

лечение рака молочной железы

Д.М.Н. В.Н.С. РЯБЧИКОВ Д.А.

КАЗАКОВ А.М.

ФГУБ «НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА» МИНЗДРАВА РФ

МОСКВА 2019



Рак молочной железы – злокачественная опухоль, развивающаяся из железистой ткани молочной железы, которая может встречаться как у женщин, так и у мужчин

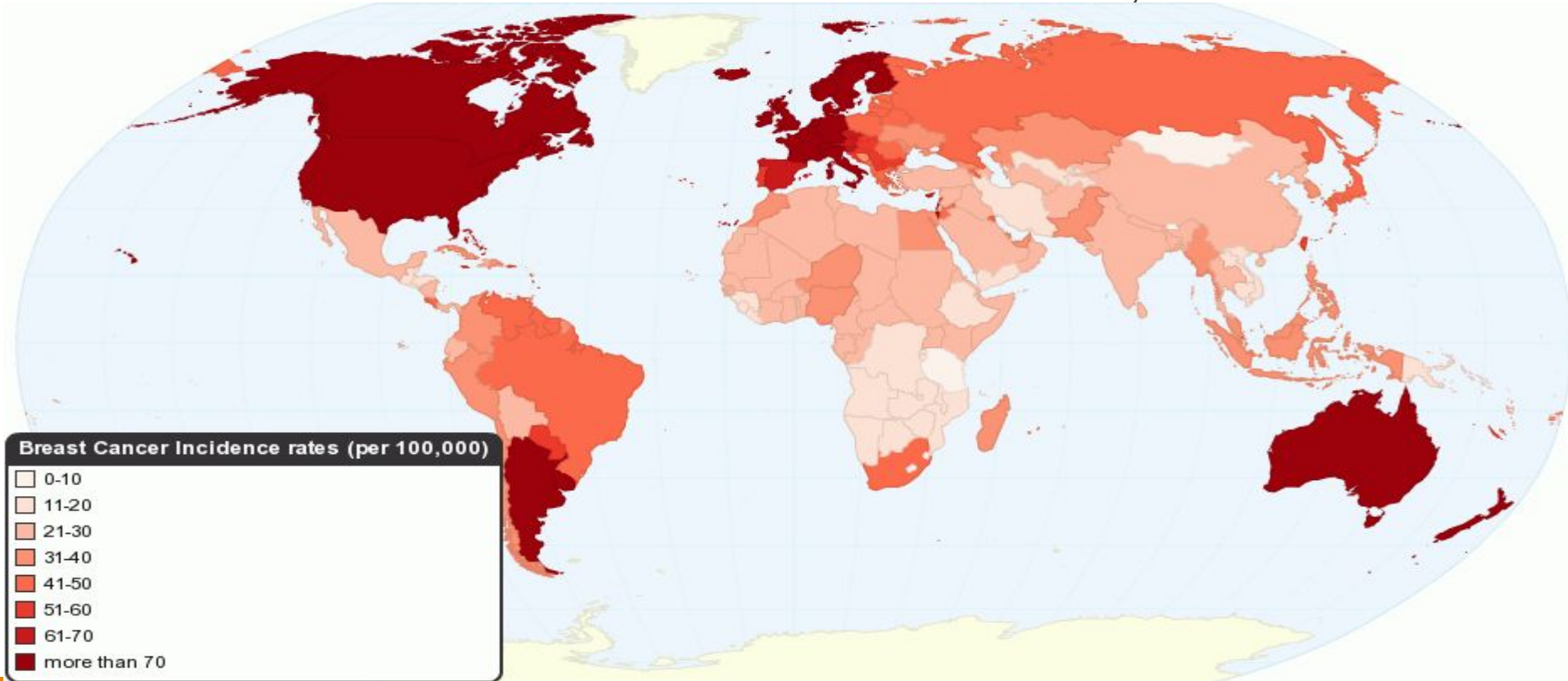


Распространение

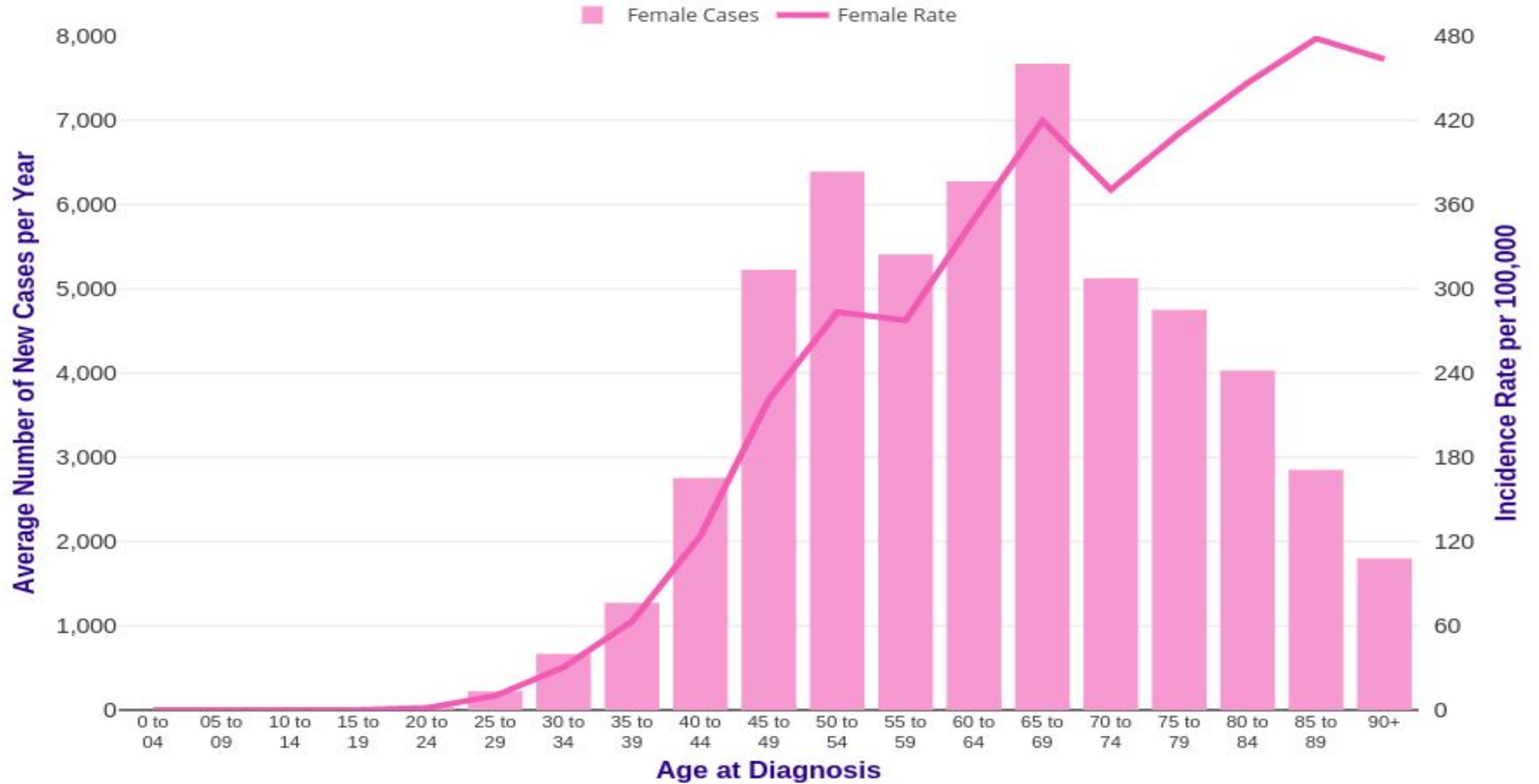
Рак молочной железы является вторым (после рака лёгкого) по частоте встречаемости среди всех злокачественных новообразований в общей популяции и первым по частоте среди женского населения.

