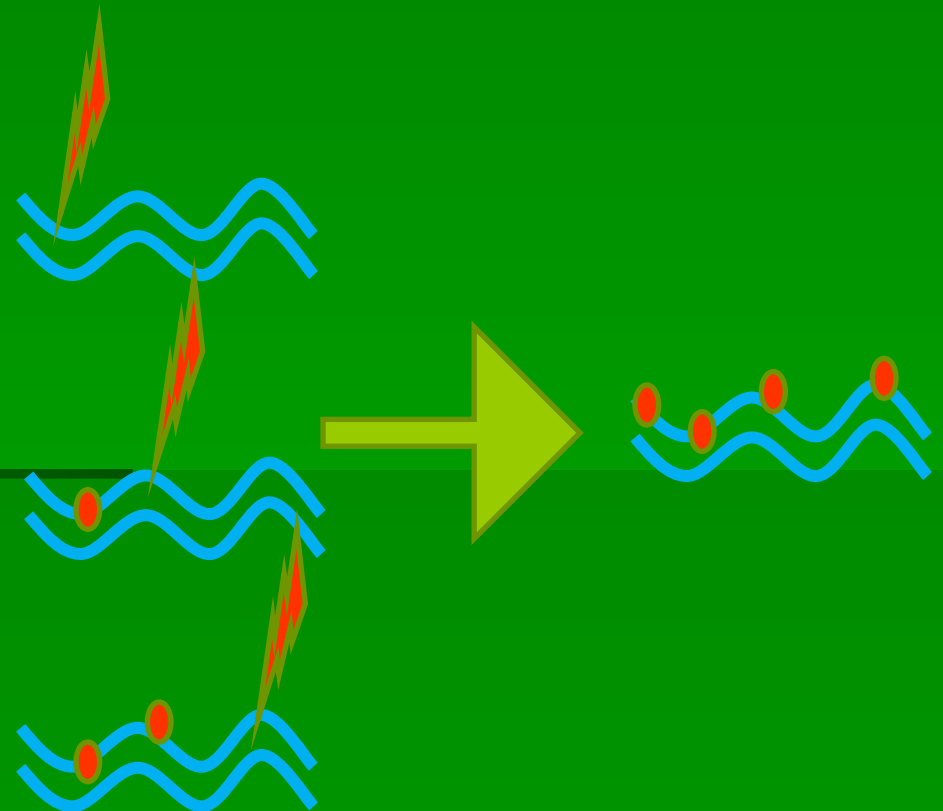
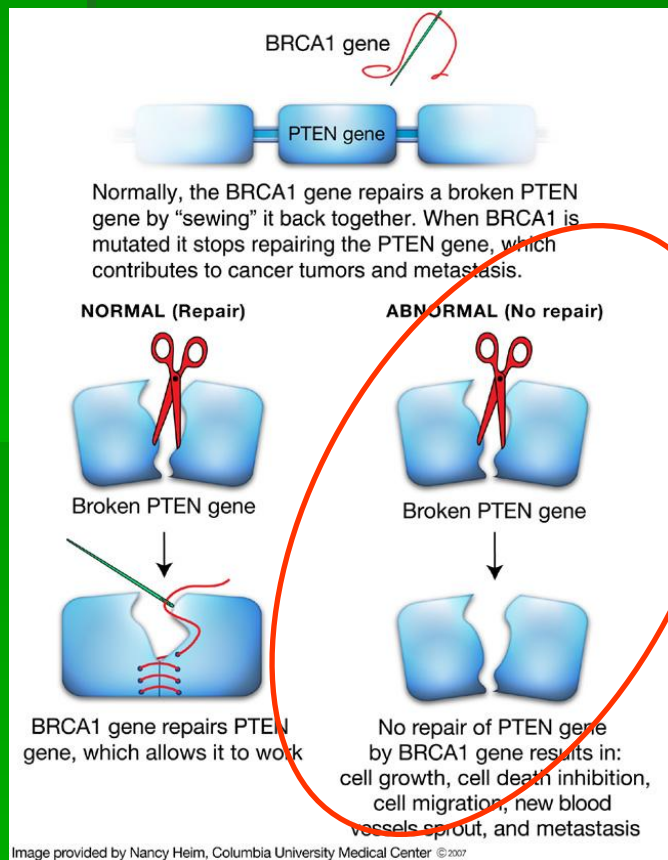
- Воздействие половых гормонов (эстрогенов)
 - Раннее менархе (до 12 лет)
 - Поздняя менопауза (после 55 лет)
- Возраст
- Наследственность
 - РМЖ у кровных родственников
 - Мутация генов «предрасположенности» к РМЖ (BRCA, p53, PTEN)

Повышение риска развития РМЖ



Что же такое гены **BRCA**?

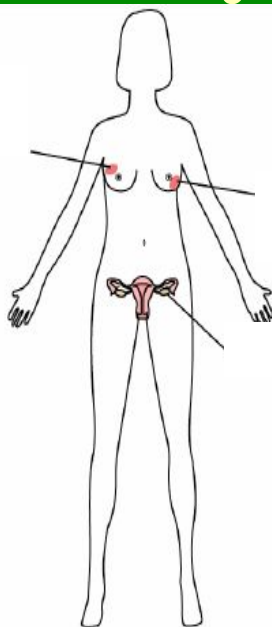
- Гены, кодирующие белок, отвечающий за репарацию двухцепочечных разрывов ДНК



Влияние мутации генов BRCA

РМЖ
(обычно ранний)

50-85%



Рак второй железы

40-60%

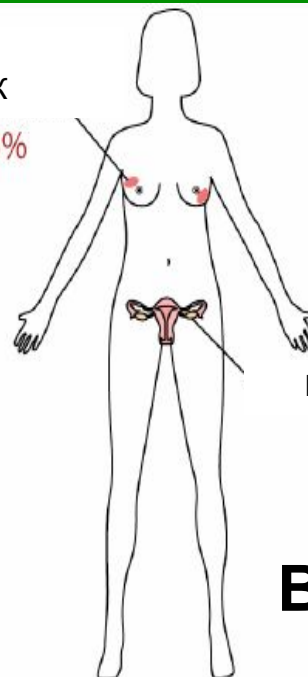
Рак яичников

15-45%

BRCA-1

РМЖ

-85%



РМЖ у
мужчин

6%

Рак яичников

10-20%

BRCA-2

Повышение риска развития рака толстой кишки, поджелудочной железы, гортани, простаты и т.д.

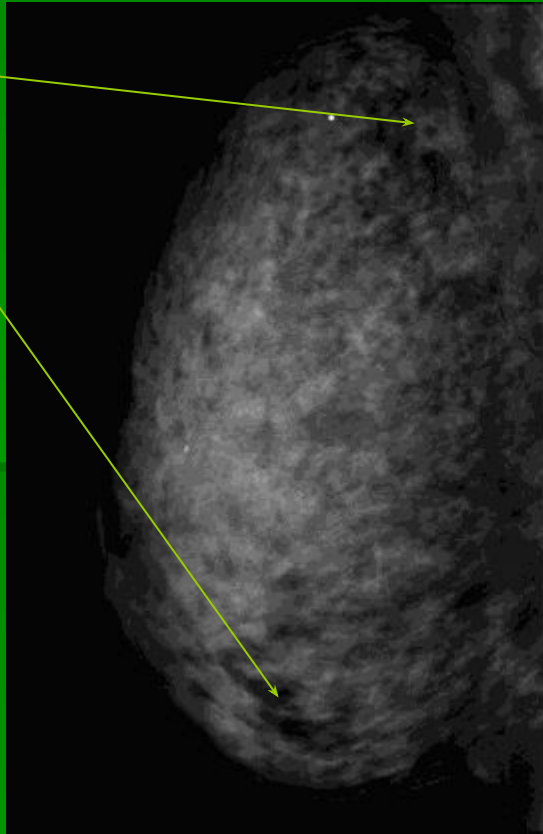
Риск носительства мутации **BRCA** повышен

- «Семейный» РМЖ не всегда связан с BRCA мутацией
- Однако если у больной или кровных родственников
 - Рак молочной железы возник до 50 лет
 - Двусторонний синхронный или метасинхронный РМЖ
 - Сочетание РМЖ и рака яичников
 - РМЖ у мужчины
- Нужна консультация медицинского генетика

Раннее начало скрининга и особые методы скрининга

Маммография

Киста



Профилактическая мастэктомия и овариоэктомия



Рутинный скрининг рака молочной железы

1. Самообследование молочных желез
 - С возраста 20 лет - ежемесячно
2. Обследование врачом
 - Возраст 20-39: каждые 3 года
 - Возраст ≥ 40 : ежегодно
3. Маммография
 - Возраст ≥ 40 : ежегодно

Скрининг

- Система целенаправленных мероприятий, направленных на выявление заболеваний до появления любых симптомов
- **ОСНОВНАЯ ЦЕЛЬ:** снижение смертности

Раннее выявление

- Своевременное выявление за счет
 - Рутинного обследования при визите к врачу, связанного с другими причинами
 - Правильной интерпретации симптомов и онкологической настороженности
 - Разъяснительной работы с пациентами

Обследование (и самообследование) молочных желез

- Самообследование лучше проводить в один и тот же день (не чаще одного раза в месяц):
 - В пременопаузе — в течение первой недели менструального цикла
 - После менопаузы — в один и тот же день каждого календарного месяца

Этап 1

Осмотр белья

- Незначительные и нерегулярные выделения из соска могут оставаться незамеченными при осмотре, но оставлять следы на белье

Этап 2

Общий вид желез

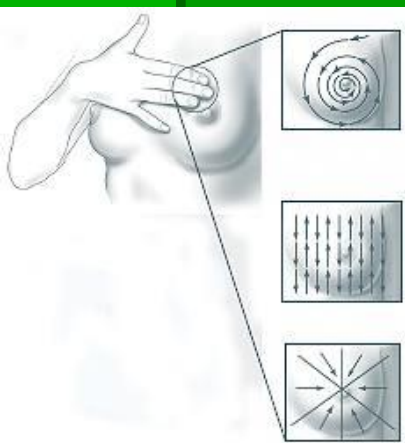
- Самообследование – перед зеркалом
 - Обследование – перед врачом
1. Руки опущены
 2. Руки подняты
 3. Наклоны и повороты в стороны
 - a. Изменение величины, формы, контуров груди
 - b. Симметричность обеих желез в покое и при изменении положения
 - c. Фиксация или смещение одной из желез в сторону
 - d. Выделения из соска
 - e. Локальные втяжения/выбухания
 - f. Изменения кожи



Этап 3

Пальпация молочных желез

- Пальпация проводится подушечками, (не кончиками) пальцев, большой палец в пальпации не участвует
 - поверхностно-ознакомительная пальпация (подкожные образования)
 - глубокая пальпация
 - пальпация подмышечных областей



Что необходимо сделать при обнаружении изменений?

