

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



RUSSCO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

МАТЕРИАЛЫ

22-24 января

2014, Москва

гостиница Рэдисон Славянская

ПРОДЛЕВАЕТ ЖИЗНЬ

большим местно-распространенным
и/или метастатическим ЭР+ РМЖ в постменопаузе*

Фазлодекс®
фулвестрант **500 мг**



**При рецидиве или первом прогрессировании заболевания
после/на фоне проведенной терапии антиэстрогенами**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Регистрационный номер: АС-000855. **Торговое название препарата:** Фазлодекс®. **Международное непатентованное название:** фулвестрант. **Лекарственная форма:** раствор для внутримышечного введения. Показания к применению: Местно-распространенный или диссеминированный рак молочной железы с положительными рецепторами эстрогенов у женщин в постменопаузе при прогрессировании после или на фоне терапии антиэстрогенами. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фулвестранту или любому другому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; беременность и период кормления грудью; детский возраст до 18 лет. С осторожностью: при нарушениях функции почек и печени. Способ применения и дозы: внутримышечно, путем медленной (в течение 1-2 мин) инъекции. Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области. **ВЗРОСЛЫЕ ПАЦИЕНТЫ ЖЕНСКОГО ПОЛА (ВКЛЮЧАЯ ПОЖИЛОЙ ВОЗРАСТ): РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДОЗА - 500 МГ 1 РАЗ В МЕСЯЦ. ПЕРВЫЙ МЕСЯЦ ТЕРАПИИ: 500 МГ 2 РАЗА В МЕСЯЦ (ВТОРОЕ ВВЕДЕНИЕ - ЧЕРЕЗ 2 НЕДЕЛИ ПОСЛЕ ПЕРВОЙ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА).**

Дозировку у особых категорий пациентов смотрите в полном варианте инструкции. **Побочное действие:** наблюдавшиеся нежелательные реакции представлены ниже. Определение частоты побочных реакций: очень часто (>10%); часто (>1 - <10%); нечасто (>0,1 - <1%). Со стороны системы пищеварения: очень часто - тошнота; часто - рвота, диарея, анорексия. Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - ощущение жара ("приливы"), тромбозомболия. Со стороны кожи и кожных придатков: часто - сыпь. Местные реакции: очень часто - реакции в месте введения препарата, включая слабо выраженные транзиторные боль и воспаление; нечасто - кровотечение, гематома в месте введения. Со стороны мочеполовой системы: часто - инфекции мочевыводящих путей; нечасто - вагинальный кандидоз, бели, вагинальные кровотечения. Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто - повышение активности "печёночных" ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы); часто - повышение концентрации билирубина; нечасто - печеночная недостаточность, гепатит, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы. Прочие: очень часто - астения; часто - головная боль, реакции повышенной чувствительности (отеки, крапивница). **Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.**

Дальнейшая информация предоставляется по требованию. Дата утверждения - 26.12.2012

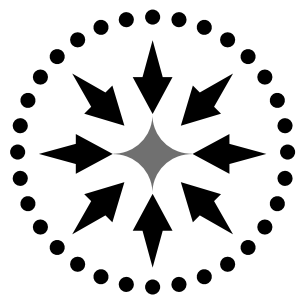
*Применение Фазлодекса 500 мг обеспечивает увеличение общей выживаемости больных по сравнению с применением Фазлодекса 250 мг (ОР 0.81 (95%ДИ 0.69-0.96), p=0.016 (номинальное значение). Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, et al. Presented at: 2012 CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4-8, 2012; San Antonio, Texas. Abstract S1 - 4

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
Россия 125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1
Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: 7 (495) 799 56 98,
www.astrazeneca.ru

FAS-020-04-13

AstraZeneca

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



RUSSCO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

МАТЕРИАЛЫ

22-24 января

2014, Москва

гостиница Рэдисон Славянская

© Защищено Авторским правом.

Ни одна часть настоящего издания не может быть воспроизведена в каком-либо виде без согласия автора.

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|-----|
| ПРЕЗЕНТАЦИИ ДОКЛАДОВ | 5 |
| The Medical Treatment of HER2 positive BC: two decades of a fascinating history and more to come. Martine J. Piccart-Gebhart..... | 5 |
| Лучевые методы диагностики заболеваний молочной железы, роль МРТ. Г.П. Корженкова..... | 14 |
| Правовые аспекты доступности онкологической помощи больным РМЖ. Н.П. Дронов..... | 23 |
| Психологическая помощь больным и родственникам больных раком молочной железы. Е.Н. Башта..... | 26 |
| Сексуальность и половая жизнь пациенток с диагностированным раком молочной железы. Э.С. Амбарцумян..... | 30 |
| Заболеваемость и смертность от рака молочной железы в России. Е.М. Аксель..... | 34 |
| Стандарты Коллегии американских патологов по обследованию больных раком молочной железы. А.Г. Кудайбергенова, К.М. Пожарисский..... | 39 |
| Скрининг рака молочной железы в Западной Сибири. Н.А. Захарова..... | 56 |
| Трудности в выявлении и оценке уровня пролиферации, эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. А.А. Должиков, С.В. Петров..... | 61 |
| Сложности диагностики HER2 статуса инвазивного рака молочной железы. Л.Э. Завалишина..... | 68 |
| Морфологические аспекты молекулярной классификации рака молочной железы. А.Э. Мационис, И.А. Павленко..... | 74 |
| Адъювантная химиотерапия рака молочной железы: новые идеи, старые подходы. В.Ф. Семиглазов..... | 81 |
| Гипофракционирование – новый стандарт? О.В. Мороз..... | 90 |
| Основные сигнальные пути при раке молочной железы, роль в клинике. Е.Н. Имянитов..... | 96 |
| Послеоперационный буст на ложе опухоли: за и против. Т.М. Шарабура..... | 101 |
| Значение стволовых клеток при раке молочной железы. Н.В. Чердынцева..... | 108 |
| Повторное облучение при локальных рецидивах. Ж.А. Старцева..... | 116 |
| Тактика лечения больных с метастазами рака молочной железы в головном мозге. Е.С. Половников..... | 122 |
| Морфологические особенности основных подтипов рака молочной железы. Я.В. Вишневская..... | 128 |

| | |
|---|-----|
| Персонализированная лучевая терапия в зависимости от подтипа. | |
| Н.В. Деньгина | 135 |
| Предоперационная системная терапия: от экспериментального подхода к стандартной практике. | |
| С.А. Тюляндин | 140 |
| Гетерогенность рецепторов половых гормонов: связь с прогрессией болезни. | |
| В.М. Перельмутер | 145 |
| Адъювантная терапия при поражении парастеральных лимфоузлов. Взгляд хирурга. | |
| А.В. Триголюсов | 153 |
| Адъювантная терапия при поражении парастеральных лимфоузлов. Взгляд химиотерапевта. | |
| Н.В. Жуков | 159 |
| Адъювантная терапия при поражении парастеральных лимфоузлов. Взгляд радиолога. | |
| А.И. Кузнецова | 164 |
| Органосохраняющие операции при раке молочной железы. | |
| Е.М. Слонимская | 169 |
| Органосохраняющие операции при центральной локализации опухоли. | |
| С.М. Портной | 177 |
| Показания и технология оценки состояния краев резекции при органосохраняющих операциях по поводу РМЖ. | |
| А.Д. Зикиряходжаев | 182 |
| Спорные вопросы адъювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы. | |
| Е.В. Артамонова | 186 |
| Риск вторичных опухолей и другие отдаленные последствия адъювантной терапии рака молочной железы. | |
| С.А. Проценко | 197 |
| Мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса с одномоментной реконструкцией. | |
| С.Е. Малыгин | 205 |
| Гормонозависимый рак молочной железы: рациональные подходы к лечению диссеминированной болезни. | |
| Разбор клинического случая. | |
| О.А. Гладков | 212 |
| Тактика анти-HER2 терапии. | |
| Т.Ю. Семиглазова | 223 |
| Профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией у больных генетически ассоциированным раком молочной железы. | |
| О.В. Крохина | 228 |
| Современные возможности терапии метастатического рака молочной железы с тройным негативным фенотипом. | |
| Л.Г. Жукова | 235 |
| Роль лучевой терапии при местнораспространенном раке молочной железы. | |
| Т.П. Чуприк-Малиновская | 241 |
| Резистентность рака молочной железы к гормонотерапии: современные представления о механизмах развития и новые подходы к таргетной терапии. | |
| М.А. Красильников | 248 |
| Методические вопросы биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. | |
| П.В. Криворотько | 253 |