В 2018 г было зафиксировано более 2 000 000 новых случаев заболевания РМЖ.

В России за 2018г. было выявлено более 60 000 новых случаев заболевания РМЖ.



Диагноз ставится чаще всего в возрасте от 39 до 69 лет



Факторы риска

Общие (неспецифичные для РМЖ)

- *Курение*
- *Употребление алкоголя*
- *Избыточный вес*
- *Малоподвижный образ жизни*

Факторы риска

Специфические для РМЖ

- Нерожавшие женщины, впервые родившие после 30 лет
- Раннее менархе (< 12 лет), поздняя менопауза (>55 лет)
- Получение заместительной гормональной терапии
- Использование комбинированных оральных контрацептивов
- Облучение грудной клетки в анамнезе до 30 лет!
- Высокая рентгенологическая плотность молочных желез!
- Носители мутаций в герминальных генах BRCA1 BRCA 2 CHEK 2 и др!
- Наличие РМЖ у родственников 1-ой степени (мать, сестра, дочь)!

Коррекция факторов риска

Регулярные физические нагрузки –
не менее 150 мин/неделя аэробных упражнений



Избежание приёма алкоголя



Нормализация массы тела – ИМТ 18,5 – 22,9.

Body Mass Index	Waist Circumference
Between 18.5 - 22.9	<80cm for women

Скрининг рака молочной железы

СКРИНИНГ в медицине — методологический подход для массового обследования населения (его отдельных контингентов) с целью выявления определенного заболевания (группы заболеваний) или факторов, способствующих развитию этого заболевания (факторов риска)



Скрининг РМЖ среди общей популяции

- I. Рекомендуемый возраст начала - 40 лет

- I. Вид обследования – маммография молочных желез в прямой и косой проекциях
- I. Интервал между обследованиями – 2 года
- ✓. Для менструирующих женщин - обследование проводится в первую фазу
- ✓. Снимки оцениваются двумя специалистами



Скрининг РМЖ среди группы повышенного риска

Генетическая предрасположенность

Высокая рентгенологическая плотность молочных желез

Наличие РМЖ у родственников 1-ой степени

Облучение грудной клетки в анамнезе до 30 лет

Методами молекулярной генетики идентифицирован и охарактеризован ряд генов, мутации в которых ассоциированы с повышенным риском возникновения рака молочной железы.

К ним, в первую очередь, относятся гены

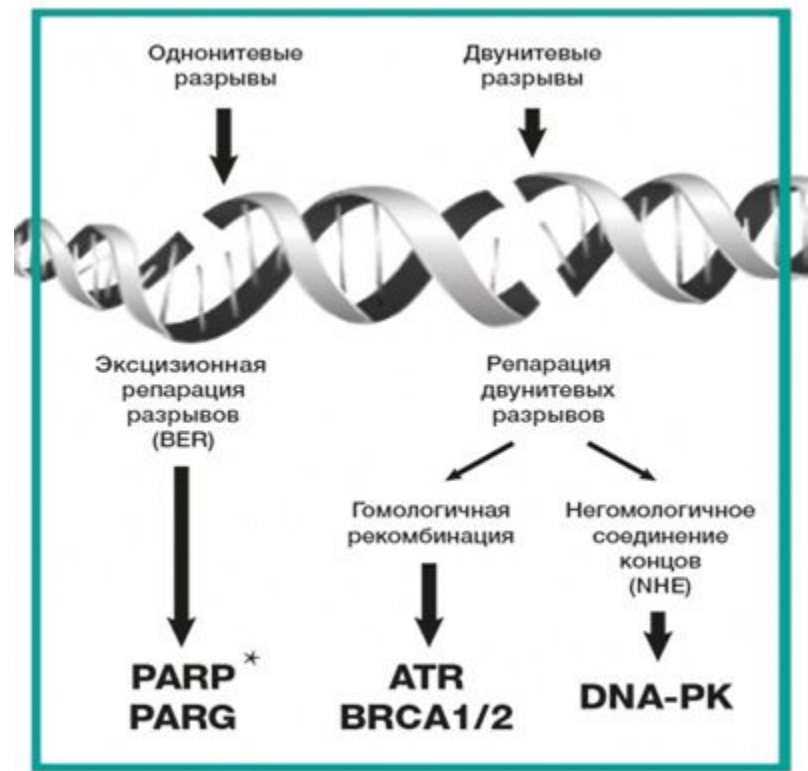
BRCA (Breast Cancer Susceptibility gene)1, BRCA2.

Наличие клинически значимых мутаций в генах BRCA1

или BRCA2 вызывает потерю функции белков, кодируемых

этими генами, в результате чего нарушается основной

Механизм репарации двунитевых разрывов ДНК.



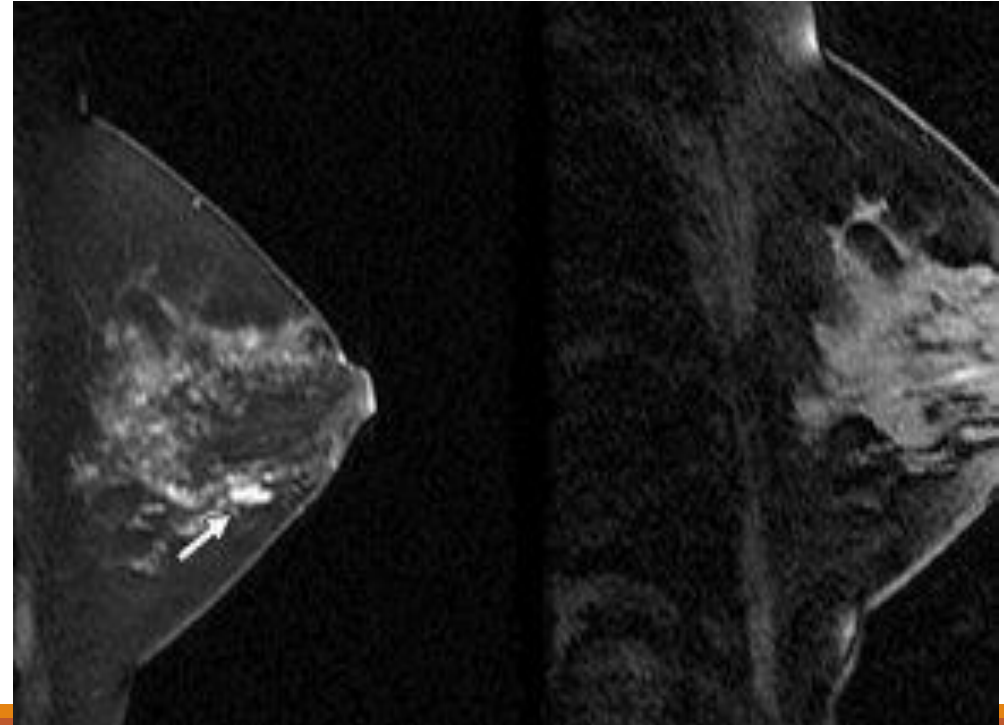
Вероятность того, что рак молочной железы (или яичников) связан с мутацией BRCA1 или BRCA2 наиболее высока:

- в семьях с более чем тремя случаями заболевания раком молочной железы или яичников у родственников первой линии родства (родители, сестры, братья, дети);
- в семьях с более чем двумя случаями заболевания раком молочной железы, диагностированными в возрасте до 50 лет;
- при наличии в семейной истории случая рака молочной железы у мужчин;
- при наличии в семейной истории случаев двустороннего рака молочной железы

Требуется генетическое тестирование на наличие герминальных мутаций!