1. *Не паниковать* — большинство изменений не являются опухолью (цисты и фиброаденомы)
2. Обратиться к онкологу (направить пациентку к онкологу)

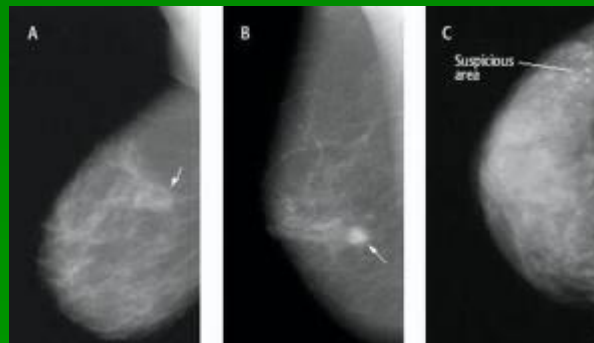
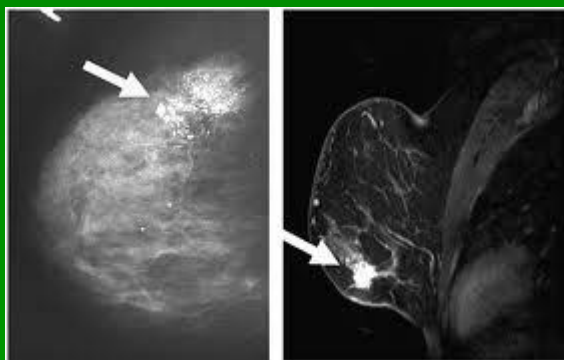
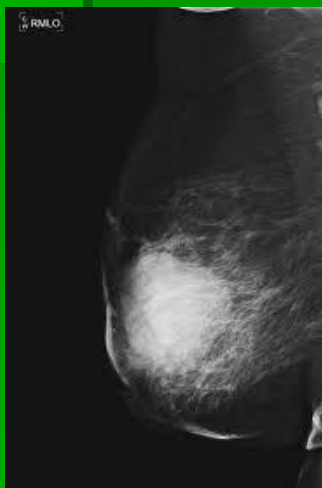
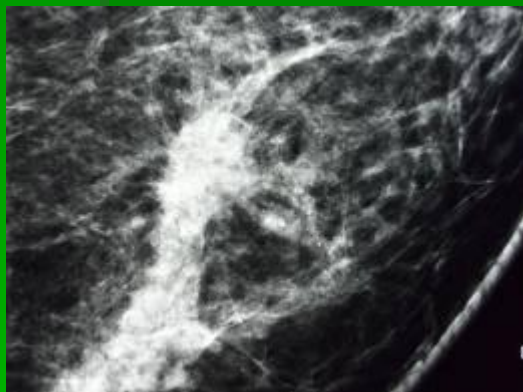
По международным данным

- Эффективность скрининговой маммографии – снижение относительного риска смерти от РМЖ на 15-20% (для предотвращения 1 смерти от РМЖ необходимо обследовать ~ 200 женщин на протяжении 10 лет)
- Регулярное обследование и самообследование к снижению смертности не приводит



Маммография

- Спикулы
- Очаговые микрокальцинаты
- Нарушение архитектоники
- Неравномерная плотность
- Размытость краев



Уточняющая диагностика

- Диагностическая маммография
- УЗИ, МРТ
 - Плотная молочная железа
 - Кисты
 - Оценка лимфоузлов
- Пункция
 - Кисты (опорожнение)
- Цитологическое исследование
 - Содержимое кист

Биопсия молочной железы



Особенности «Российского» рака молочной железы

- Значительно больше доля запущенного (распространенного) рака
- =
- Больше смертность при сопоставимой заболеваемости
- Чаще приходится лечить распространенное заболевание

Это уже не скрининг...

И даже не раннее выявление...



**И с диагностикой здесь все
проще...**



По результатам биопсии

- Подтверждаем (опровергаем) диагноз

+

- Определяем гистологический подтип опухоли
- Определяем наличие мишеней для особых видов лекарственной терапии (эндокринотерапия, целевая терапия)
- Определяем степень злокачественности
- Получаем материал для дополнительных исследований

Обследуем больную для выявления отдаленных метастазов

- В зависимости от стадии процесса в молочной железе (Т и N) и симптомов могут понадобиться:
- Рентгенография органов грудной клетки
- УЗИ или КТ органов брюшной полости
- Сцинтиграфия скелета
- КТ головного мозга
- ...

На основании комплекса исследований определяется

- Распространенность болезни
- Биологические характеристики опухоли

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

Распространенность опухоли

- Система TNM

- ✓ T (tumor) – характеризует первичную опухоль
- ✓ N (nodus) – характеризует региональные лимфатические узлы
- ✓ M (metastasis) – характеризует отдаленные метастазы

Первичная опухоль

Tis (carcinoma in situ)

Преинвазивный рак



Инвазивный рак

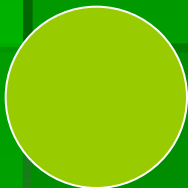
T1 < 2 см в наибольшем измерении



T2 < 5 см в наибольшем измерении



T3 > 5 см в наибольшем измерении



T4 Контактное вовлечение кожи и/или грудной стенки



Регионарные лимфоузлы

■ Лимфоузлы со стороны пораженной молочной железы, в которые в первую очередь происходит лимфоотток

✓ N0 – поражения лимфатических узлов нет

✓ N1-N2 – поражение только подмышечных или только внутригрудных лимфоузлов

✓ N3 – поражение подмышечных и внутригрудных лимфоузлов и/или подключичных и/или надключичных лимфоузлов

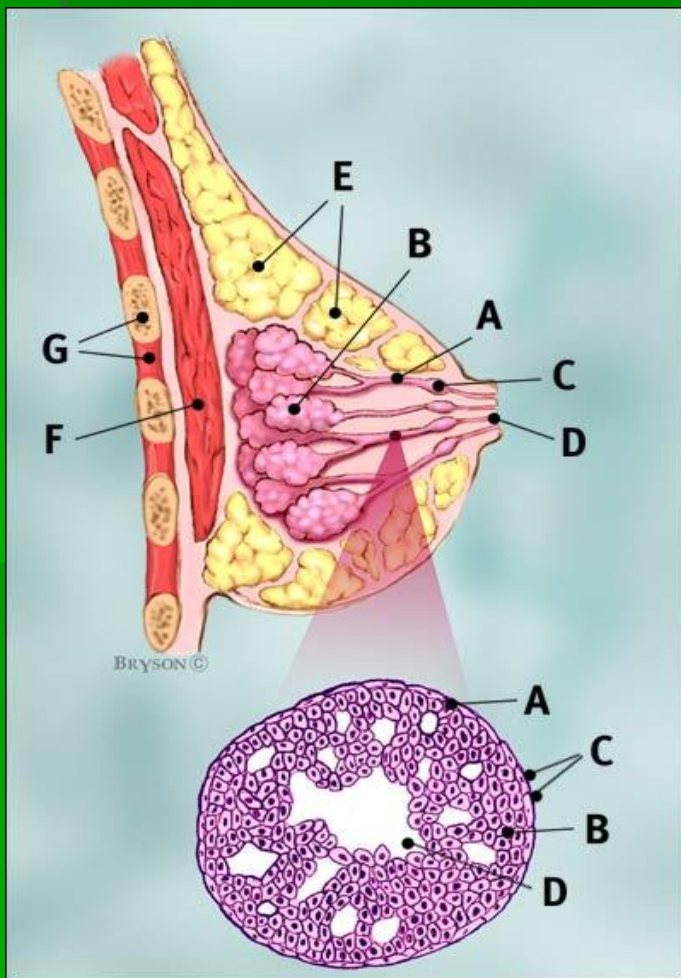
Отдаленные метастазы

- **Клинически или гистологически выявляемые отсевы опухоли в органы и ткани, не описанные в категориях T и N**

✓ M0 – отдаленных метастазов нет

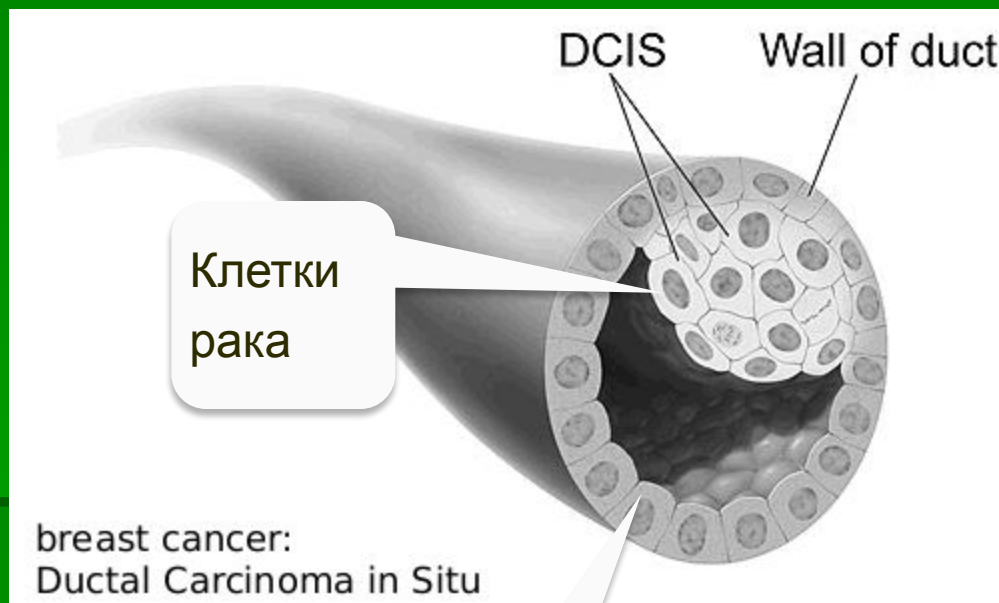
✓ M1 – отдаленные метастазы есть

Стадия 0 (TisNOMO) Преинвазивный рак Ca in situ (CIS)