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|-----|
| ТЕЗИСЫ | 259 |
| Медико-социальные последствия рака молочной железы у женщин трудоспособного возраста. С.В. Герман, Н.К. Гусева, Н.В. Тарасова, В.В. Огурцова, Е.О. Селезнёва..... | 259 |
| Диагностическая значимость экспрессии микрорнк miR-21 при раке молочной железы. Е. А. Гутковская, Р. М. Смолякова..... | 259 |
| Современные аспекты реконструкции молочной железы с использованием экспандеров и имплантатов. Алгоритм выбора. А.Х. Исмагилов, Р.Ш. Хасанов, Х.М. Губайдуллин, А.С. Ванесян | 260 |
| Исследование краев резекции при органосохраняющих операциях у больных раком молочной железы. А.Д. Зикиряходжаев, Е.А. Рассказова, М.В. Ермощенко..... | 260 |
| К вопросу о возможности применения маммоцитиграфии для контроля эффективности неоадьювантной полихимиотерапии рака молочной железы. П.В. Криворотько, Т.Ю. Семиглазова, С.Н. Новиков, Ж.В. Брянцева, С.В. Канаев, В. Ф. Семиглазов | 261 |
| Показатели рестадирования злокачественных новообразований молочных желез до и после хирургического лечения по Смоленской области. М. А. Сафронова, В. И. Соловьев, А. В. Борсуков | 261 |
| Прогнозирование эффективности эндокринотерапии рака молочной железы у женщин пожилого возраста в зависимости от уровня экспрессии циклина D1 (cyclinD1). А.Г. Манихас, Г.М. Манихас, В.А. Скворцов, Г.А. Раскин, М.В. Резванцев | 262 |
| Варианты межклеточных взаимодействий при раке молочной железы (ультраструктурное исследование). М.В. Мнихович | 262 |
| Морфофункциональные и ультраструктурные особенности индуцированных опухолей молочной железы. М.В. Мнихович | 263 |
| Рак молочной железы и тучные клетки: морфофункциональные взаимоотношения. М. В. Мнихович | 263 |
| Особенности паренхиматозно-стромальных взаимоотношений при раке молочной железы. М.В. Мнихович | 264 |
| Анализ экспрессии генов в опухоли и окружающей морфологически неизменной ткани молочной железы у больных раком молочной железы. В.К. Боженко, Н.В. Харченко, О.В. Бурменская, И.Д. Троценко | 264 |
| Роль мутации гена MTHFR в развитии постхимио-лучевых повреждений легких у больных раком молочной железы. И. Ф. Хурани, А. Я. Какарькин..... | 265 |

The Medical Treatment of HER2 positive BC: two decades of a fascinating history and more to come

презентация

Martine J. Piccart-Gebhart

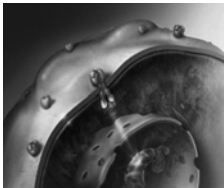
RUSSCO Breast Cancer Congress
Moscow – 22-24 February, 2014

The medical treatment of HER2 positive BC: two decades of a fascinating history and more to come


Martine J. Piccart-Gebhart, MD, PhD
Jules Bordet Institute, Brussels, Belgium
Université Libre de Bruxelles
Breast International Group (BIG aisbl), Chair

ESMO EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY
BIG Breast International Group

One of the greatest translational research achievements in Breast Cancer !

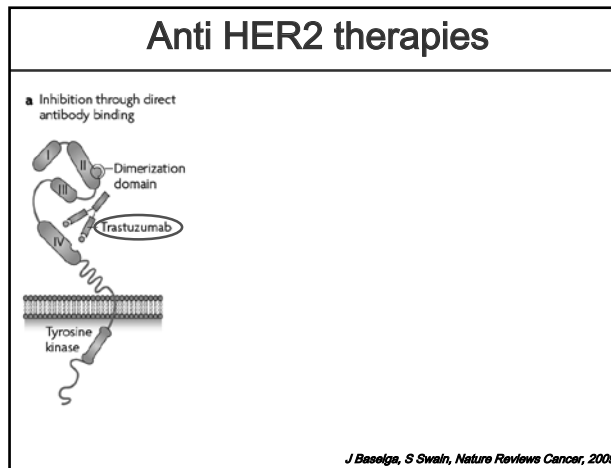
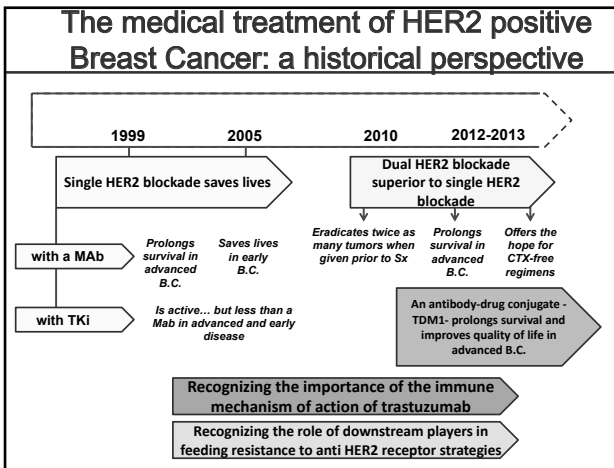
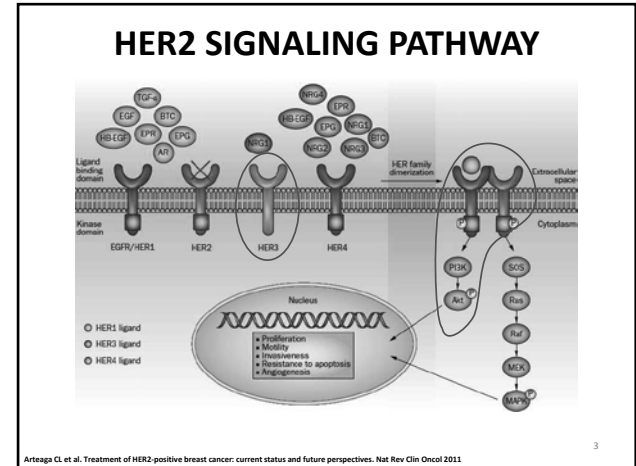


→ Normal HER2 gene



→ Amplified HER2 gene
(15-20 % of B.C.)