Скрининг при выявлении мутаций в генах BRCA1/2

- Для носительниц мутаций указанных генов рассматриваются индивидуальные планы.
- В качестве скринингового метода обследования молочных желез предлагается МРТ.
- Регулярный контроль состояния молочных желез – с 25-летнего возраста или на 10 лет ранее того возраста, при котором был выявлен рак молочной железы у родственников.
- Методом выбора для диагностики является ежегодная МРТ молочных желез.



Скрининг РМЖ среди группы повышенного риска

Генетическая предрасположенность

Высокая рентгенологическая плотность молочных желез

Наличие РМЖ у родственников 1-ой степени

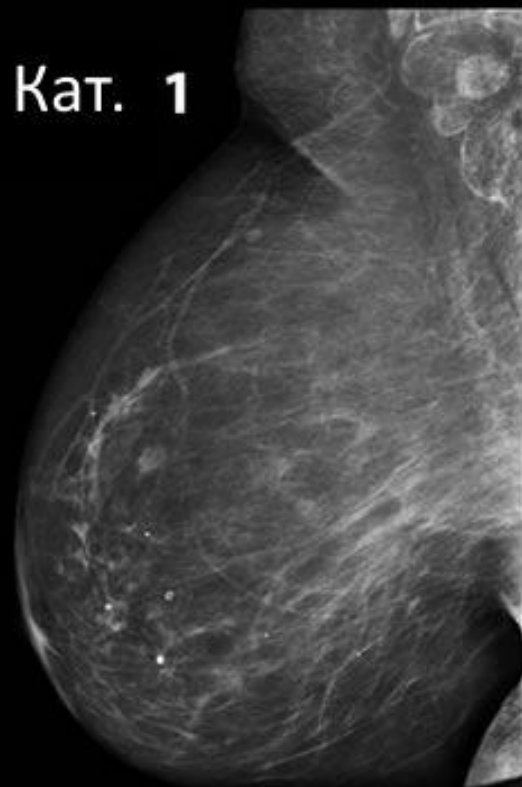
Облучение грудной клетки в анамнезе до 30 лет

Плотность ткани молочной железы представляет собой соотношение фиброзно-железистого и жирового компонентов в молочной железе

- ❖ Преобладание железисто-фиброзного компонента (до 75 %) по отношению к жировому является фактором риска развития рака молочной железы
- ❖ Относительный риск развития заболевания у женщин с плотностью 75 % (и выше) в 4 раза выше, чем у женщин с плотностью 5 % (и ниже).
- ❖ При высокой плотности молочных желез значительно увеличивается риск потери опухоли, (особенно малых размеров) на снимке на фоне железисто-фиброзной ткани

Плотность тканей молочной железы

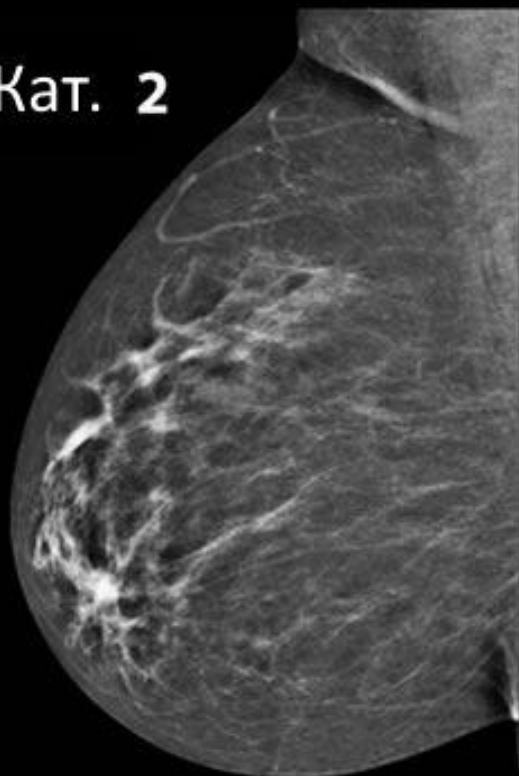
Кат. 1



<25% Плотность

Преобладающая жировая
ткань

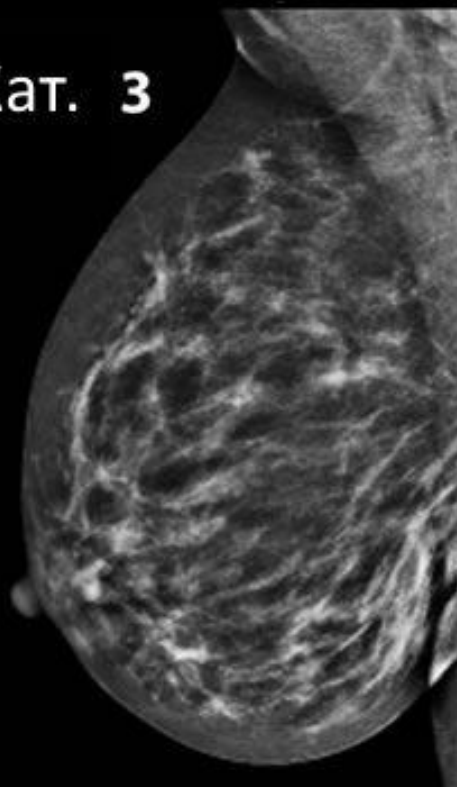
Кат. 2



<50% Плотность

Рассеянная плотность

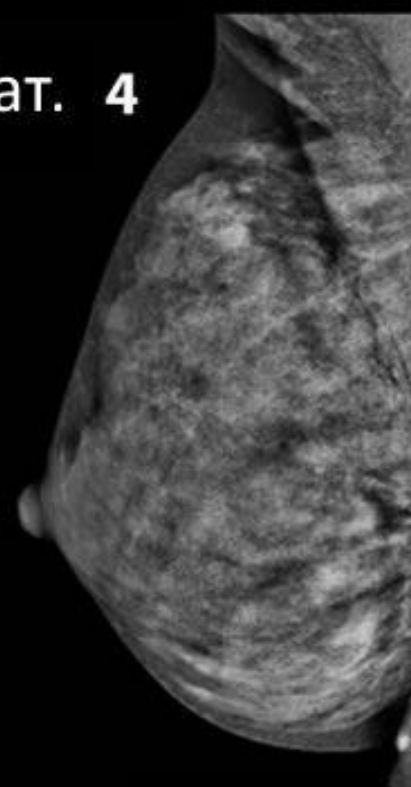
Кат. 3



>50% Плотность

Однородная плотность

Кат. 4



>75% Плотность

Повышенная плотность

Скрининг при выявлении повышенной плотности молочных желез

**Дополнительная ультразвуковая томография после
маммографии и в промежутке до следующего планового
скринингового обследования**