BRYSON©

Illustration © Mary K. Bryson



Клетки
рака

Нормаль
ные
клетки
протока

Стадии рака молочной железы

- Выделение стадий основано на различии прогноза и/или подходов к лечению

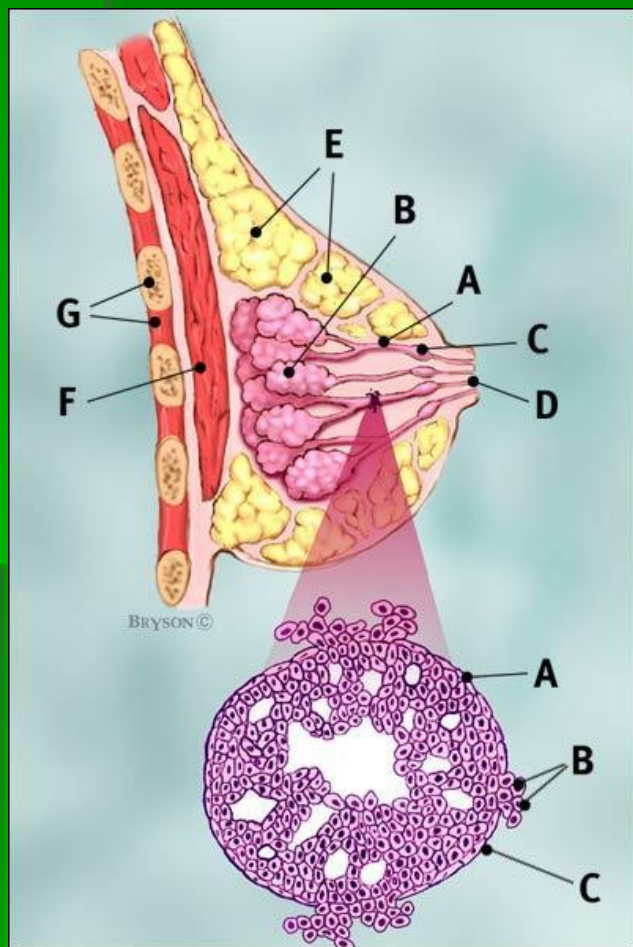
I

II

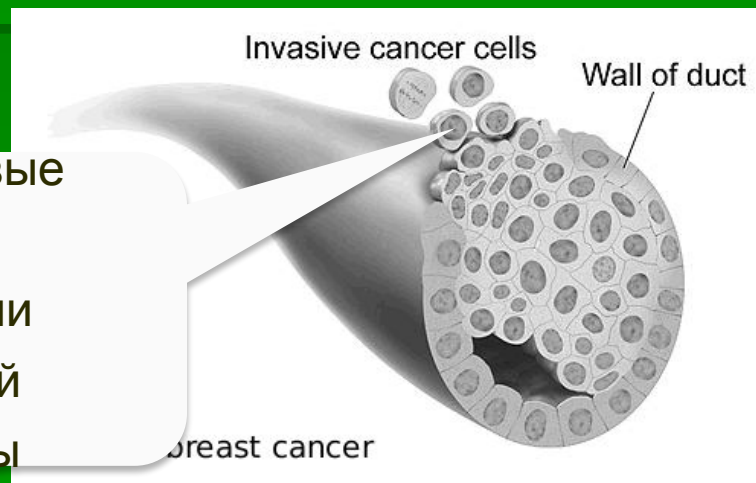
III

IV

Инвазивный рак



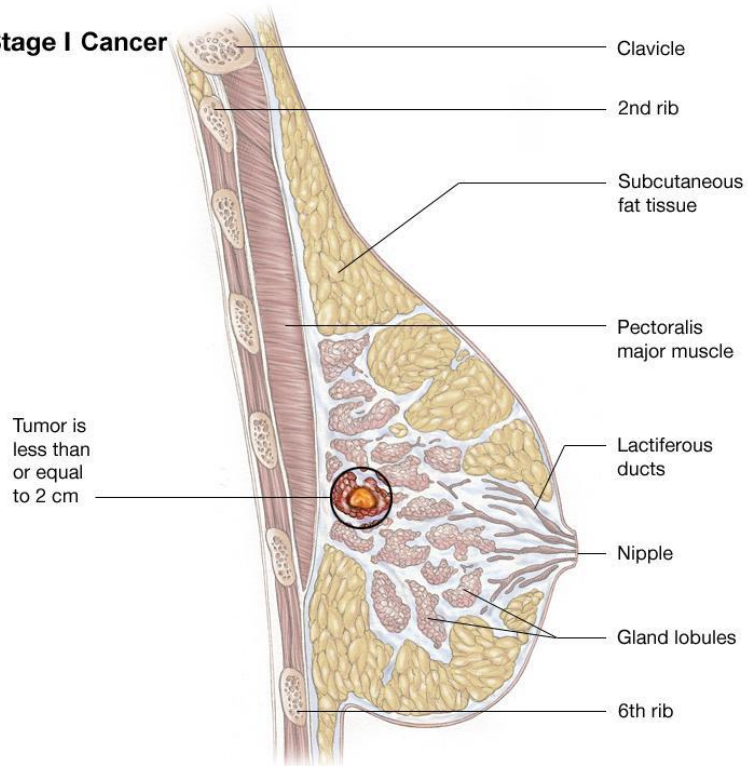
Опухолевые
клетки за
пределами
базальной
мембраны



Стадия I

Robert Morreale/Visual Explanations, LLC

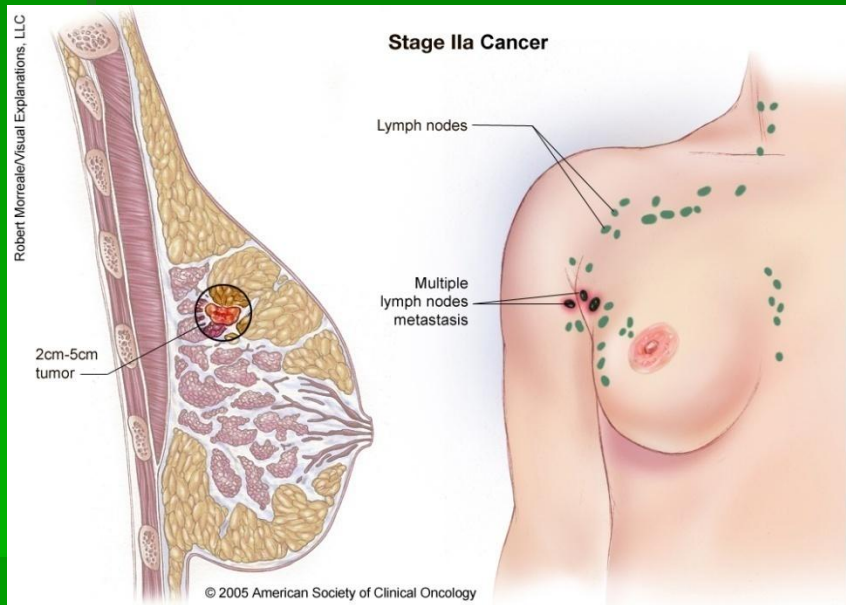
Stage I Cancer



© 2005 American Society of Clinical Oncology

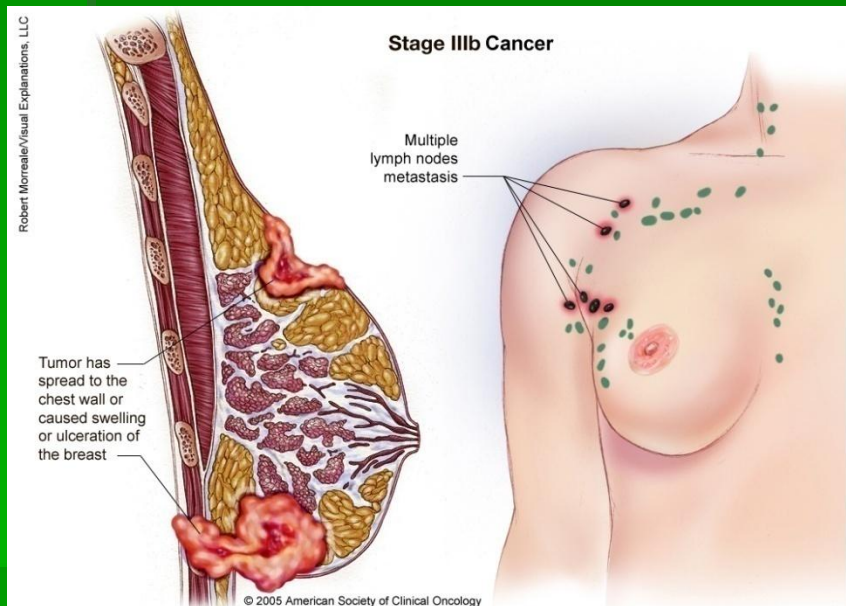
■ T1N0M0

Стадия IIa



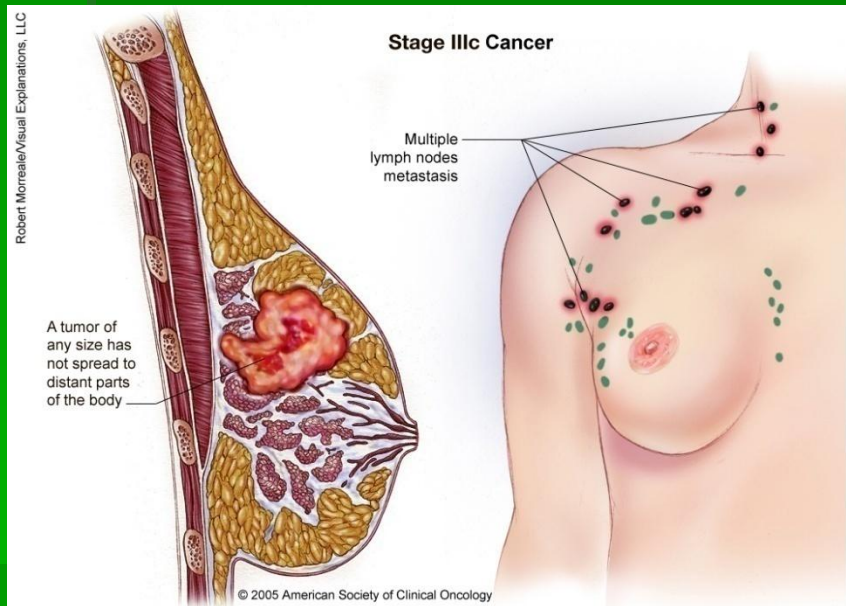
- T1N1M0
- T2N0M0

Стадия IIIb-с



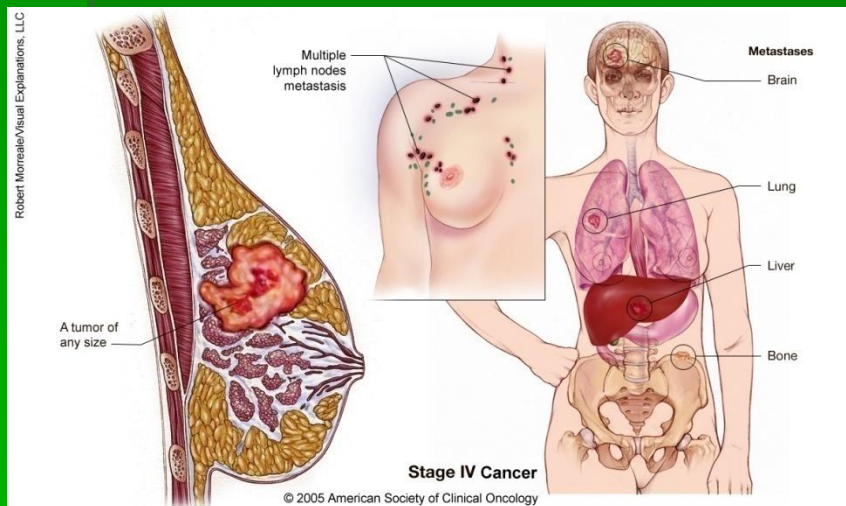
- T4N0-2

Стадия IIIc



- T0-4N3M0

Стадия IV



- T – любое
- N – любое
- M1

Локализованные стадии

I, II, IIIa

Отсутствие отдаленных метастазов, возможность проведения локального лечения на первом этапе

- **Подход к лечению** – комплексный с обязательным включением локальной терапии
- **Цель терапии** – излечение или достижение значительного времени без проявлений болезни
- **Прогноз** – зависит от размеров первичной опухоли, поражения лимфатических узлов и биологических характеристик опухоли

Основа лечения - локальная терапия

- Радикальная операция – удаление первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов
- ✓ Радикальная мастэктомия (полное удаление молочной железы, несущей опухоль)
 - ✓ По Холстеду – с большой и малой грудной мышцами
 - ✓ По Пейти – с малой грудной мышцей
 - ✓ По Маддену – без грудных мышц
- ✓ Органосохраняющие операции
 - Радикальная резекция – удаление части молочной железы, несущей опухоль
 - Лампэктомия – удаление опухоли с небольшим отступом в окружающие ткани (обычно, менее 1 см)

Адьювантная терапия

- Адьювантная терапия – терапия, проводимая **дополнительно** к радикальному локальному лечению, с целью эрадикации (уничтожения) или торможения роста микрометастазов
 - ✓ Лучевая – профилактика местных рецидивов (возврат опухоли в послеоперационной зоне)
 - ✓ Лекарственная (системная) – подавление отдаленных микрометастазов и профилактика местных рецидивов