1987 – Aggressive Biology (Slamon)
1992 – Humanized anti HER2 mAb (Carter)
Start of clinical development in breast cancer



TRASTUZUMAB CLINICAL ACTIVITY

6

Martine J. Piccart-Gebhart

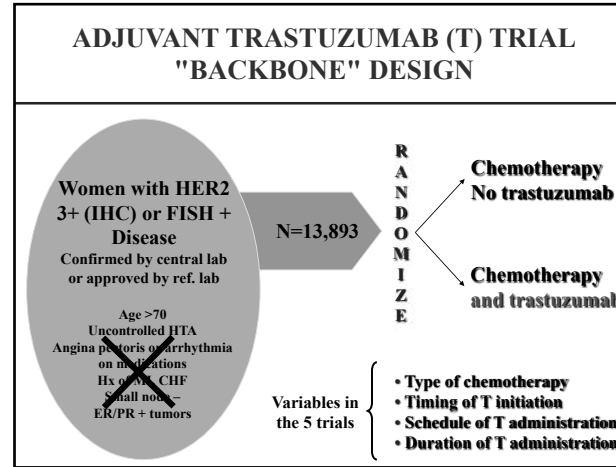
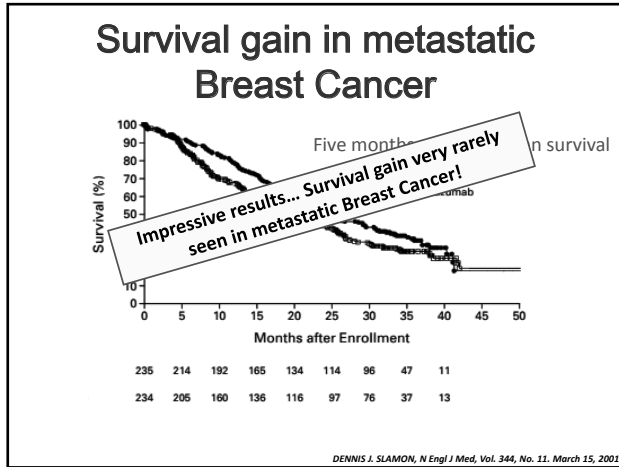
The Medical Treatment of HER2 positive BC: two decades of a fascinating history and more to come

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ



ADJUVANT USE OF TRASTUZUMAB (HERCEPTIN®)

BENEFIT Euros 36,000 for one year treatment for one woman

RISK Risk of cardiac insufficiency (0.5 to 3.5%)

« On average: halving the risk of relapse » shown by 5/6 clinical trials (N≈14.000 women)

... but not all women derive benefit from trastuzumab!

Pivotal and non-pivotal adjuvant trials of trastuzumab

N = 14000 Women worldwide

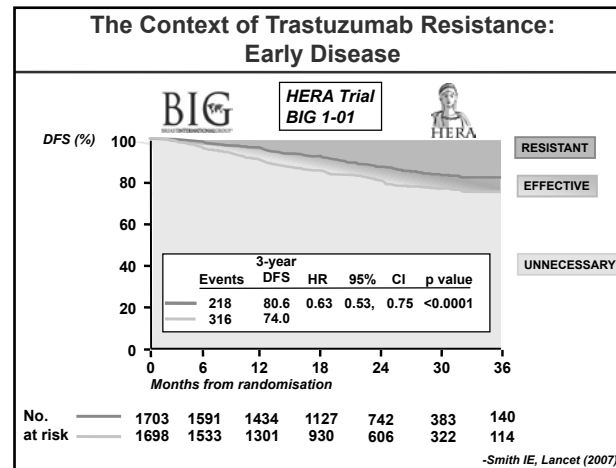
N = 13000 Women in the EU

... entered in 4 pivotal trials of trastuzumab x1y largely financed by pharma

... entered in 4 post-registration trials* looking at shorter treatments, largely financed by governments

Isn't there a better model ?

* PHARE, SOLD, Short-HER, Persephone



TAILORED... OR STRATIFIED ONCOLOGY?

1707 publications on preclinical resistance to anti-HER2 therapy 1999-2009

No single biomarker validated in the clinic!

Martine J. Piccart-Gebhart

The Medical Treatment of HER2 positive BC: two decades of a fascinating history and more to come

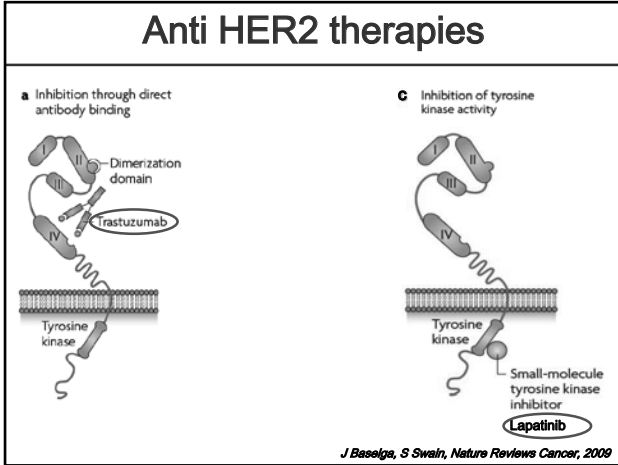
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



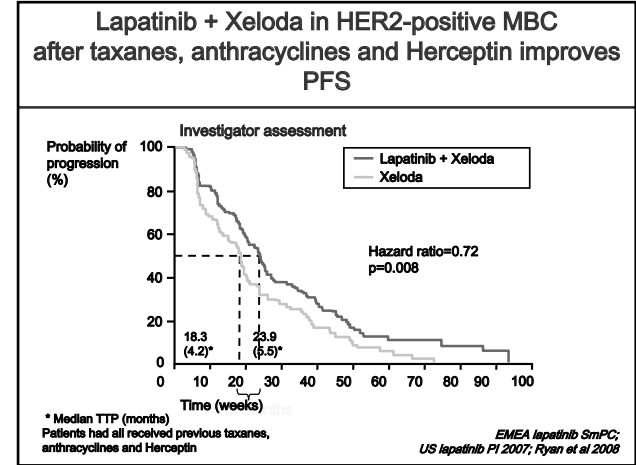
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ



LAPATINIB CLINICAL ACTIVITY

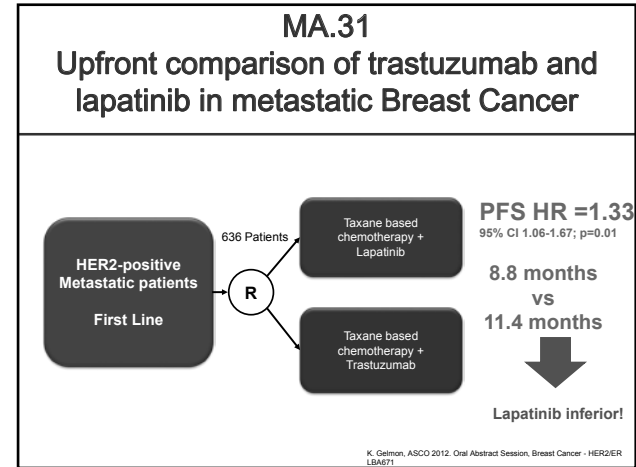
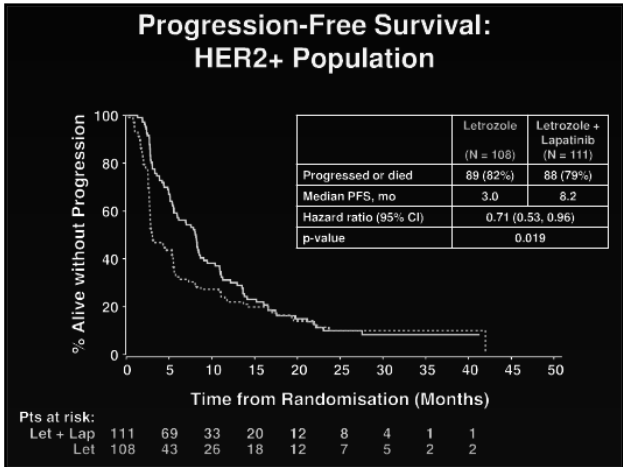
a. In trastuzumab « failures »*