ИЛИ

МРТ молочных желез в качестве скринингового метода

Скрининг РМЖ среди группы повышенного риска

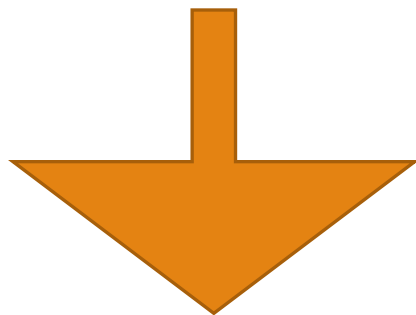
Генетическая предрасположенность

Высокая рентгенологическая плотность молочных желез

Наличие РМЖ у родственников 1-ой степени

Облучение грудной клетки в анамнезе до 30 лет

- ❖ В возрасте 30-34 года - маммография не показана за исключением случаев, когда рак молочной железы у одного из членов семьи диагностирован в возрасте моложе 39 лет, в этом случае маммографию следует начинать в возрасте на 5 лет моложе возраста постановки диагноза
- ❖ В возрасте 35-49 лет - ежегодная маммография.
- ❖ В возрасте 50 лет и старше - каждые 18 месяцев



Тщательный сбор анамнеза!

Скрининг РМЖ среди группы повышенного риска

Генетическая предрасположенность

Высокая рентгенологическая плотность молочных желез

Наличие РМЖ у родственников 1-ой степени

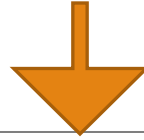
Облучение грудной клетки в анамнезе до 30 лет

Рекомендуется МРТ – скрининг молочных желез у женщин, получивших облучение на область грудной клетки в возрасте 10-30 лет.



Диагностика РМЖ

Скрининг/самообследование



Подозрение на РМЖ (результат маммографии + УЗИ – BI-RADS 4-5)



Клинический осмотр + морфологическая верификация (цитологическая и/или гистологическая)



«Тройной тест» – данные ММГ + клин. осмотра + цитологии – 99% верность диагноза



Остальные исследования

Морфологическое подтверждение

Тонкоигольная пункционная биопсия (ТАБ) – достаточно информативный метод для постановки диагноза

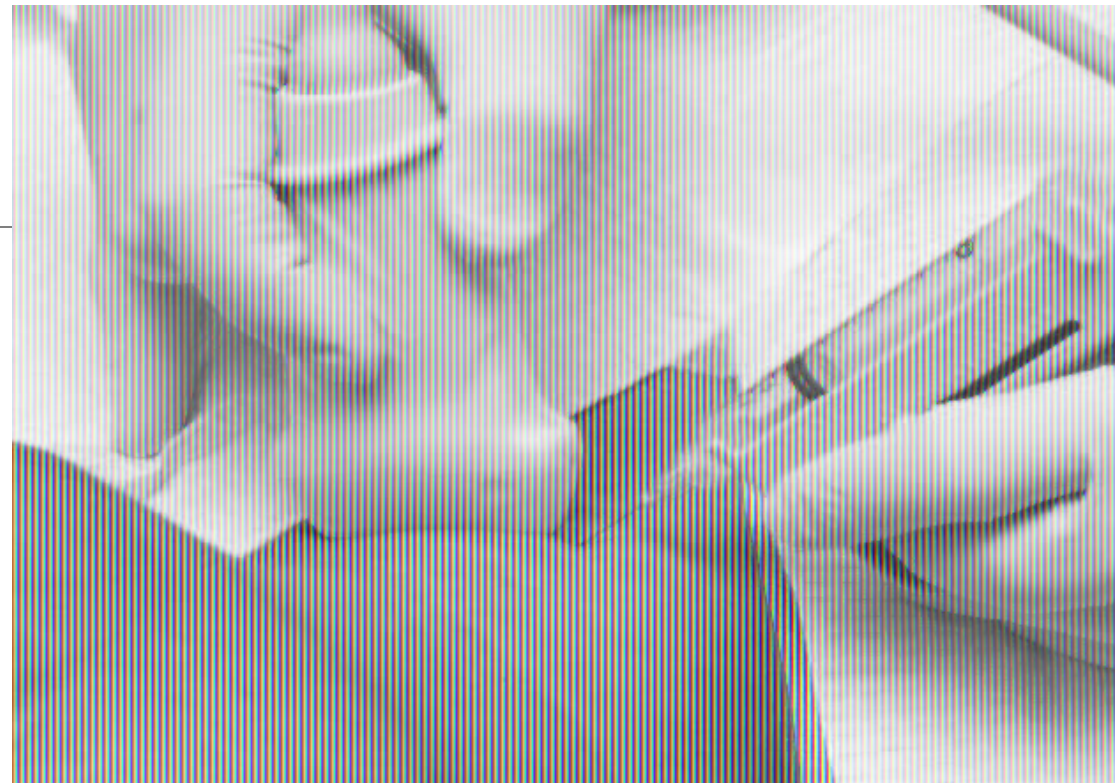
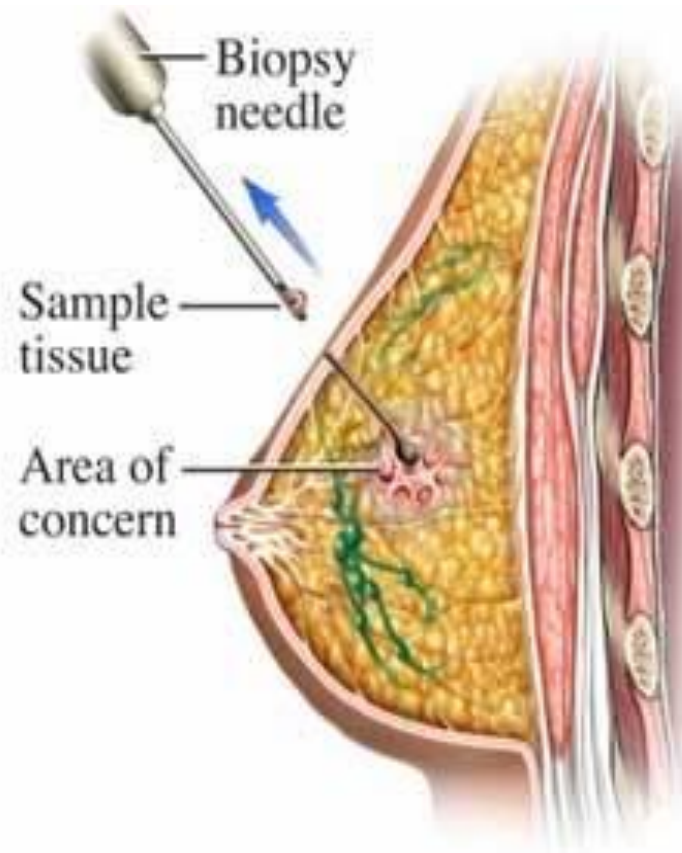
Core-биопсия + иммуногистохимическое исследование (ИГХ) – считается более точным методом, необходимым при планировании лечения в тех случаях, когда лечение начинается не с операции.