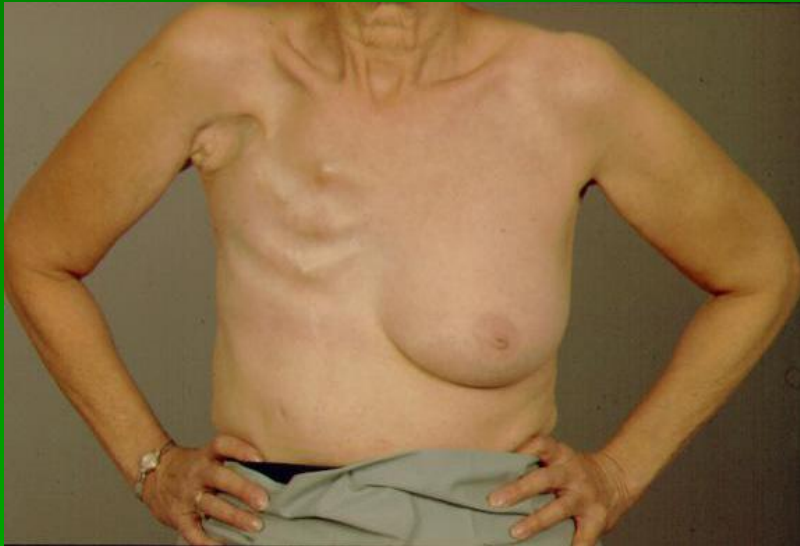
Факторы, влияющие на выбор объема операции

- Размер опухоли
- Локализация опухоли
- Наличие пораженных лимфатических узлов
- Возраст пациентки
- Пожелания больной

Основной фактор, позволивший сократить объем операции

- Появление эффективного лекарственного и лучевого лечения
 - Предоперационного (неoadьювантного)
 - Послеоперационного (адьювантного)

Мастэктомия по Холстеду



Мастэктомия по Маддену



Лампэктомия



Радикальная резекция



Славьтесь хирурги наши пластические...■



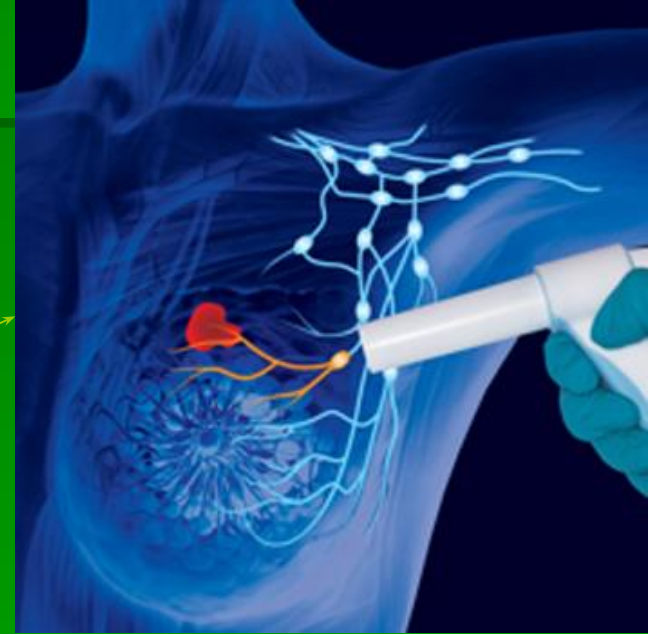
И не наши - тоже...■



Подмышечная лимфаденэктомия для всех?



Сторожевой лимфоузел



Лекарственная терапия

- Химиотерапия
- Эндокринотерапия
- Целевая терапия

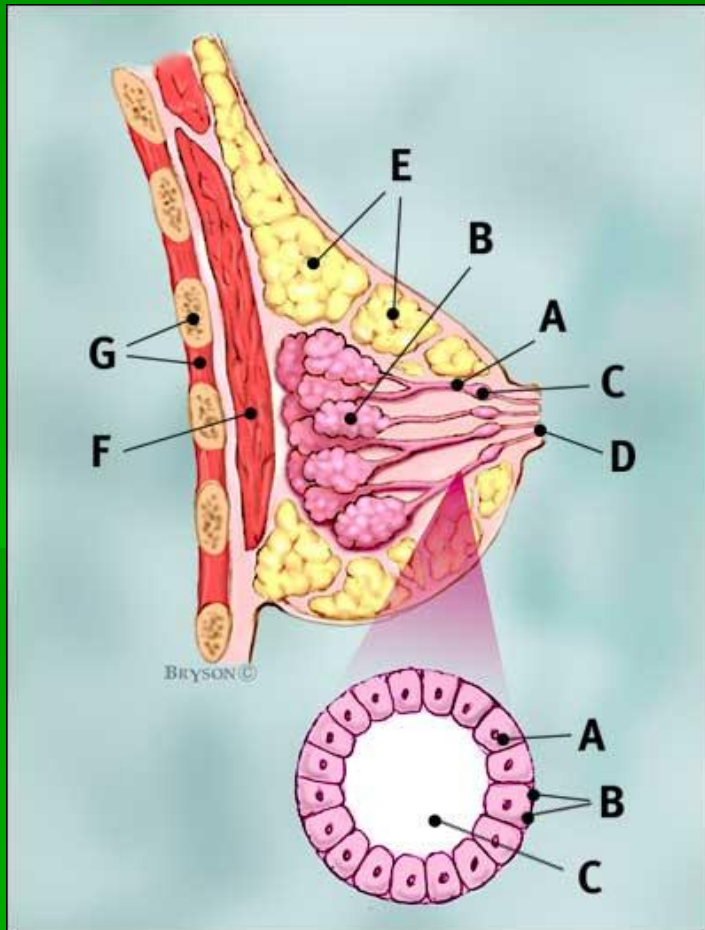
Ключевые моменты при выборе тактики адъювантного лечения

- Клинико-морфологические
 - Размер опухоли
 - Степень злокачественности
 - Количество пораженных лимфоузлов
 - Гистологический подтип
- Молекулярно-биологические
 - Наличие рецепторов эстрогенов и/или прогестерона в опухоли
 - HER-2 статус
 - Ki-67
- Генетические

Химиотерапия

- Адьювантно используется практически у всех больных ранним РМЖ (за исключением очень маленьких опухолей <0,5-1 см)
- Абсолютная величина выигрыша зависит от характеристик опухоли (чем хуже прогноз – тем больше выигрыш от химиотерапии)
- Более токсична и менее специфична, чем другие виды терапии

Гистологические подтипы

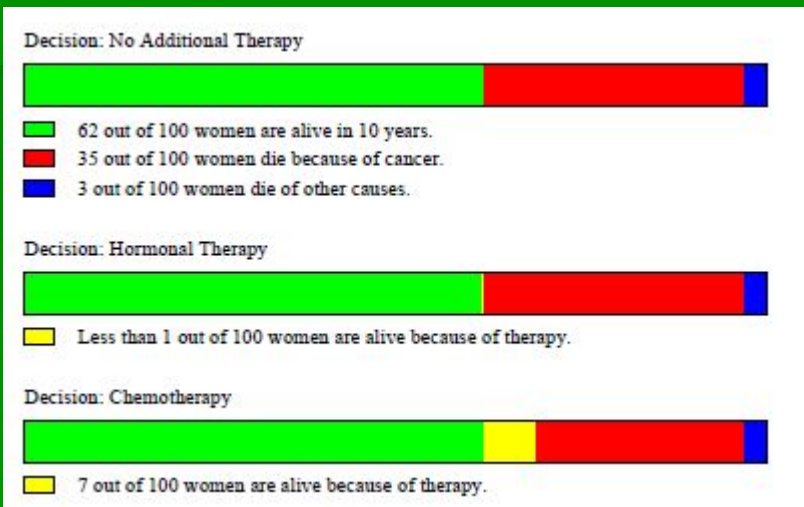


- ПРОТОВОКОВЫЙ РАК
- ДОЛЬКОВЫЙ РАК
- Смешанный
- Метастатический
- Тубулярный
- Коллоидный

Количество пораженных лимфоузлов, прогноз и выбор химиотерапии

Старые режимы

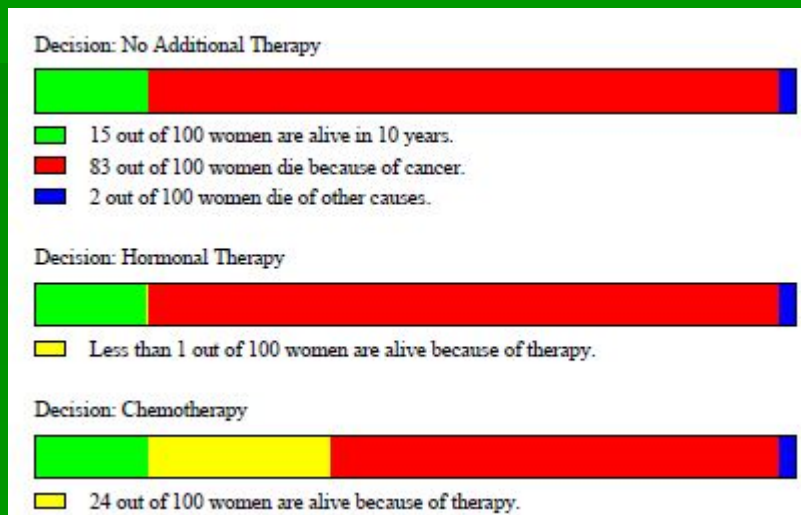
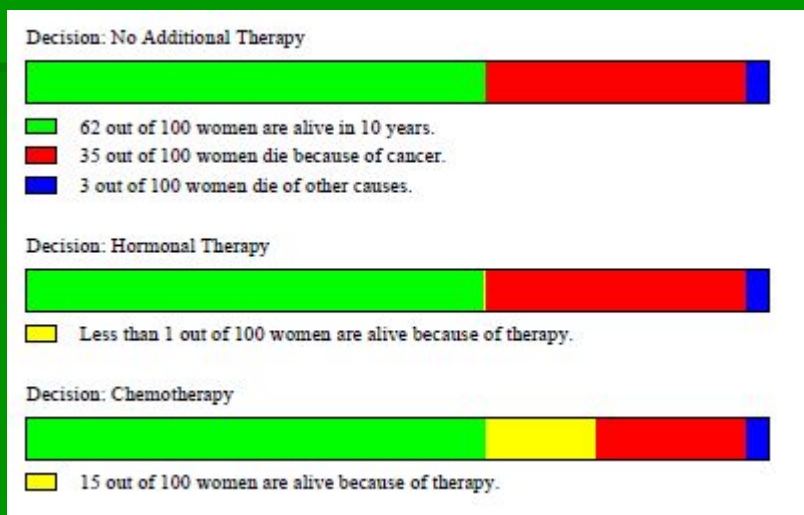
Поражено 0 л/у



Поражено >9 л/у



Современные режимы



Химиотерапия

- Длительность адъювантной химиотерапии ~ 5-6 месяцев (4 – 6 циклов лечения)

Эндокрилотерапия

- В адьювантном режиме применяется самостоятельно (при благоприятном прогнозе) или после завершения химиотерапии
- Используется у пациенток, опухоли которых сохранили чувствительность к стимуляции эстрогенами (несут рецепторы эстрогенов и/или прогестерона)

Эндокрилотерапия

- Продолжительность адьювантной эндокрилотерапии 5 лет и более
- Блокада рецепторов эстрогенов
- Блокада выработки эстрогенов яичниками (или удаление яичников)
- Блокада выработки эстрогенов надпочечниками (в менопаузе)

Нет предела совершенству...