* Registration indication



LAPATINIB CLINICAL ACTIVITY

b. In trastuzumab naive patients



Martine J. Piccart-Gebhart

The Medical Treatment of HER2 positive BC: two decades of a fascinating history and more to come

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

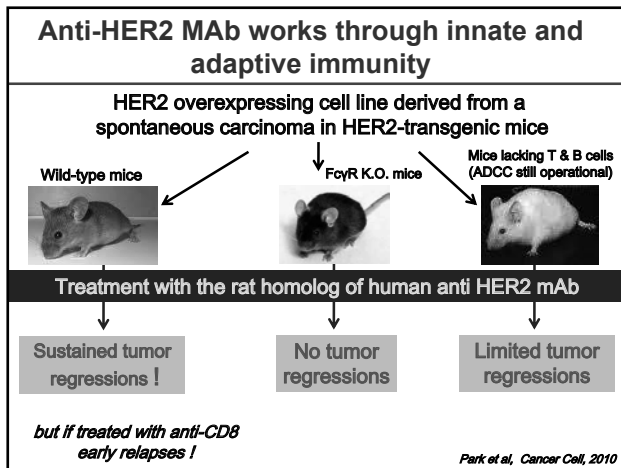
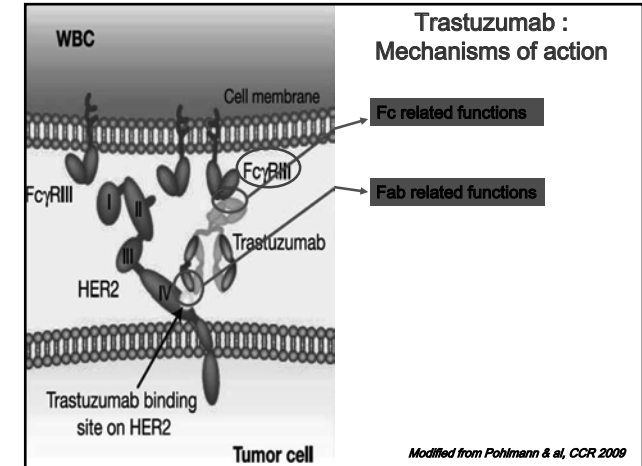
22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**

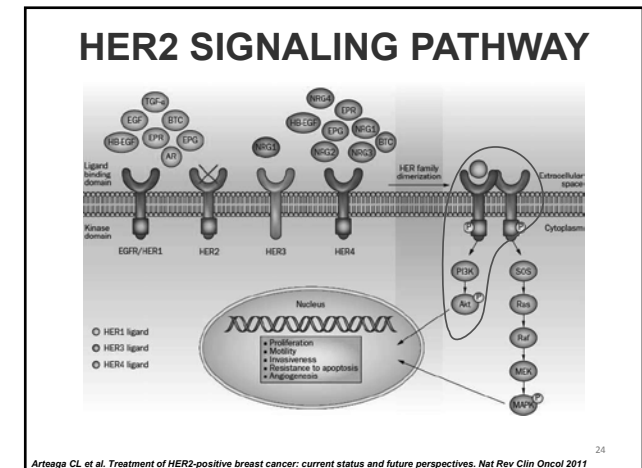
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Why is trastuzumab superior to lapatinib, while being a less potent signal transduction inhibitor?

Trastuzumab « flags » cells for destruction by the immune system !



Any progress in understanding why HER2 amplified cancer cells can be « resistant » to trastuzumab and / or lapatinib?



Martine J. Piccart-Gebhart

The Medical Treatment of HER2 positive BC: two decades of a fascinating history and more to come

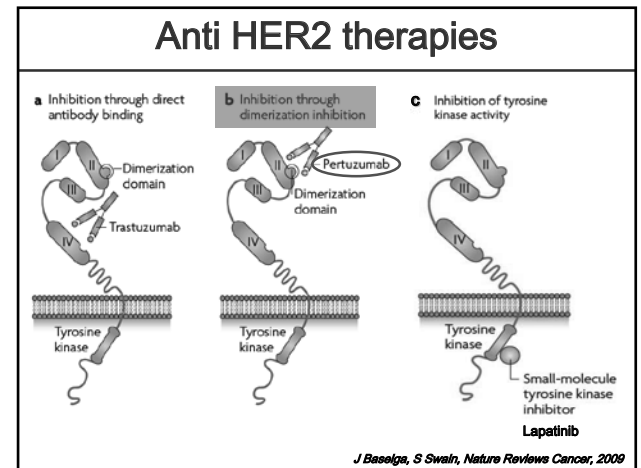
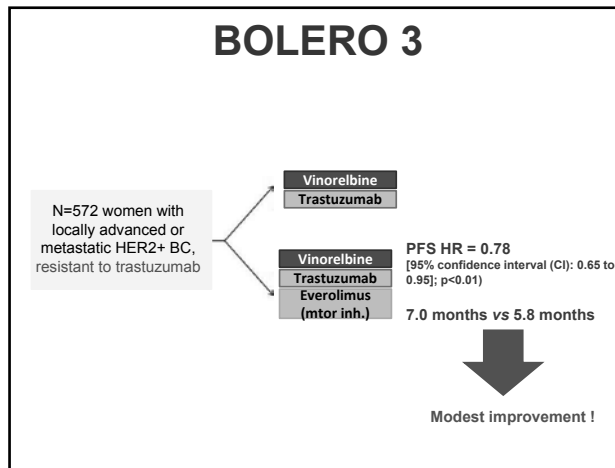
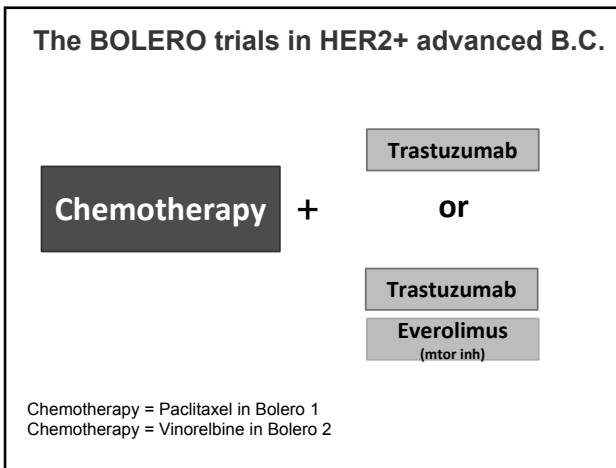
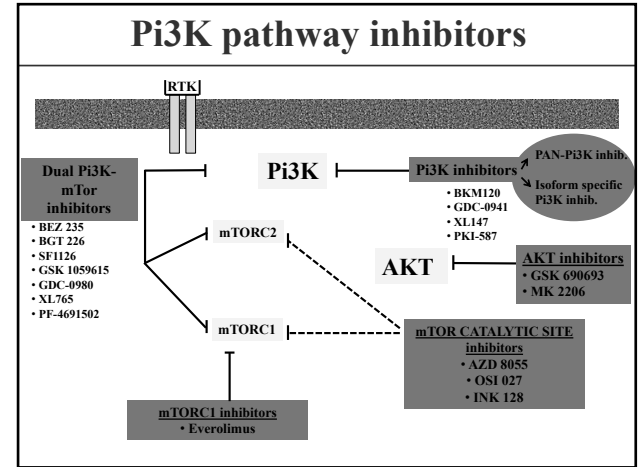
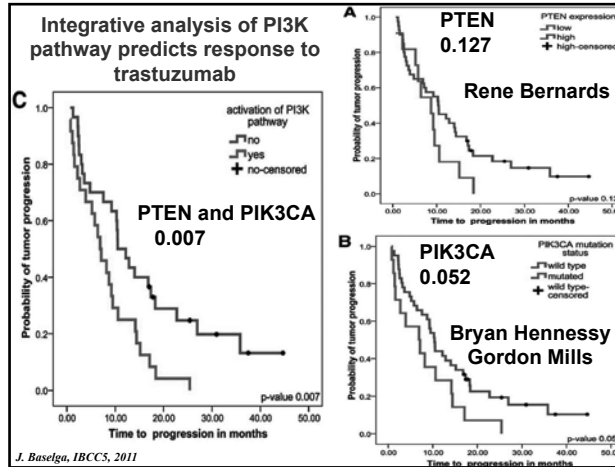
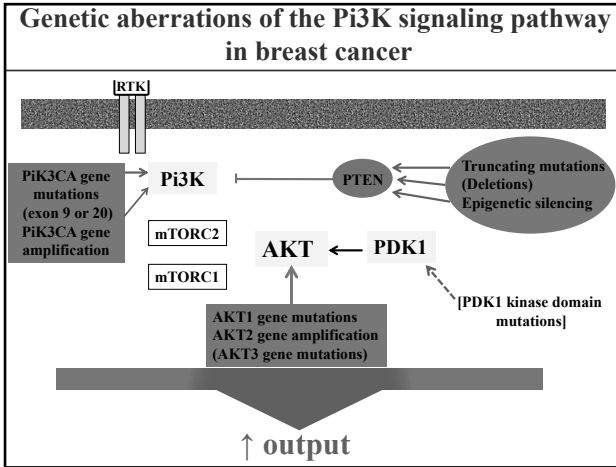
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