В случае начала лечения с операции, Core-биопсия может не выполняться, при условии патологоанатомического исследования операционного материала*



ФГБУ
НМИЦ
ОНКОЛОГИИ
им. Н. Н. Блохина

* В условиях крупных центров, при финансовой возможности учреждения, Core-биопсия рекомендуется до начала любого вида лечения



Core-биопсия

ТАБ молочной железы

Остальные исследования

- ♦ общий анализ крови
- ♦ биохимический анализ крови
- ♦ МРТ молочных желез — по показаниям (BRCA-ассоциированный РМЖ, наличие имплантов в молочной железе, дольковый варианте, подозрение на мультицентричность/ мультифокальность роста)
- ♦ R-графию органов грудной клетки
- ♦ КТ/МРТ органов грудной клетки — по показаниям (подозрение в наличии МТС)
- ♦ УЗИ органов брюшной полости и малого таза
- ♦ радиоизотопное исследование скелета + рентгенографию и/или КТ/МРТ зон накопления РФП — по показаниям;
- ♦ оценку функции яичников
- ♦ консультацию медицинского генетика (при отягощённом семейном анамнезе – пациенткам моложе 40 лет, пациенткам моложе 50 лет с тройным негативным фенотипом РМЖ)

Лечение РМЖ

Оперативное лечение

Химиотерапевтическое лечение

Таргетная терапия

Лучевая терапия

Гормонотерапия

Иммунотерапия*

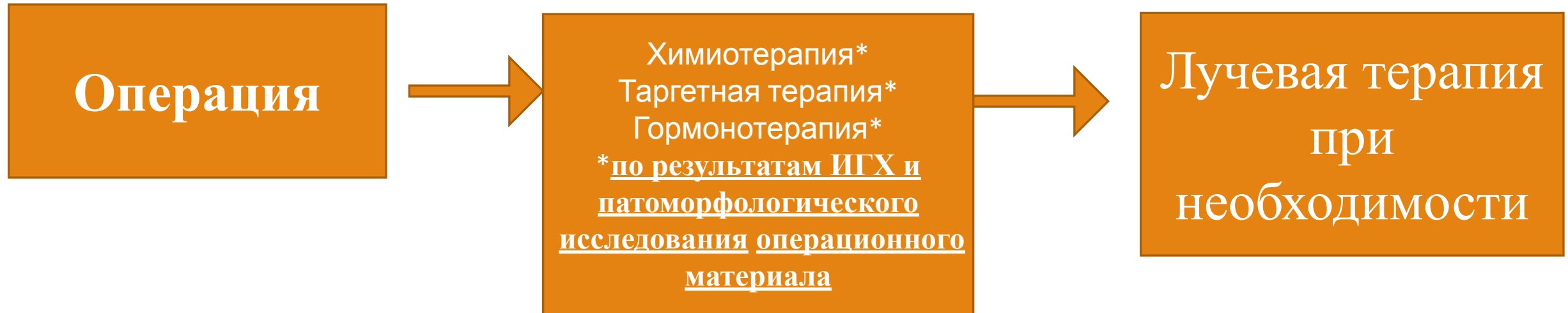


* Клинические исследования

Лечение ТМЖ до 10 см (не местнораспространённый)

Размер опухоли – менее 5 см, отсутствие отдалённых метастазов

Классическая схема лечения



Оперативное лечение

I.Радикальная мастэктомия с одномоментной или отсроченной реконструкцией или без неё

Большой размер опухоли относительно молочной железы

Околососковое, центральное расположение опухоли

«Дорожка» инфильтрации к соску, видимая на ММГ

Мультицентрическое расположение опухоли

Отсутствие возможность провести облучение молочной железы в послеоперационном периоде

II.Радикальная резекция

Отсутствие вышеперечисленных факторов

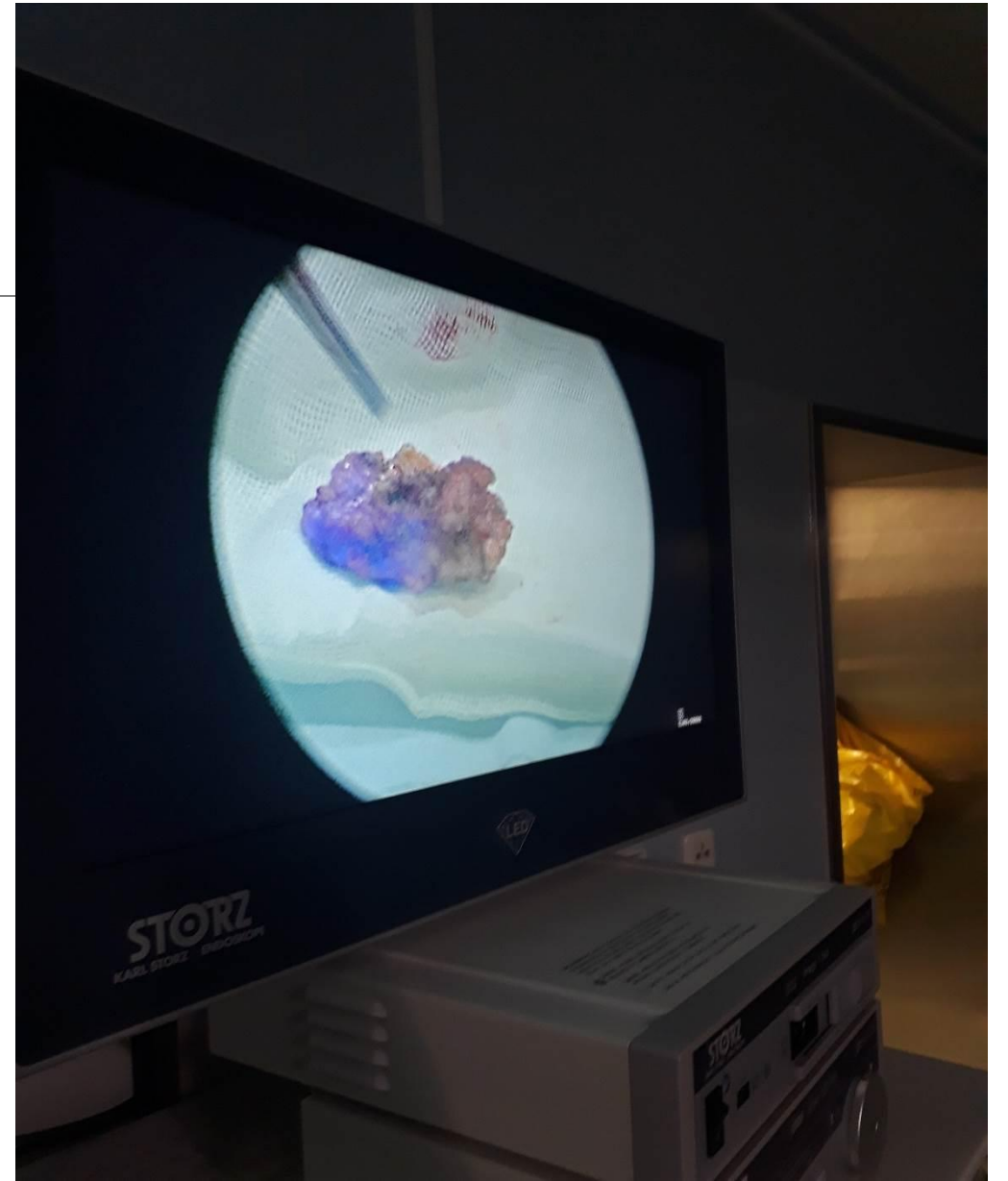
III.Радикальная резекция с биопсией сторожевого лимфатического узла (БСЛУ)

Отсутствие клинически определяемого поражение регионарных л/у до момента операции при условии возможности органосохранной операции. Размер опухоли T1-T2