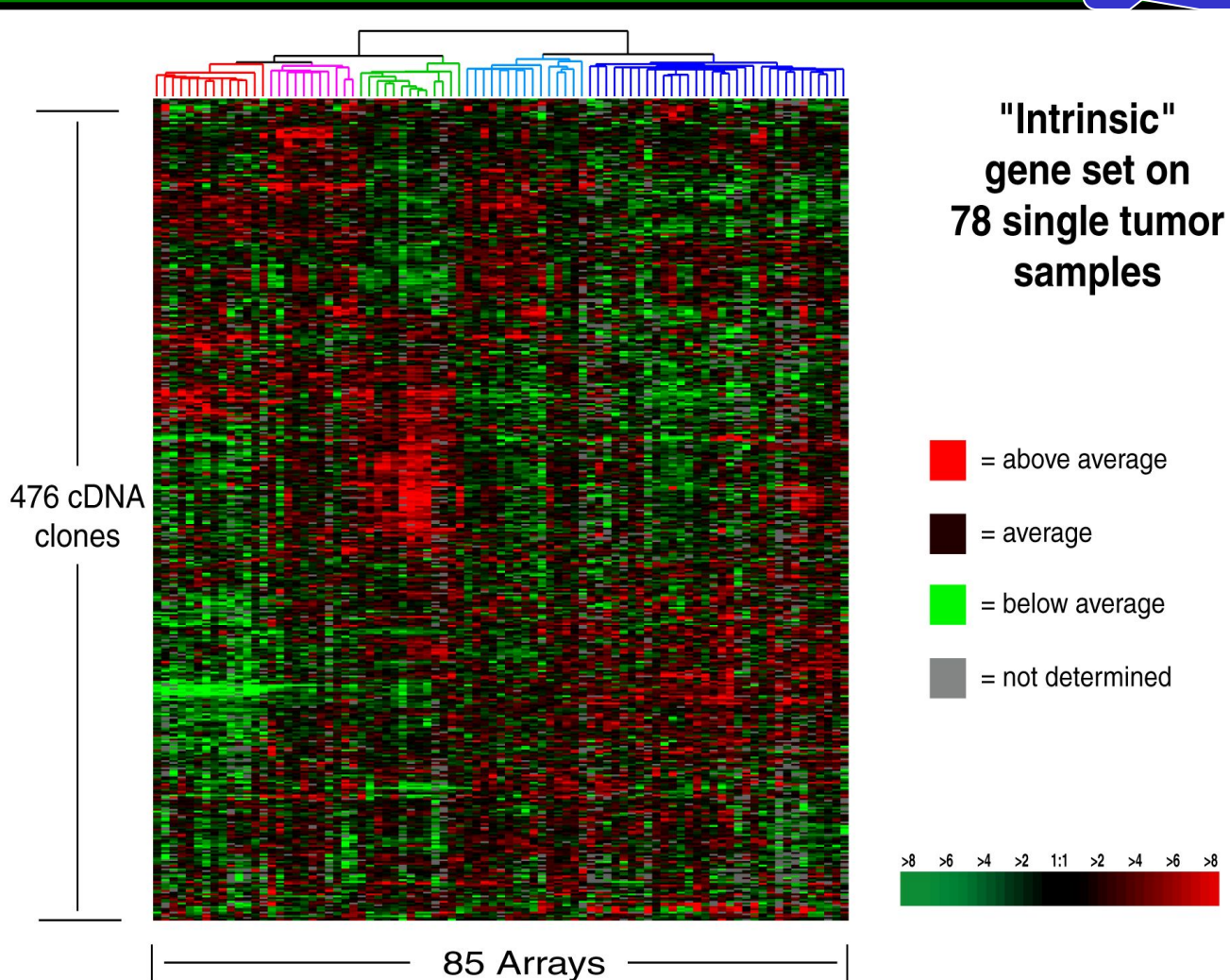
Basal-like

HER-2

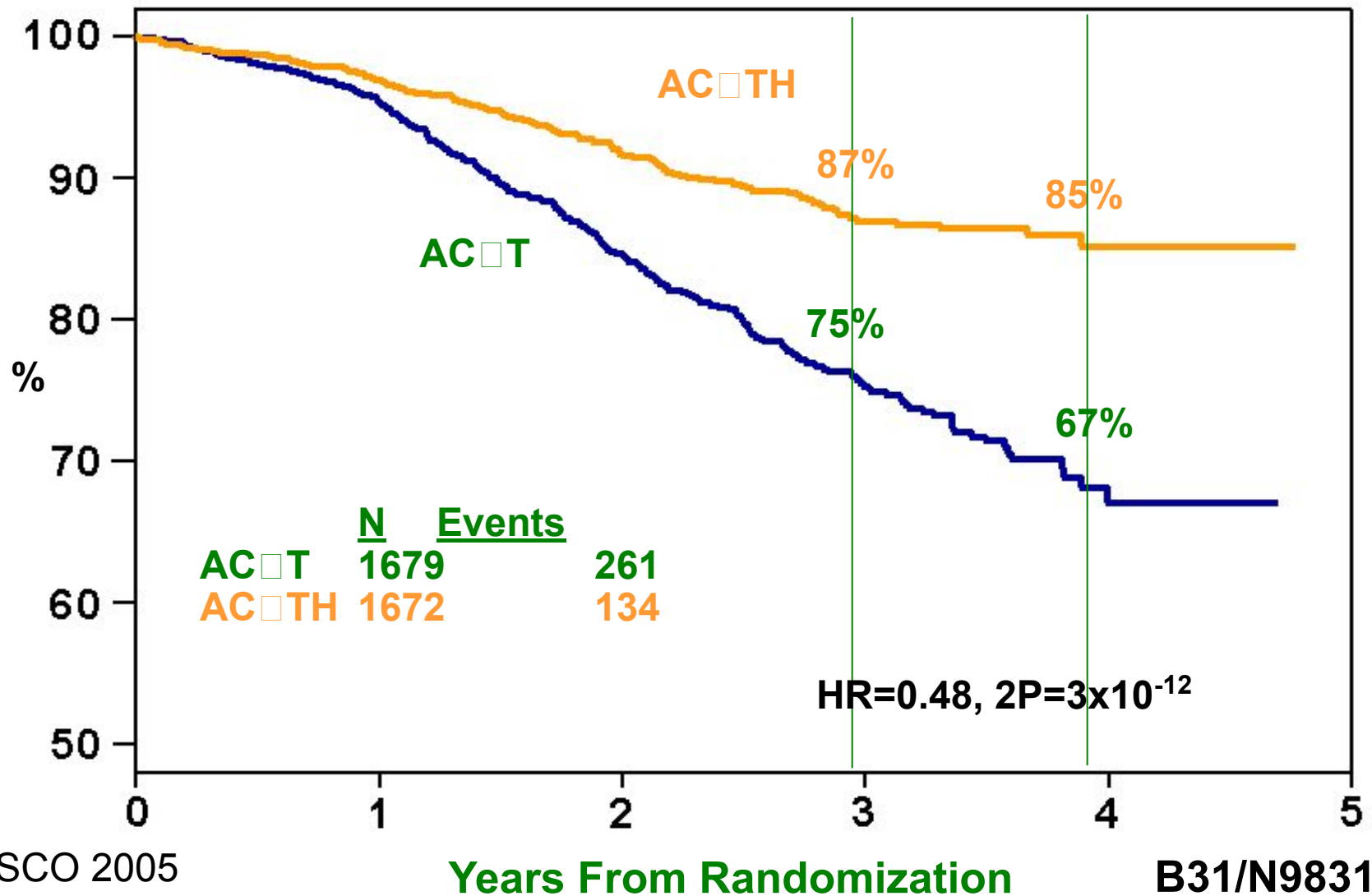
"Normal"

Luminal B

Luminal A

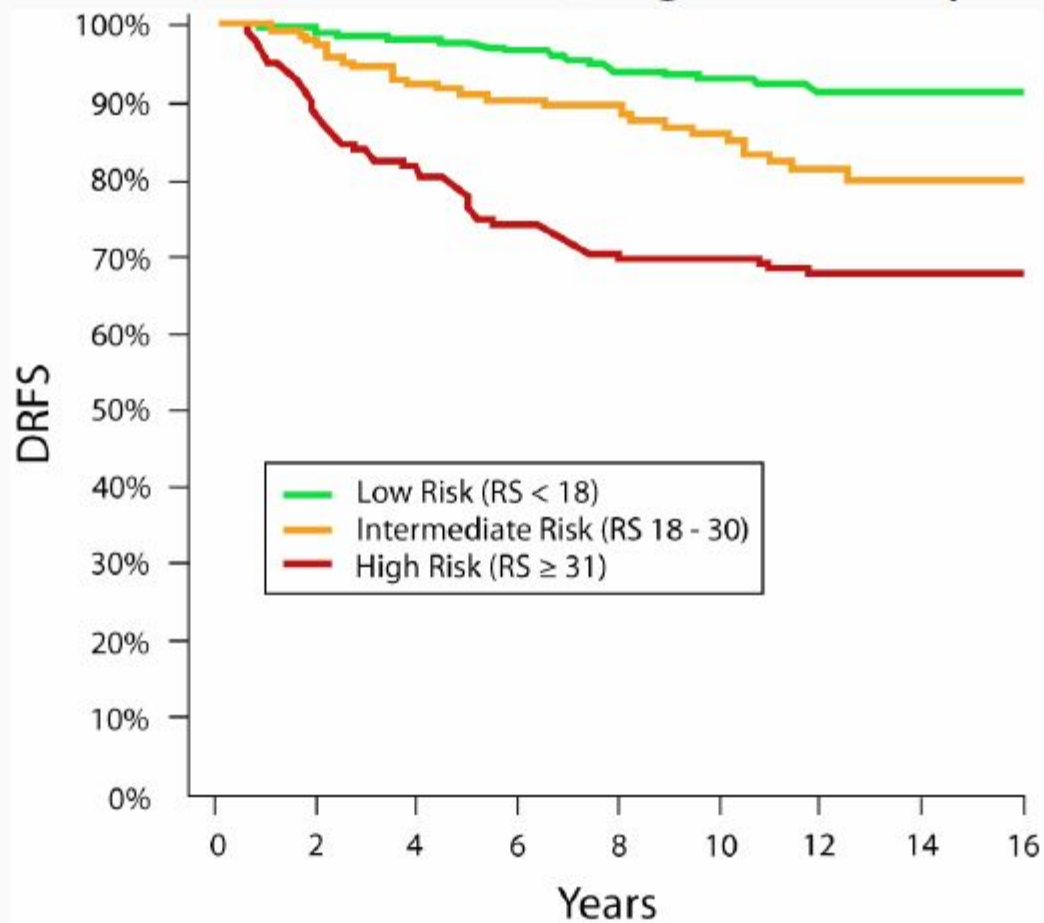


Результат применения анти-HER2 терапии (трастузумаб)



Выделение групп пациентов, не требующих химиотерапии

■ DRFS—Low-, Intermediate-, High-RS Groups



Лечение локализованного РМЖ



Местно-распространенные стадии (**locally advanced**)

некоторые IIIa и IIIb-с

Отсутствие отдаленных метастазов, НЕвозможность проведения радикального локального лечения на первом этапе

- **Подход к лечению** – попытка перевести опухоль в операбельное состояние на первом этапе лечения
- **Цель терапии** – излечение или достижение значительного времени без проявлений болезни

Глоссарий

- Неoadьювантная (индукционная) терапия – лечение (лучевая терапия, химиотерапия), направленное на достижение операбельного состояния местно-распространенной опухоли
- Неoadьювантная (предоперационная) терапия – лечение, направленное на сокращение размеров исходно операбельной опухоли

Лечение местно-распространенного РМЖ



Отечно-инфильтративный РМЖ

- Встречается редко (1-5%)
- Наиболее агрессивная форма
- Клинический диагноз
 - Диффузная эритема с вовлечением большей части (>2/3) железы
 - peau d' orange
 - «рожистые» края
 - Отсутствие пальпируемых очагов
- Значительно меньшая общая выживаемость

Отечно-инфильтративная форма РМЖ



Варианты течения отечно-инфильтративного рака



Критерии оценки эффективности лечения локализованных форм РМЖ

- Цель терапии – излечение

- Основной показатель – выживаемость

- ✓ Безрецидивная выживаемость (relapse-free survival) – доля больных, которые ...