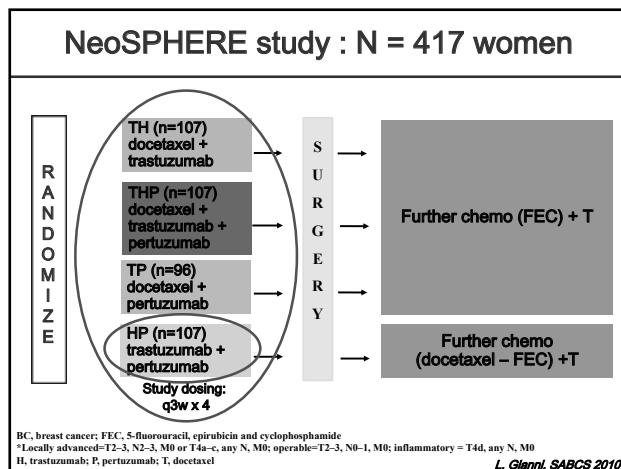
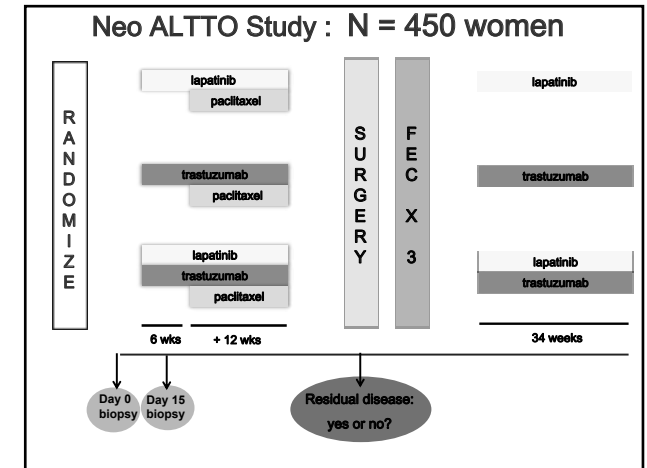
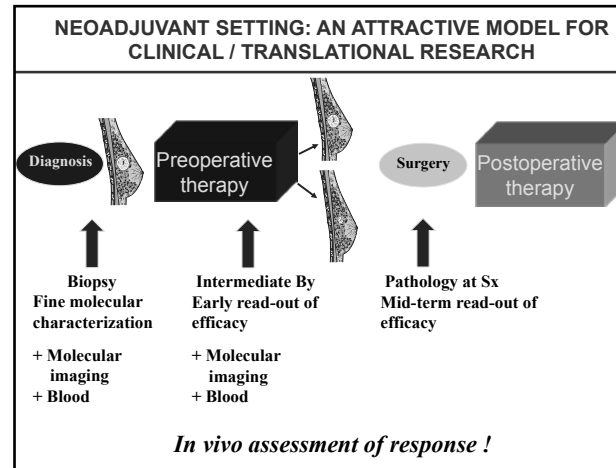
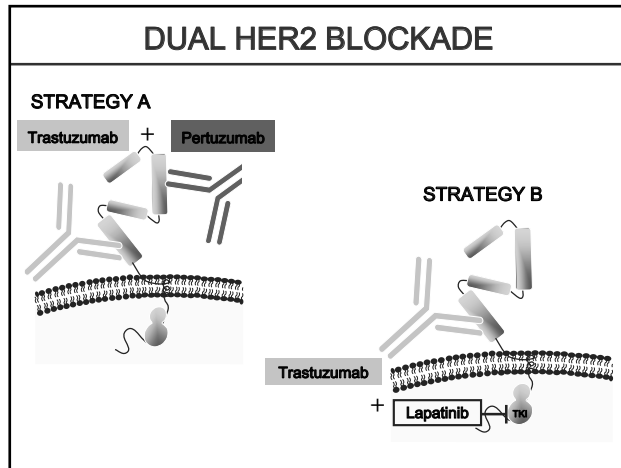


Martine J. Piccart-Gebhart
The Medical Treatment of HER2 positive BC: two decades of a fascinating history and more to come

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
 БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**





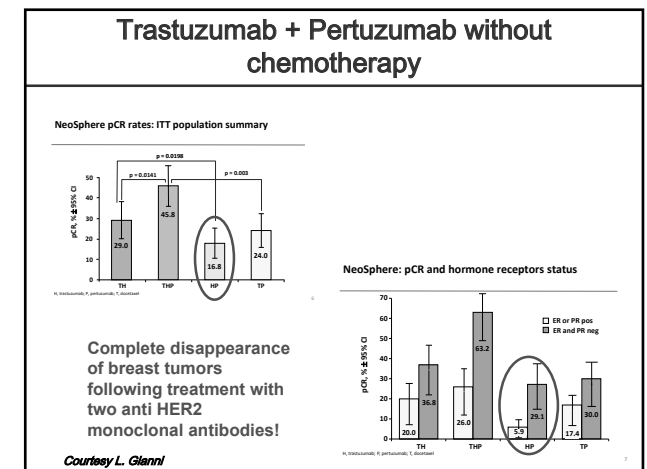
Rates of complete disappearance invasive Breast Cancer at surgery

NEO-SPHERE

| | Trastuzumab Docetaxel | Pertuzumab Docetaxel | Trastuzumab Pertuzumab Docetaxel | Trastuzumab Pertuzumab |
|-----|-----------------------|----------------------|----------------------------------|------------------------|
| ITT | 29% | 24% | 46% | 17% |