IV.Профилактическая мастэктомия с контралатеральной стороны - при наличие мутаций BRCA1/2 у лиц старше 50 лет

БСЛУ





Уровни лимфодиссекции

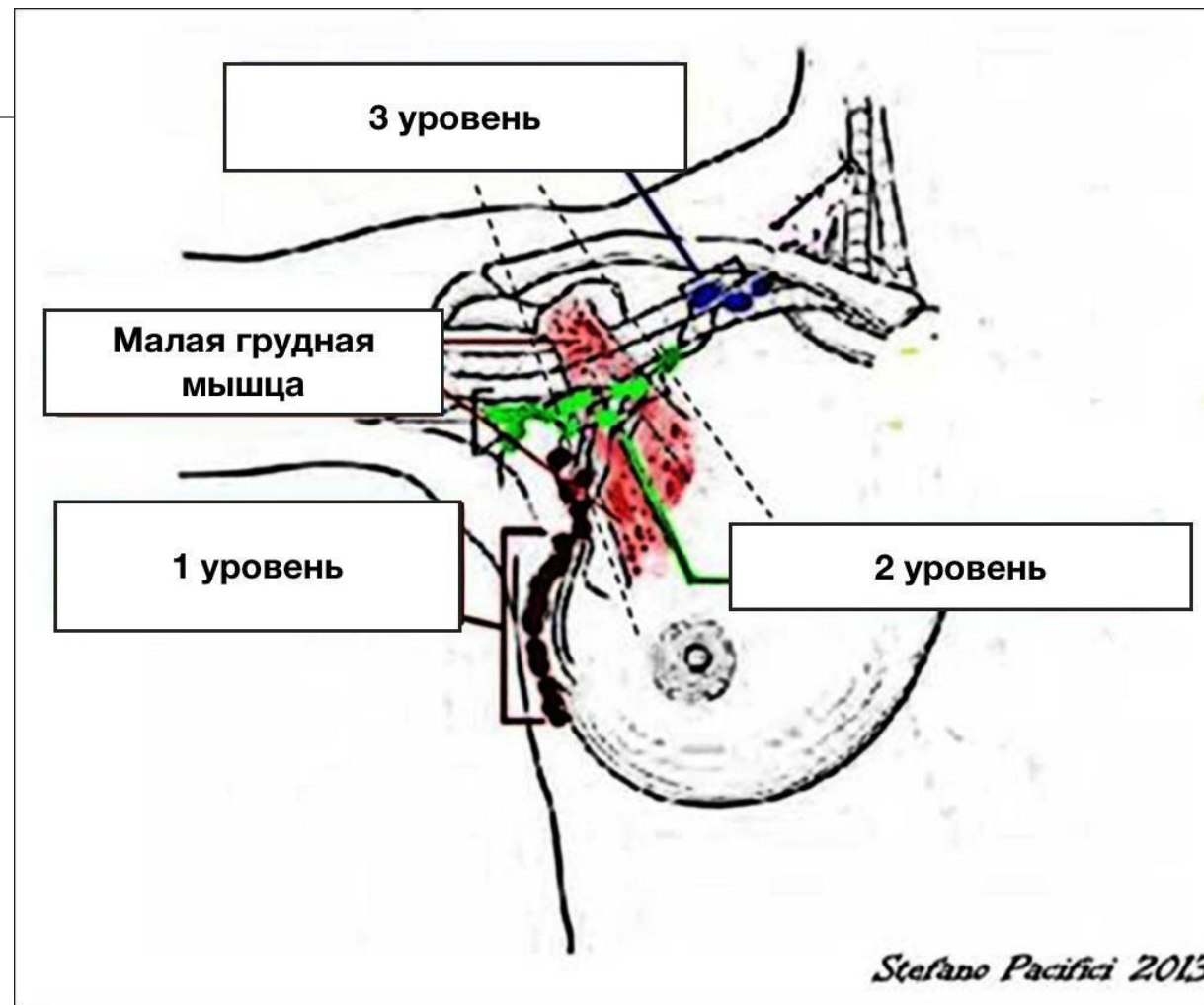
При выполнении радикальной мастэктомии и радикальной резекции рекомендуется аксиллярная лимфодиссекция I-II уровня.

При выполнении БСЛУ при условии:

- ❖ Удаления 1-2 сторожевых узлов
- ❖ Отсутствия макрометастазов в л/у
- ❖ Проведении послеоперационной ЛТ

Подмышечная лимфодиссекция не проводится

При невыполнении хотя бы 1 условия – диссекция I-II уровня л/у.



Адьювантная терапия

Показания к проведению адьювантной терапии, а так же её схема определяются результатами:

- ❖ Патологоанатомического исследования операционного материала (размер опухоли, количество пораженных л/у, инвазия в лимфатические сосуды, степень злокачественности)
- ❖ ИГХ – исследования (гормональный статус, уровень экспрессии HER2/neu, Ki-67%)
- ❖ FISH (флюоресцентная иммуногибридизация in situ) – при необходимости уточнения HER2/neu статуса

А так же возрастом, коморбидностью и наличием/отсутствием герминальный мутаций

На основании данных вышеперечисленных исследований определяется молекулярный подтип опухоли.

На данный момент **клиническое** значение имеет следующая классификация:

- **Люминальный А подтип (РЭ+,РП+, Ki67<20%)**
- **Люминальный В HER2 положительный подтип (РЭ+,РП-любой, Ki67>20%, HER2- гиперэкспрессия)**
- **Люминальный В HER2 отрицательный подтип (РЭ+,РП-любой, Ki67>20%, HER2- отрицательный)**
- **HER2 – обогащённый подтип (HER2 – гиперэкспрессия, РП -,РЭ -)**
- **Тройной негативный подтип (РЭ-, РП-, HER2 – отрицательный)**

Сопоставляя данные патологоанатомического исследования операционного материала – pTNM и результаты ИГХ и FISH - молекулярный подтип выработается тактика адъювантного лечения

-
- I. Гормонотерапия
 - II. Химиотерапия
 - III. Химиотерапия + гормонотерапия
 - IV. Химиотерапия + таргетная терапия
 - V. Химиотерапия + таргетная терапия + гормонотерапия
- +/- ЛТ**

Операция → хт → таргетная/гормонотерапия / ЛТ

Примеры

Люминальный А - только ГТ

Назначение адъювантной ХТ (в дополнение к адъювантной ГТ) должно быть рассмотрено при наличии одного из следующих факторов:

- большая степень распространения болезни: – ≥ 4 поражённых метастазами регионарных лимфатических узлов; – $\geq T3$;
- степень злокачественности - G3

В качестве ХТ рекомендуются режимы AC (4 курса) или DC

Люминальный В (HER2 положительный) - ХТ + анти-HER2 терапия + ГТ

При T1a (≤ 5 мм) и N0: только адъювантная ГТ; ХТ и анти-HER2 терапия не показаны.