- ✓ Общая выживаемость (overall survival) – доля больных, которые...

**Метастатический
(диссеминированный,
распространенный) рак молочной
железы**

**IV стадия или появление
метастазов после ранее
проведенного лечения
локальных стадий**

лечение невозможно

Метастатический рак молочной железы

■ Хроническое заболевание

- ✓ На фоне адекватной терапии пациент может достаточно длительно вести полноценную жизнь
- ✓ Течет с периодами «обострений» (прогрессирование) и ремиссий
- ✓ Рано или поздно приводит к смерти (если она не наступает ранее от интеркуррентных заболеваний)

Цели терапии

- Продление жизни
- Контроль симптомов
 - Увеличение интервалов между «обострениями»
 - Снижение токсичности лечения

✓ **Увеличение «количества» и качества жизни больных**

Идеальная терапия диссеминированного рака молочной железы

- индивидуальный подход с учетом биологических особенностей опухоли
- достижение максимальной эффективности при минимальной токсичности терапии



**максимальное продление жизни
при сохранении её удовлетворительного
качества**

Варианты системной терапии рака молочной железы

□ Химиотерапия

(моно- и комбинации препаратов)

и/или

□ Целевая (таргетная) терапия

и/или

□ Эндокринотерапия

Химиотерапия при метастатическом раке молочной железы

- Является одним из стандартных подходов к лечению
- Позволяет наиболее быстро (из других видов системной терапии) получать противоопухолевый эффект
- Способна увеличивать выживаемость (по сравнению с отсутствием лечения) во всех группах больных РМЖ

Первые значимые шаги в лекарственной терапии РМЖ

**Прошлый век,
70-е годы**

✓ **тамоксифен**

✓ **СМФ**

(циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил)

Цитостатики активные при раке молочной железы

- **Антрациклины**
 - Доксорубицин
 - Эпирубицин
 - Митоксантрон
- **Алкилаты**
 - Тиофосфамид
 - Циклофосфамид
- **Препараты платины**
 - Цисплатин
 - Карбоплатин
- **Антиметаболиты**
 - 5-фторурацил (5-ФУ)
 - Капецитабин
 - Гемцитабин
 - Метотрексат
- **Таксаны**
 - Паклитаксел
 - Доцетаксел
- **Винка-алкалоиды**
 - Винорельбин

REPRESENTATIVE ADJUVANT CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR BREAST CANCER*

NON-TRASTUZUMAB COMBINATIONS**FAC chemotherapy**^{1,2}

- 5-Fluorouracil 500 mg/m² IV days 1 & 8 or days 1 & 4
- Doxorubicin 50 mg/m² IV day 1 (or by 72 h continuous infusion)
- Cyclophosphamide 500 mg/m² IV day 1 Cycled every 21 days for 6 cycles.

CAF chemotherapy³

- Cyclophosphamide 100 mg/m² PO days 1-14
- Doxorubicin 30 mg/m² IV days 1 & 8
- 5-Fluorouracil 500 mg/m² IV days 1 & 8 Cycled every 28 days for 6 cycles.

FEC chemotherapy⁴

- Cyclophosphamide 75 mg/m² PO days 1-14
- Epirubicin 60 mg/m² IV days 1 & 8
- 5-Fluorouracil 500 mg/m² IV days 1 & 8 With cotrimoxazole support. Cycled every 28 days for 6 cycles.

AC chemotherapy⁵

- Doxorubicin 60 mg/m² IV day 1
- Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1 Cycled every 21 days for 4 cycles.

AC followed by paclitaxel chemotherapy^{6,7}

- Doxorubicin 60 mg/m² IV day 1
- Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1 Cycled every 21 days for 4 cycles.
- Followed by
- Paclitaxel 175-225 mg/m² by 3 h IV infusion day 1 Cycled every 21 days for 4 cycles.
- OR
- Paclitaxel 80 mg/m² by 1 h IV infusion weekly for 12 weeks.

EC chemotherapy⁸

- Epirubicin 100 mg/m² IV day 1
- Cyclophosphamide 830 mg/m² IV day 1 Cycled every 21 days for 8 cycles.

TAC chemotherapy⁹

- Docetaxel 75 mg/m² IV day 1
- Doxorubicin 50 mg/m² IV day 1
- Cyclophosphamide 500 mg/m² IV day 1 Cycled every 21 days for 6 cycles. (All cycles are with filgrastim support).

A followed by CMF chemotherapy¹⁰

- Doxorubicin 75 mg/m² IV day 1 Cycled every 21 days for 4 cycles.
- Followed by
- Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1
- Methotrexate 40 mg/m² IV day 1
- 5-Fluorouracil 600 mg/m² IV day 1 Cycled every 21 days for 8 cycles.

E followed by CMF chemotherapy¹¹

- Epirubicin 100 mg/m² IV day 1 Cycled every 21 days for 4 cycles.
- Followed by
- Cyclophosphamide 100 mg/m² PO days 1-14
- Methotrexate 40 mg/m² IV days 1 & 8
- 5-Fluorouracil 600 mg/m² IV days 1 & 8 Cycled every 28 days for 4 cycles.
- OR
- Cyclophosphamide 750 mg/m² IV day 1
- Methotrexate 50 mg/m² IV day 1
- 5-Fluorouracil 600 mg/m² IV day 1 Cycled every 21 days for 4 cycles.

CMF chemotherapy¹²

- Cyclophosphamide 100 mg/m² PO days 1-14
- Methotrexate 40 mg/m² IV days 1 & 8
- 5-Fluorouracil 600 mg/m² IV days 1 & 8 Cycled every 28 days for 6 cycles.

Dose-dense AC followed by paclitaxel chemotherapy¹³

- Doxorubicin 60 mg/m² IV day 1
- Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1 Cycled every 14 days for 4 cycles.
- Followed by
- Paclitaxel 175 mg/m² by 3 h IV infusion day 1 Cycled every 14 days for 4 cycles. (All cycles are with filgrastim support).

*The selection, dosing, and administration of anti-cancer agents and the management of associated toxicities are complex. Modifications of drug dose and schedule and initiation of supportive care interventions are often necessary because of expected toxicities and because of individual patient variability, prior treatment, and comorbidity. The optimal delivery of anti-cancer agents therefore requires a health care delivery team experienced in the use of anti-cancer agents and the management of associated toxicities in patients with cancer.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

REPRESENTATIVE CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR METASTATIC BREAST CANCER* (Page 2 of 6)**COMBINATIONS****CAF chemotherapy¹**

- Cyclophosphamide 100 mg/m² PO days 1-14
 - Doxorubicin 30 mg/m² IV days 1 & 8
 - 5-Fluorouracil 500 mg/m² IV days 1 & 8
- Cycled every 28 days.

FAC chemotherapy²

- 5-Fluorouracil 500 mg/m² IV days 1 & 8 or days 1 & 4
 - Doxorubicin 50 mg/m² IV day 1
 - Cyclophosphamide 500 mg/m² IV day 1
- Cycled every 21 days.

AC chemotherapy³

- Doxorubicin 60 mg/m² IV day 1
 - Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1
- Cycled every 21 days.

CMF chemotherapy⁴

- Cyclophosphamide 100 mg/m² PO days 1-14
 - Methotrexate 40 mg/m² IV days 1 & 8
 - 5-Fluorouracil 600 mg/m² IV days 1 & 8
- Cycled every 28 days.

Docetaxel and Capecitabine⁵

- Docetaxel 75 mg/m² IV day 1
 - Capecitabine 950 mg/m² PO twice daily days 1-14
- Cycled every 21 days.

GT Chemotherapy⁶

- Paclitaxel 175 mg/m² IV by 3 h IV infusion day 1
 - Gemcitabine 1250 mg/m² IV days 1 & 8 (following paclitaxel on day 1)
- Cycled every 21 days.

FEC chemotherapy⁷

- Cyclophosphamide 400 mg/m² IV days 1 & 8
 - Epirubicin 50 mg/m² IV days 1 & 8
 - 5-Fluorouracil 500 mg/m² IV days 1 & 8
- Cycled every 28 days.

[Continued on next page, BINV-K \(3 of 6\)](#)

*The selection, dosing, and administration of anti-cancer agents and the management of associated toxicities are complex. Modifications of drug dose and schedule and initiation of supportive care interventions are often necessary because of expected toxicities and because of individual patient variability, prior treatment, and comorbidity. The optimal delivery of anti-cancer agents therefore requires a health care delivery team experienced in the use of anti-cancer agents and the management of associated toxicities in patients with cancer.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Причины неудач?

- Цель химиопрепаратов – геном или аппарат деления опухолевой клетки
 - Поражение нормальных тканей, несущих те же цели – **ТОКСИЧНОСТЬ**
 - Нестабильность опухолевого генома – **быстрая выработка резистентности** за счет гипермутабельности
- Выбор химиопрепаратов - эмпирический
 - Нет предсказательных факторов – **невозможно предсказать эффект лечения (выбрать оптимальный режим)**

Химиотерапия

Должна использоваться

- У **больных** не имеющих других альтернатив лечения
 - ✓ Больные не подлежащие эндокринологической или целевой терапии
 - ✓ Больные после прогрессирования на фоне эндокринологической или таргетной терапии
- При необходимости быстрого получения эффекта (распространенная или быстро прогрессирующая болезнь)
- Совместно с целевой терапией, если потенцирует ее эффект

Целевая (**target**) терапия

- Воздействие на «мишень», имеющую доказанное значение для опухоли, но малозначимую для организма
- Возможность предсказания эффекта (есть мишень – есть эффект, нет мишени – нет эффекта)
- Малая или отсутствующая токсичность, обусловленная основным механизмом действия препарата, и малая неспецифическая токсичность

Идеальная целевая терапия

- Малотоксичное лечение с возможностью индивидуального подбора для каждого пациента

Целевая терапия

n

Продолжительность жизни больного на «стандартной терапии»