NEO-ALTTO

| | Trastuzumab Paclitaxel | Lapatinib Paclitaxel | Trastuzumab Lapatinib Paclitaxel |
|-----|------------------------|----------------------|----------------------------------|
| ITT | 29% | 25% | 51% |

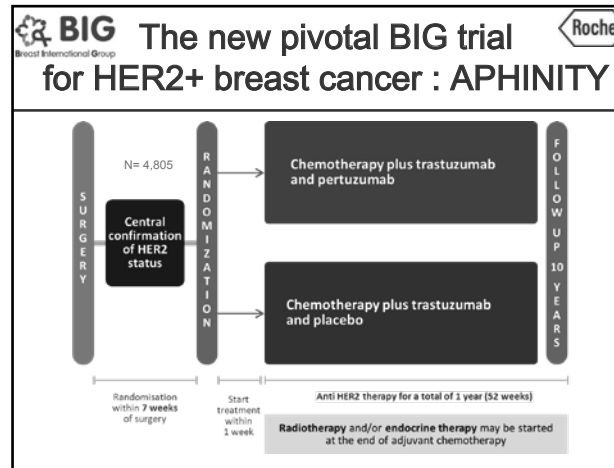
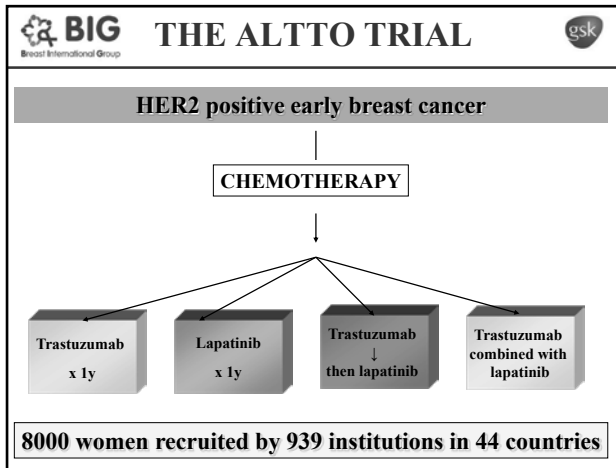


Martine J. Piccart-Gebhart
The Medical Treatment of HER2 positive BC: two decades of a fascinating history and more to come

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

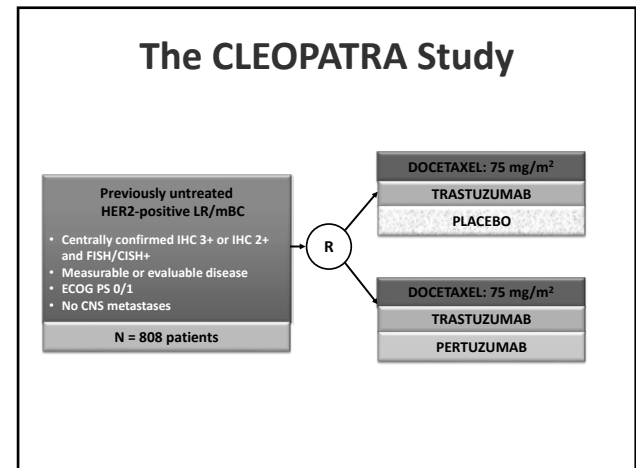
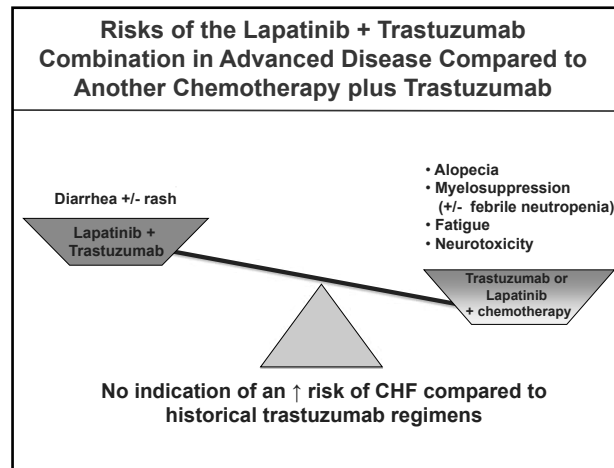
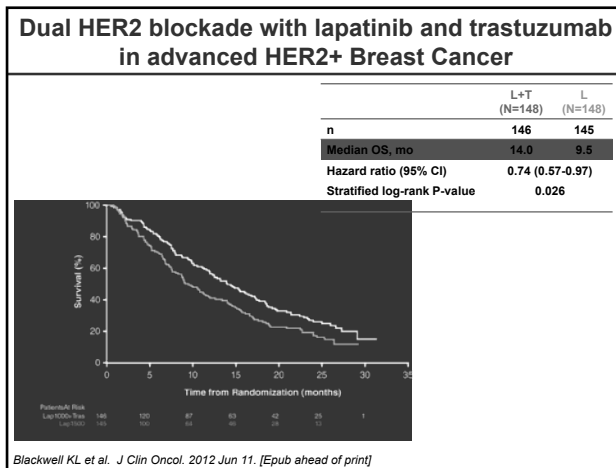
22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO





Dual HER2 blockade in advanced disease

- Trastuzumab + lapatinib
- Trastuzumab + pertuzumab



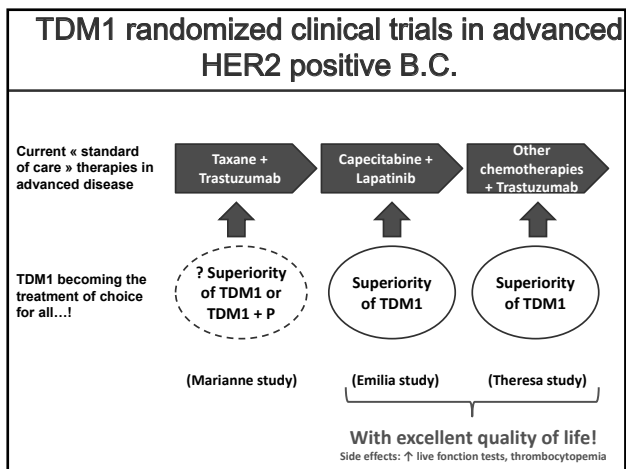
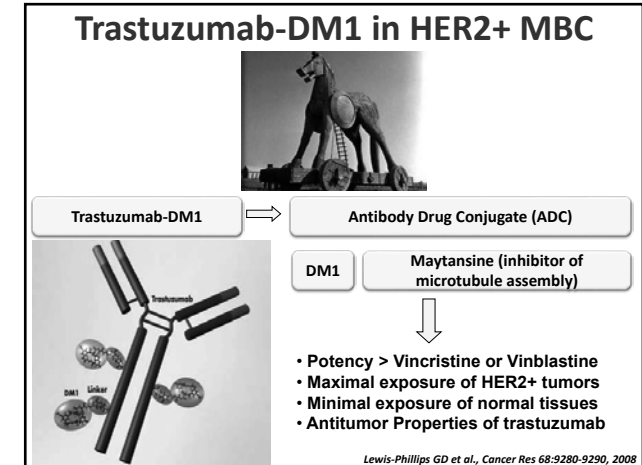
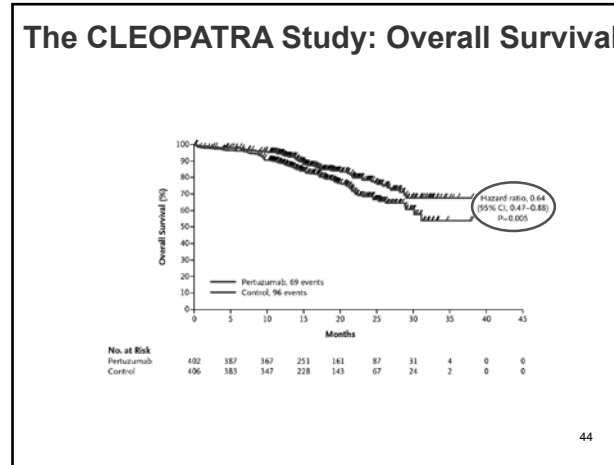
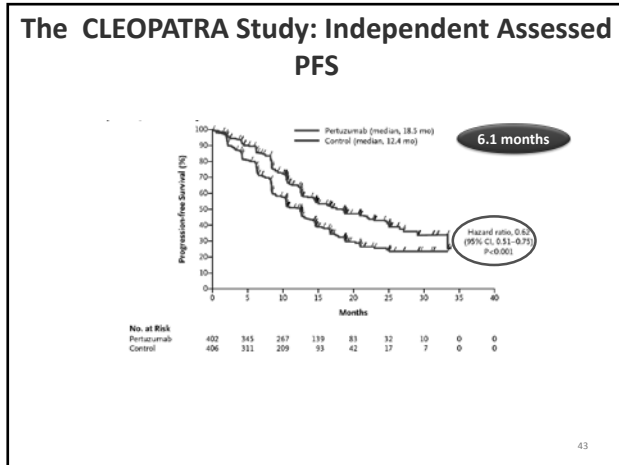
Martine J. Piccart-Gebhart