При T1b, c (> 5 мм, но ≤ 20 мм) и N0: возможна ХТ паклитакселом (без антрациклинов) в сочетании с трастузумабом (с последующей ГТ) (табл. 5, 7)

При T2-T4 или N+: антрациклины \rightarrow таксаны + анти-HER2 терапия (с последующей ГТ)

Особенности гормонотерапии РМЖ

Больные с сохранной функцией яичников

Тамоксифен 20 мг/сут – мин. 5 лет
(10 лет – при наличии факторов риска)

Выключение функции яичников:

- Необходимая адъювантная системная терапия не будет проведена
- В сочетании с ингибиторами ароматазы (противопоказания к приёму тамоксифена)
- Возраст младше 40 лет

Больные в менопаузе

- Ингибиторы ароматазы + препараты кальция и витамин D - 5 лет
- Режимы «переключения» – тамоксифен/ингибиторы ароматазы в общей сложности 5 лет
- Продление терапии до 10 лет - при наличии МТС в л/у
- Тамоксифен 20 мг/сут – 5 лет

Неoadъювантная терапия при первично операбельном РМЖ

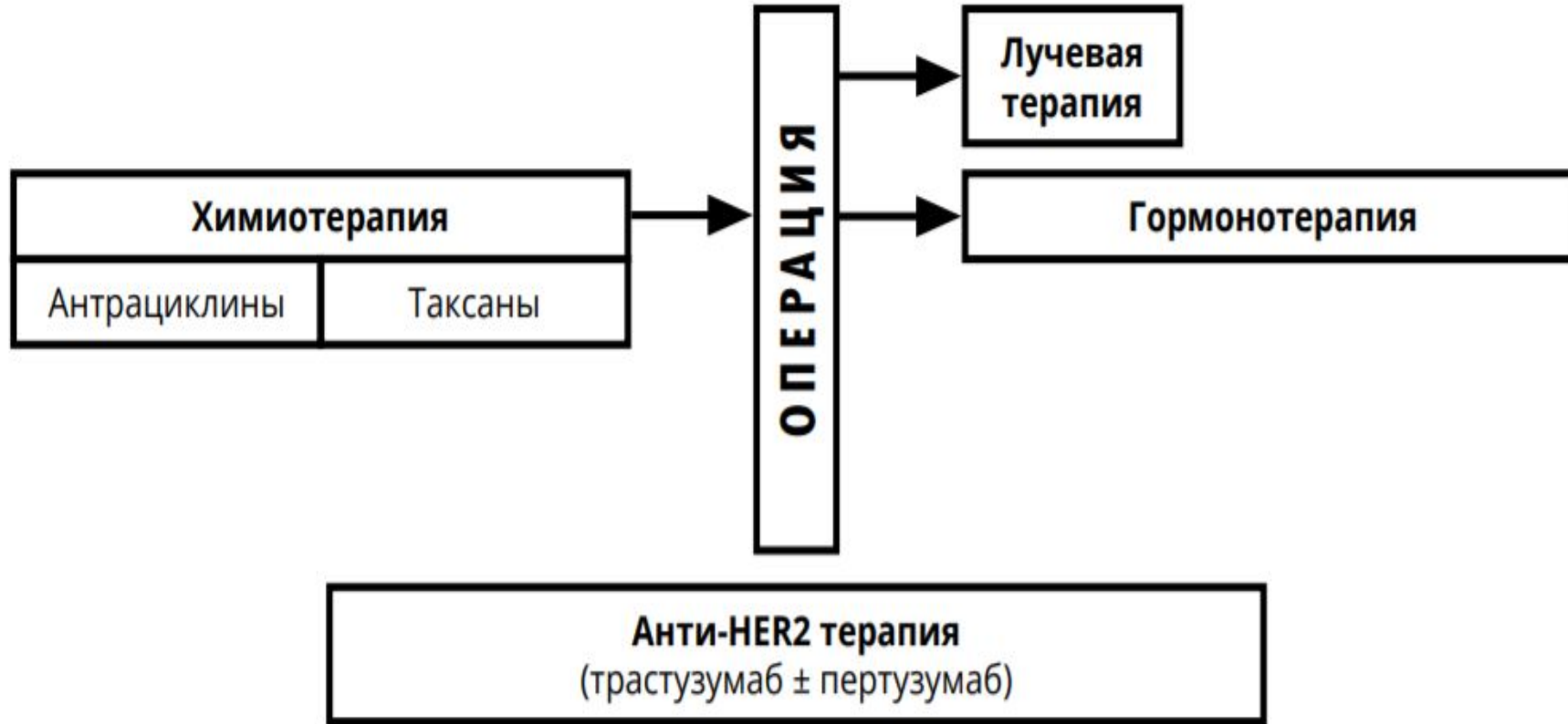
Может быть назначена при:

- HER2-положительном
- тройном негативном фенотипе

Позволяет:

- 1) выполнить органосохраняющую операцию и/или улучшить косметический эффект
- 2) выявить больных с более благоприятным прогнозом (в случае достижения полного патоморфологического ответа)
- 3) оценить эффект лекарственной терапии и своевременно прекратить её в случае прогрессирования (с выполнением хирургического лечения).

терапии



Местнораспространенный первично неоперабельный инвазивный рак молочной железы

N 2-3 и/или T4 + отечные формы

**Неoadьювантная терапия – как обязательный первый этап лечения, а не
возможная опция**

Цель:

◆ **Уменьшение размеров опухоли и переводение в операбельное состояние**

Адьювантная терапия

Алгоритм назначения адьювантной лекарственной терапии аналогичен таковому при первично операбельном РМЖ:

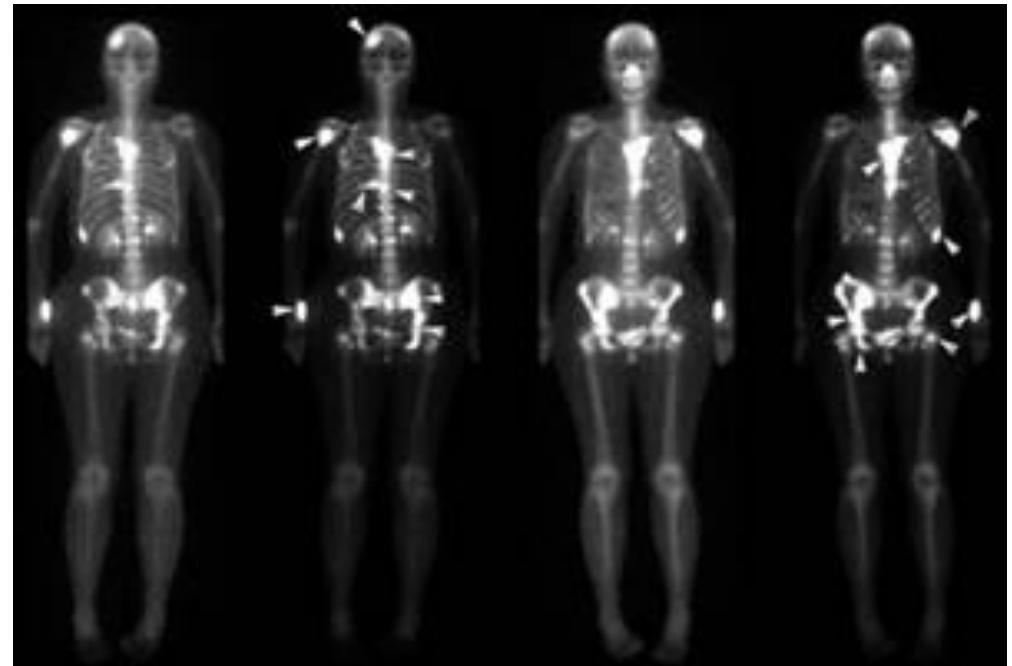
- адьювантная ХТ, как правило, не назначается, если все запланированные курсы проведены до операции
- адьювантная гормонотерапия назначается всем больным с гормонозависимыми опухолями
- адьювантная анти-HER2 терапия назначается всем больным при HER2-положительных опухолях: – больным, не получавшим неоадьювантную терапию, при $N \geq 2$ и отсутствии в опухоли РЭ и РП в качестве оптимального объёма лечения может быть рекомендована двойная анти-HER2 блокада трастузумабом и пертузумабом в течение 12 мес.