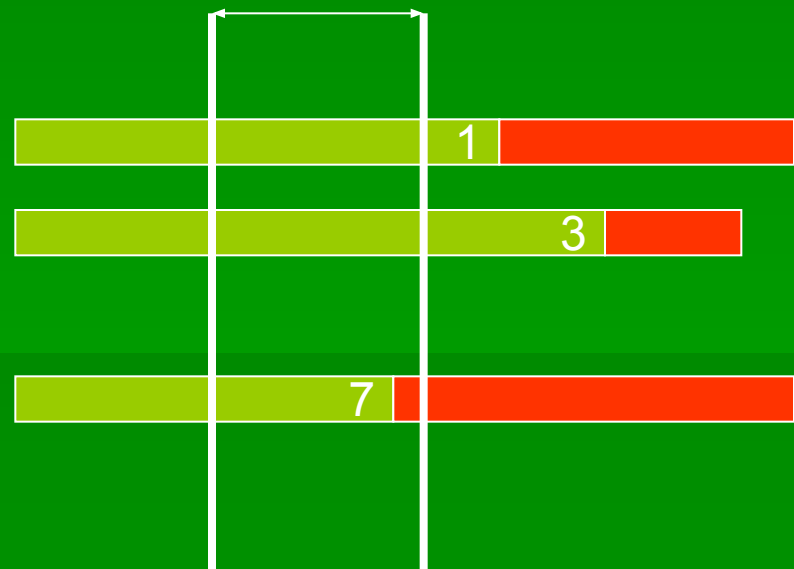
«Прибавка» от нового лечения

1 мес



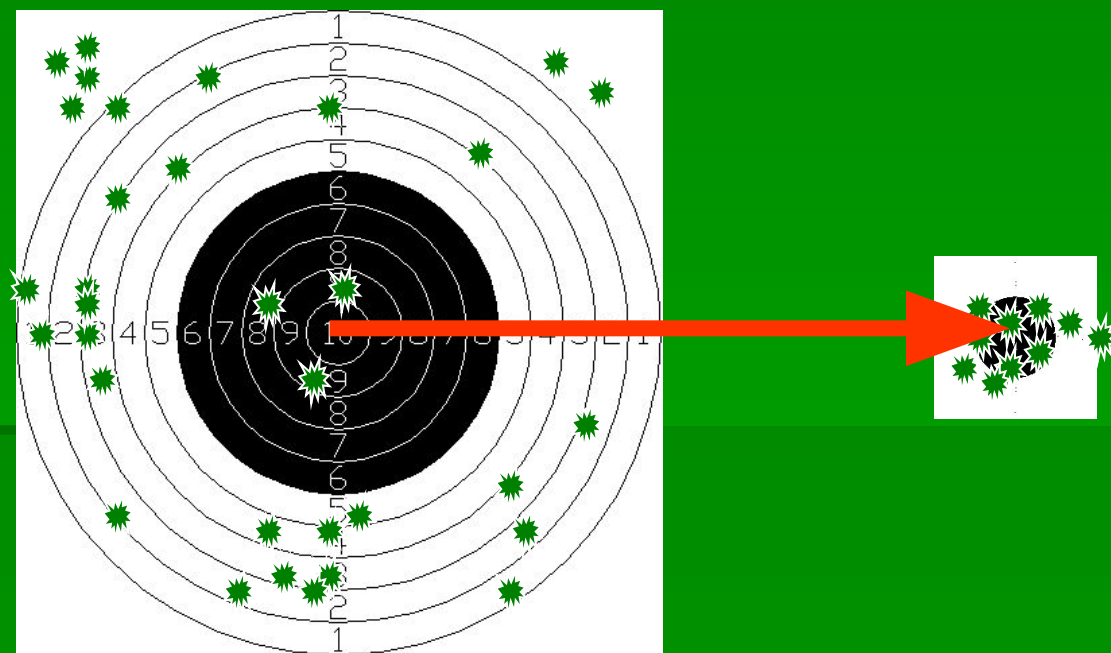
Эмпирическая терапия
Назначение всем больным

10 мес



Назначение только больным с опухолями, несущими мишень

Принцип индивидуализации лечения



Эндокриотерапия (гормонотерапия)

- Первый пример целевой терапии, появившийся задолго до введения самого понятия «целевая терапия»
- ✓ Воздействует на мишень (рецепторы прогестерона или эстрогенов в опухоли) значимую для опухоли и малозначимую для организма в целом
- ✓ При наличии рецепторов (мишени) обладает высокой эффективностью при отсутствии мишени – эффект маловероятен (<10%)
- ✓ Обладает малой токсичностью

Доступные варианты эндокриотерапии

- Антиэстрогены (тамоксифен, фулвестрант) – блокада рецепторов эстрогенов
- Ингибиторы ароматазы (анастрозол, экземестан, летрозол) – блокируют синтез эстрогенов в надпочечниках (в постменопаузе)
- Кастрация – выключение функции яичников (хирургическое, лучевое, лекарственное)

- Определение рецепторного статуса – часть рутинного обследования любой больной, у которой установлен рак молочной железы.
- Эндокриотерапия является истинной первой линией лечения у больных с рецептор-позитивными опухолями, т.к. при меньшей токсичности позволяет добиться отдаленных результатов, сопоставимых с химиотерапией

Кому показана эндокрилотерапия?

- ✓ положительный уровень рецепторов эстрогена (РЭ⁺) и/или прогестерона (РП⁺) в опухоли
- ✓ проявления метастатической болезни в виде метастазов в кости и/или мягкие ткани и/или лимфоузлы
- ✓ асимптоматичное висцеральное поражение (метастазы в легкие и/или единичные небольшие метастазы в печень)

Her-2 (ErbB-2)

Значение гиперэкспрессии HER-2 при раке молочной железы

- Гиперэкспрессия HER-2 выявляется в 20-30% случаев рака молочной железы ранних стадий
- HER-2⁺ коррелирует с плохим клиническим прогнозом: уменьшение общей и безрецидивной выживаемости
- HER-2⁺ - предсказательный фактор уменьшения эффективности химиотерапии и эндокринотерапии
- Гиперэкспрессия HER-2 - прогностический фактор метастазирования в головной мозг (метастазы в головной мозг имеют 28-43% больных)

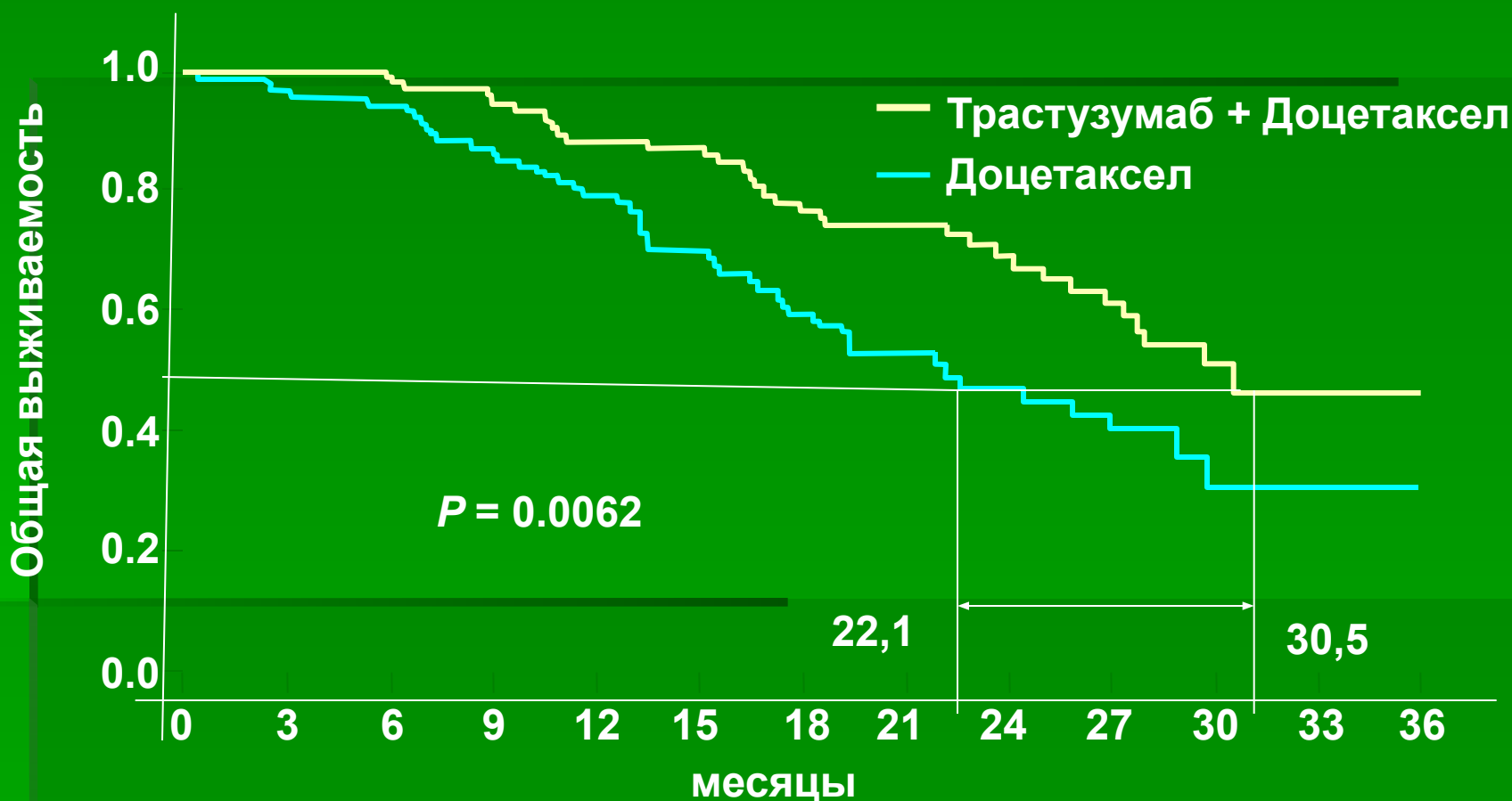
Клиническая эффективность воздействия на **Her-2**

Трастузумаб

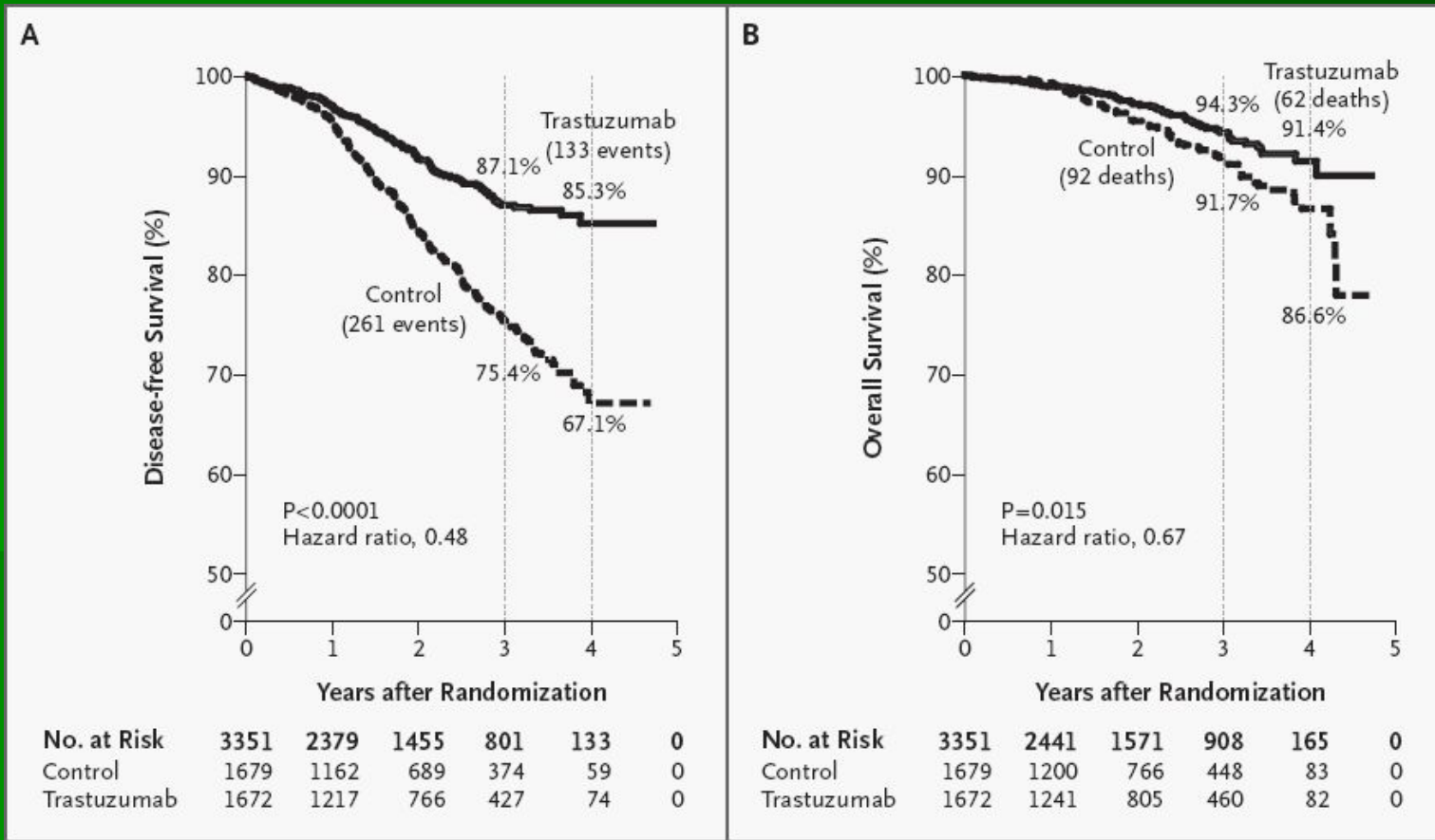
- Гуманизированные Ig G1 моноклональные антитела
- Мишень - рецептор HER-2
 - Прямое антипролиферативное действие
 - Реакция антитело-зависимой клеточной цитотоксичности
 - Антиангиогенная активность