Метастатический РМЖ

Единого стандарта лечения метастатического РМЖ не существует

Выбор варианта лекарственной терапии осуществляется с учётом:

- ❖ биологических маркёров (РЭ и РП, HER2, Ki67)
- ❖ клинико-anamнестических особенностей больного
- ❖ включает химио- и/или гормонотерапию
- ❖ анти-HER2 терапией по показаниям



Гормонотерапия метастатического рака молочной железы

Методом выбора терапии гормонозависимого (люминального) РМЖ является ГТ даже при наличии висцеральных метастазов.

Исключение составляют:

- быстро прогрессирующие варианты РМЖ, сопровождающиеся висцеральным кризом, в том числе развившимся в процессе предшествующих линий ГТ;
- иные клинические ситуации, требующие максимально быстрого достижения противоопухолевого эффекта;
- гормонорезистентные случаи (неэффективность 3-х линий гормонотерапии)

Больным с сохранной функцией яичников рекомендуется выполнить овариальную супрессию любым доступным способом и назначить ГТ, рекомендованную больным в менопаузе.

Химиотерапия метастатического рака МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ХТ показана следующим категориям больных:

- РМЖ с отрицательными РЭ и РП
- люминальный РМЖ, резистентный к ГТ
- люминальный РМЖ с признаками висцерального криза

Рекомендуется последовательное назначение химиопрепаратов в монотерапии. В качестве комбинированной терапии могут использоваться антрациклин-содержащие режимы, а также режимы, включающие платиновые производные.

ХТ с использованием одной и той же комбинации может продолжаться до прогрессирования болезни, доказанного клинически и/или с помощью методов инструментальной диагностики, или неприемлемой/дозолимитирующей токсичности

Не существует стандартных подходов к проведению второй и последующих линий ХТ, равно как и каких-либо данных, свидетельствующих о преимуществах того или иного препарата или режима. Продолжение ХТ после третьей линии может обсуждаться для больных в удовлетворительном общем состоянии, ответивших на предшествующие линии ХТ.



Анти-HER2 терапия метастатического рака молочной железы

Больные HER2-положительным РМЖ должны получать анти-HER2-терапию в сочетании с ХТ или ГТ.

При первом эпизоде прогрессирования на фоне терапии трастузумабом возможно продолжение лечения этим же препаратом со сменой химио-/гормонотерапевтического компонента.

Трастузумаб¹ 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно или 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 нед. в сочетании с одним из следующих режимов:

- **паклитаксел 60 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. + карбоплатин AUC2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.;**
- **паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно;**
- **доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед.;**
- **винорелбин 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни в/в каждые 3 нед.;**
- **винорелбин 60 мг/м² внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни; с 22-го дня — 80 мг/м² 1 раз в нед.;**
- **капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1-й-14-й дни каждые 3 нед.**

Пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + доцетаксел² 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.

МТС в кости

Клинические проявления:

- ❖ Боли в костях
- ❖ Патологические переломы
- ❖ Компрессионные переломы тел позвонков
- ❖ Компрессия спинного мозга
- ❖ Гиперкальциемия



Лечение больных с МТС в кости

Эффективная лекарственная терапия основного заболевания

Применение ОМА (бисфосфанаты, ингибиторы RANK- лигандов)

Применение лучевой терапии

Применение хирургических методов лечения



Наблюдение после первичного лечения раннего и местнораспространённого рака молочной железы

Основной целью наблюдения является максимально раннее выявление местных рецидивов и рака контралатеральной молочной железы

Первый год после лечения:
1-4 р/год осмотр + ММГ+УЗИ
зоны лечения и регионарных
зон



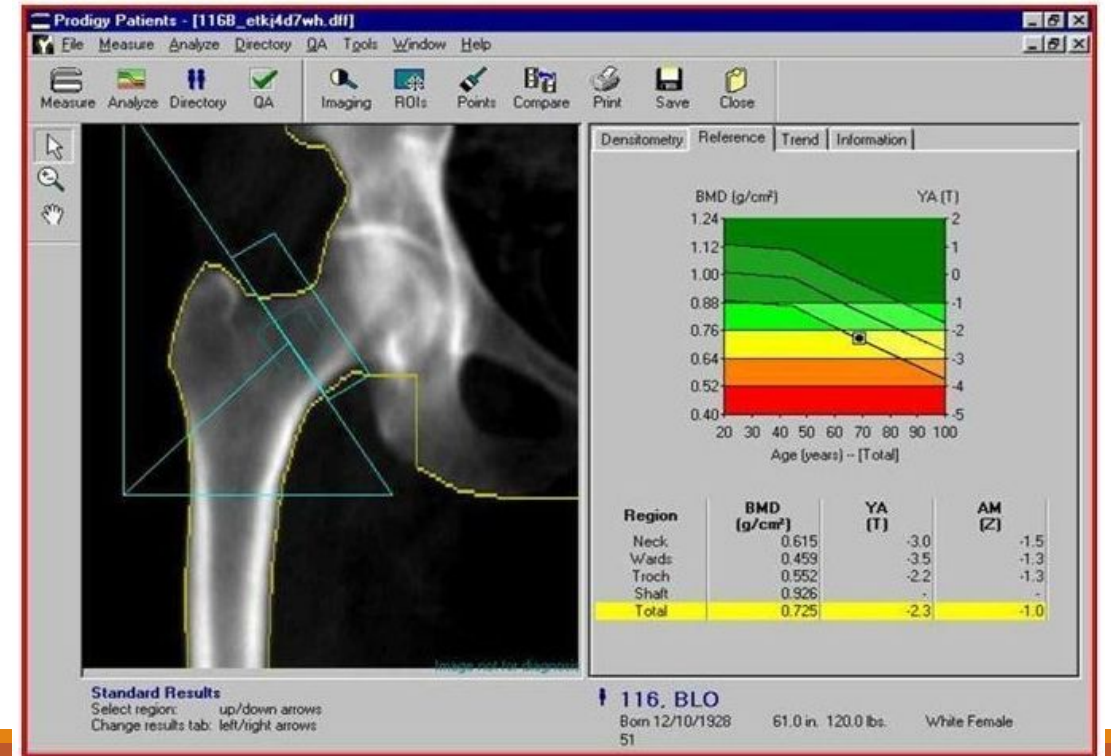
Далее ежегодно:
1 р/год осмотр + ММГ+УЗИ
зоны лечения и регионарных
зон

При отсутствии клиники и жалоб – другие лабораторные/инструментальные методы исследования не показаны

Женщины с неудаленной маткой, получающие адъювантно тамоксифен, должны осматриваться гинекологом ежегодно.

Особое внимание на остеопороз, особенно у женщин, длительно получающих ингибиторы ароматазы, а также достигших ранней менопаузы в результате противоопухолевой терапии.

Этой категории пациенток показано ежегодное выполнение денситометрии и профилактическое назначение препаратов кальция (1200–1500 мг/сут.), витамина D (400–800 МЕ/сут.) и бисфосфонатов



Спасибо за внимание