Метастатический рак молочной железы

Железы



Адьювантная терапия



Воздействие на **her-2**

ПОЗВОЛИЛО:

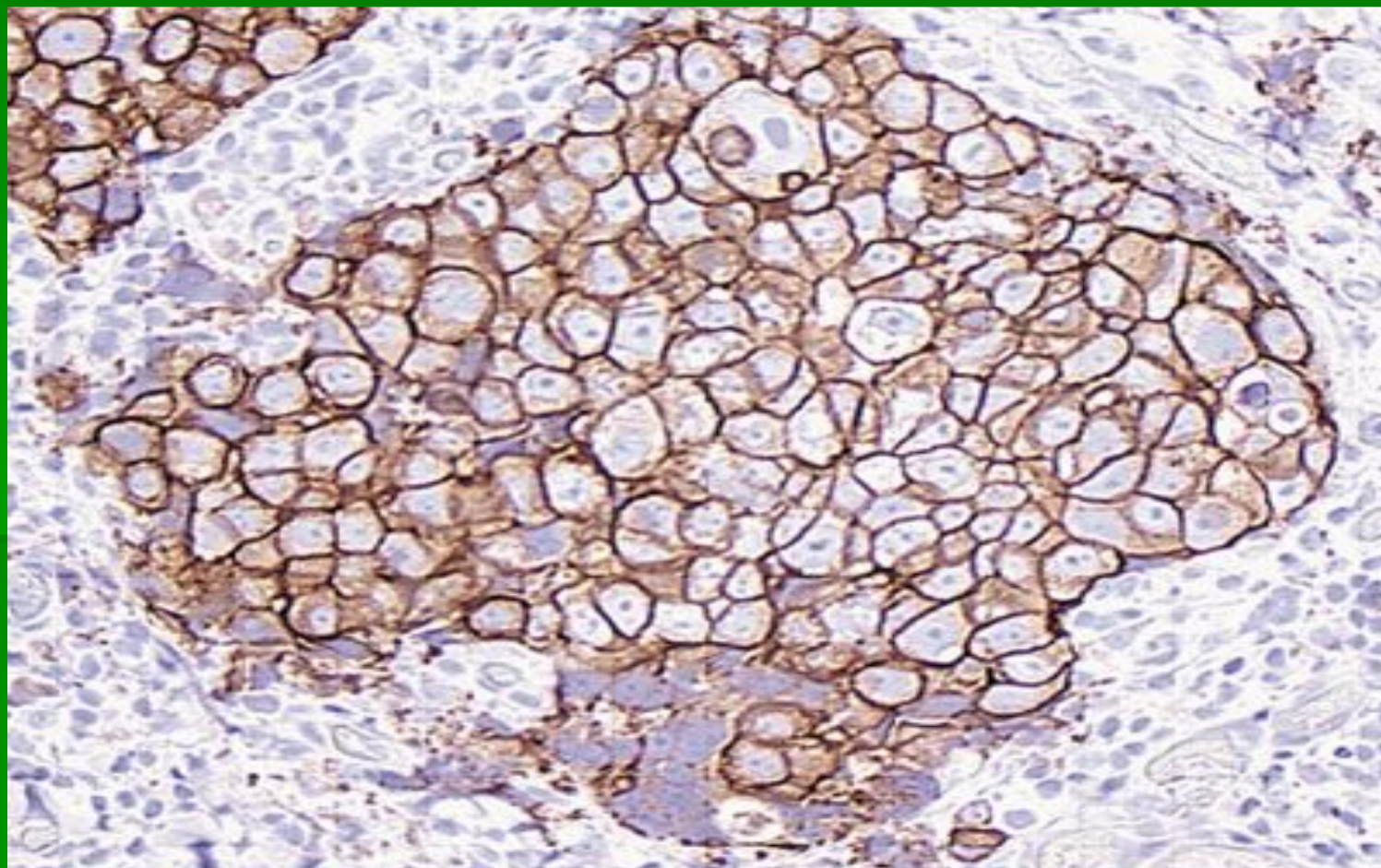
- При метастатическом РМЖ
 - Добиться улучшения выживаемости, сопоставимого с достигнутым в течении десятилетий модернизации химиотерапии
- При локализованном РМЖ (адьювантно)
 - Добиться улучшения выживаемости уже при ранних (1-2 года) сроках наблюдения
- **Впервые изменить прогностический вектор маркера**
 - Ранее считавшиеся наиболее неблагоприятными her-2+ опухоли, в настоящее время имеют наилучший прогноз

**Определение HER-2 должно
быть частью рутинного
клинического обследования
больных раком молочной
железы**

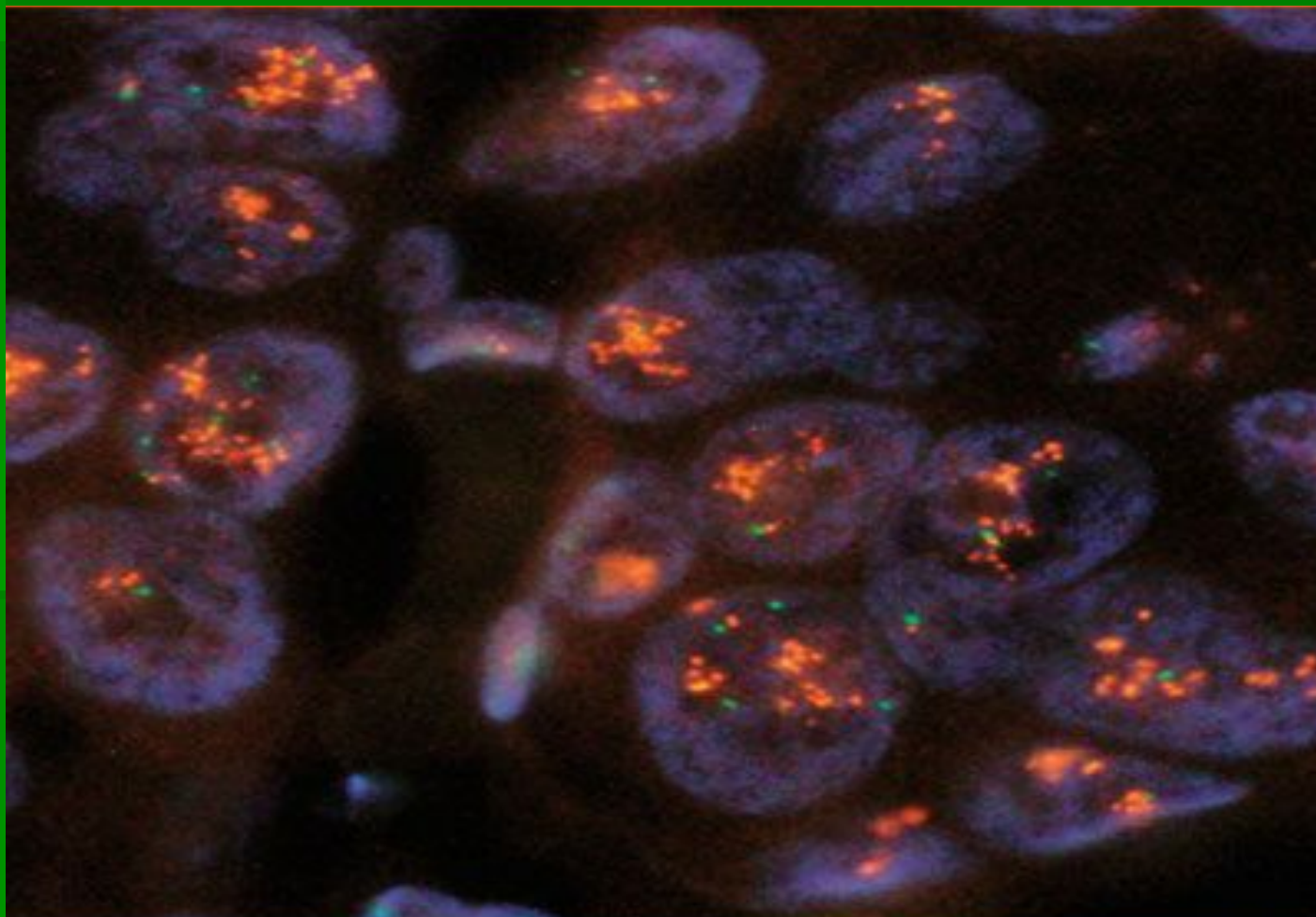
Методы определения гиперэкспрессии HER-2 в ткани опухоли

- ИГХ (экспрессия рецепторов на мембране опухолевой клетки)
- FISH (амплификация гена)

Гиперэкспрессия HER-2 (ИГХ)



Гиперэкспрессия HER-2 (FISH)



ИТОГО



Мужчина, 56 лет

- Курит на протяжении 20 лет по 1-1,5 пачки в день
- Страдает хроническим бронхитом
- На протяжении последних 1,5 недель беспокоит умеренные боли в грудной клетке, сухой кашель, субфебрильная температура. За 6 месяцев похудел на 5 кг.

Ваши действия?

При рентгенографии

- Инфильтративные изменения в нижней доле правого легкого, реакция плевры, жидкость в синусах справа. Пневмония?

Посев мокроты

- Рост *S. viridans* 5×10^6 КОЕ/мл

При рентгенографии

- Назначена антибактериальная терапия, на фоне которой температура нормализовалась, кашель значительно уменьшился...

Ваши действия?

Контрольная рентгенография

- Инфильтративные изменения в легком значительно уменьшились, на фоне чего стали определяться
 - очаг неправильной формы 4 см в диаметре в проекции сегментарного бронха S10 и умеренная гиповентиляция соответствующего сегмента
 - субплеврально расположенный очаг в проекции S10

Возможные варианты верификации диагноза

- Бронхоскопия с биопсией
- Трансторакальная пункция
- При бронхоскопии опухолевая инфильтрация сегментарного бронха с умеренным его стенозом. Взята биопсия.
- Заключение – аденокарцинома легкого

**Чего не хватает для решения
вопроса о тактике лечения?**

Необходимо оценить распространенность болезни

- При КТ органов грудной клетки дополнительных образований не выявлено
- При КТ органов брюшной полости – без дополнительных образований
- Стадия T3N0M0

**Это все? Пациент подлежит
радикальной операции?**

При выборе тактики лечения необходимо учитывать состояние больного...

- Форсированный объем выдоха 1,2 л/сек...
- ИБС, мелкоочаговый кардиосклероз
- Возможные варианты лечения
 - Лобэктомия
 - Химиолучевое лечение