The Medical Treatment of HER2 positive BC: two decades of a fascinating history and more to come

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**





Conclusions

- 1) HER2 positive B.C. is a disease where monoclonal antibodies have made and continue to make a dramatic impact on patients outcome.
- 2) We now understand that this disease can be divided into 2 groups
 - The fully HER2 addicted tumors (PTEN normal, no PIK3 or AKT mutations, a competent host immune system...): for those, chemotherapy – free regimens need to be validated
 - The non HER2 addicted tumors: for those, active research is ongoing (using, among others, PIK3CA inhibitors...)
- 3) Progress in anti HER2 treatment individualization is too slow! Reinforced partnerships are needed (academia / pharma, oncologists/ basic scientists / molecular imaging experts...)



Martine J. Piccart-Gebhart

The Medical Treatment of HER2 positive BC: two decades of a fascinating history and more to come

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Лучевые методы диагностики заболеваний молочной железы, роль МРТ

презентация

Г. П. Корженкова

ФГБУ «Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина»
РАМН

Лучевые методы диагностики заболеваний молочной железы, роль МРТ

Г. П. Корженкова


2014 год

Методы обследования МЖ

- Клиническое обследование
- Рентгеновская маммография
- Сонография
- Рентгеновская компьютерная томография
- Магнитно-резонансная томография
- Радиоизотопные исследования
- Биопсии молочной железы

Ведущий метод диагностики заболеваний молочной железы - маммография

- Возможность визуализации непальпируемых образований;
- Выполнение инвазивных и неинвазивных методик;
- Возможность сравнительного анализа в динамике




РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ



Маммография

- Скрининговый алгоритм (стандартизация исследования)
- Диагностический алгоритм
 - Дополнительные проекции
 - Прицельные снимки
 - Снимки с увеличением

Диагностический алгоритм

- Создание отдельных маммографических кабинетов (стационарные и передвижные) для скрининга РМЖ
- ✗ Создание кабинетов комплексной маммографической и сонографической диагностики заболеваний МЖ с возможностью биопсии

Объединение двух диагностических методик в руках одного специалиста позволяет

- Нивелировать недостатки каждого из методов;
- Расширить границы использования методов для дифференциальной диагностики;
- Повысить ответственность врача за конечный результат;

Диагностическая маммография

- Обследование женщин старше 40 лет с наличием патологии в МЖ;
- Использование дополнительных проекций МГ и инвазивных методов диагностики;
- Идентификация образования МЖ, дифференциальная диагностика, локализация, распространенность и т.д.

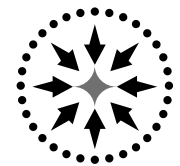
Г.П. Корженкова

Лучевые методы диагностики заболеваний молочной железы, роль МРТ

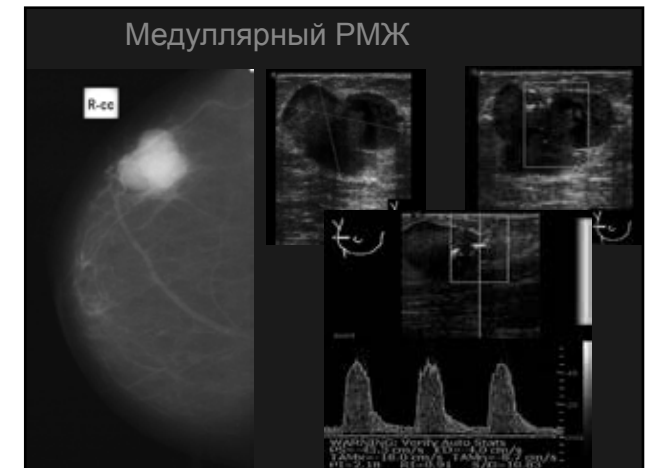
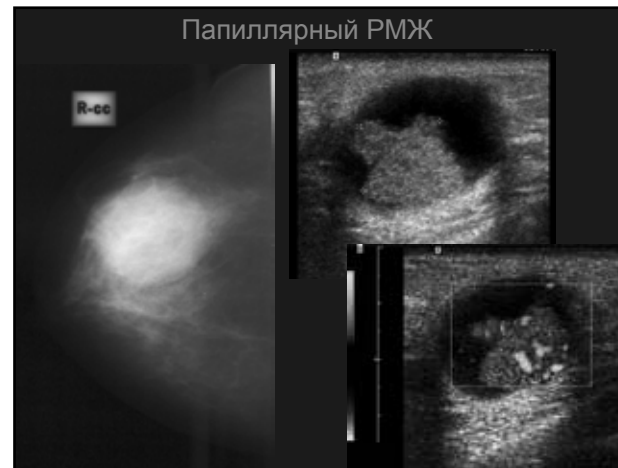
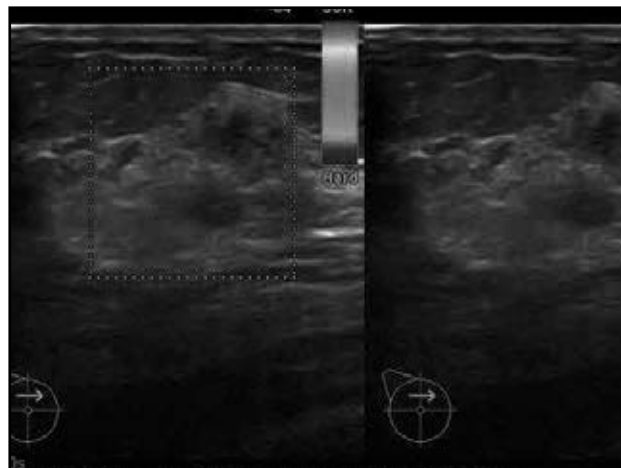
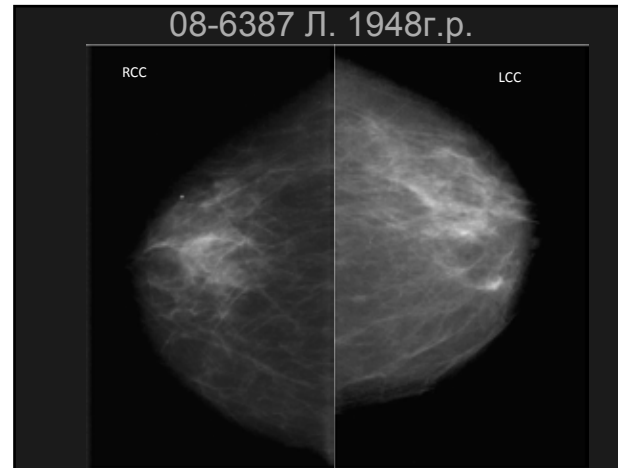
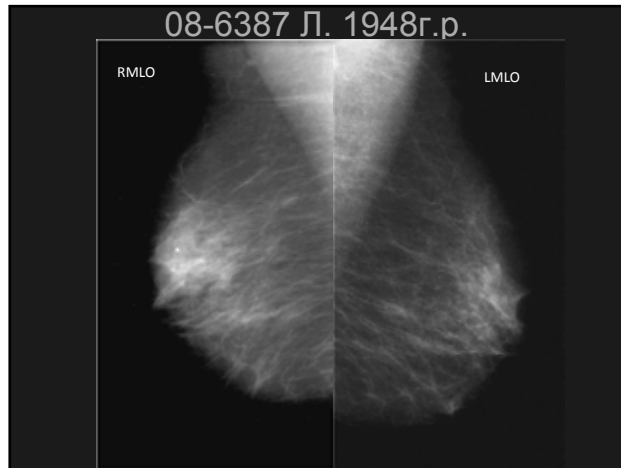
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ



Г.П. Корженкова

Лучевые методы диагностики заболеваний молочной железы, роль МРТ

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

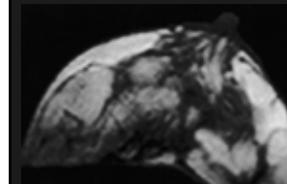
Комплексная лучевая диагностика

| Метод | чувствительность | специфичность |
|--------------------------|------------------|---------------|
| Маммография | 82 – 92% | 75 – 96% |
| Сонография | 75 – 94% | 65 – 96% |
| Маммография + сонография | 92 – 96% | 90 – 97% |

МРТ – Мультипараметрическая техника

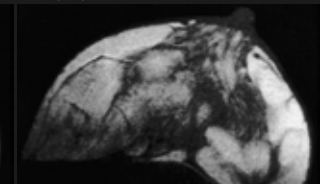
- Контрастное разрешение;
- Пространственное разрешение
- Соотношение сигнал\шум;
- Размер поля;
- Время сканирования;
- Выбранный срез (трансаксиальный, сагиттальный, коронарный);
- Формат (односторонний или двухсторонний);
- Подавление жира;

Обычное пространственное разрешение



T1-WI FLASH slice 4mm
Matrix 256 mmx256 mm

Высокое пространственное разрешение



T1-WI FLASH slice 4mm
Matrix 512mm x 512mm

Пре- и постконтрастное изображение



МРТ МЖ

- При использовании стандартных бесконтрастных протоколов специфичность МРТ не превышает 60 %.
- Основная задача – повышение специфичности МР- маммографии за счет использования новых контрастных веществ и автоматизированных методов интерпретации изображения.

МР - Маммография

- Использование контрастного препарата позволяет нам анализировать морфологические критерии выявленных изменений (форма, контур, распространенность, структуру) и характер изменения интенсивности сигнала.
- Динамическая MR маммография отражает изменения интенсивности сигнала зоны контрастирования в зависимости от времени.

Г.П. Корженкова

Лучевые методы диагностики заболеваний молочной железы, роль МРТ

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

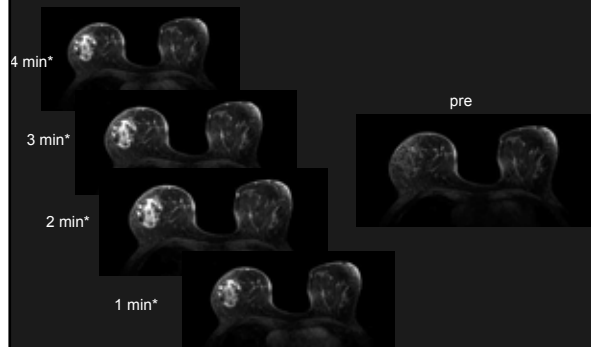
- Рак молочной железы имеет повышенную неоваскуляризацию
- Более высокая концентрация контрастного вещества в новообразованиях по сравнению с нормальной тканью
- Повышение чувствительности и специфичности в обнаружении опухоли

- Использование контрастного препарата позволяет нам анализировать морфологические критерии выявленных изменений (форма, контур, распространенность, структуру) и характер изменения интенсивности сигнала.
- Динамическая MR маммография отражает изменения интенсивности сигнала зоны контрастирования в зависимости от времени.

Стандартная терминология MR - маммографии

- Образования не накапливающие контраст – считаются доброкачественными.
- Новообразования накапливающие контраст оцениваются по качественным (морфологическим) и количественным характеристикам.

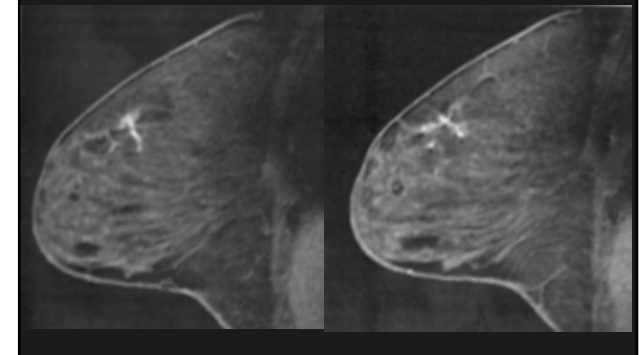
Динамическая MR маммография



Оценка качественных характеристик: форма



Разветвленное усиления сигнала



Г.П. Корженкова

Лучевые методы диагностики заболеваний молочной железы, роль МРТ

**РАК
МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

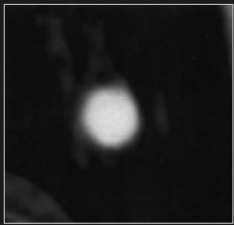
22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

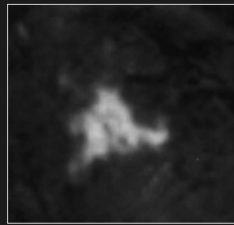


ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Оценка характера края

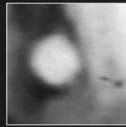


Четкий (0)

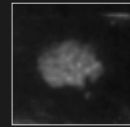


Нечеткий (1)

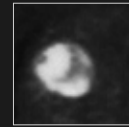
Оценка характера структуры



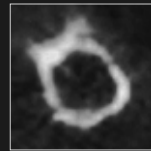
Гомогенная (0)



Негомогенная (1)



Перегородчатая (0)



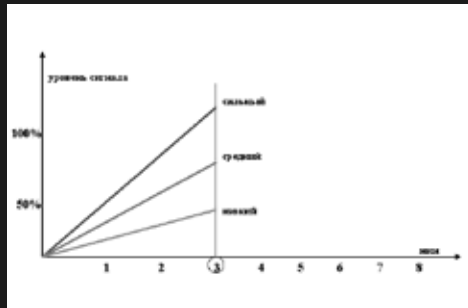
Контрастный ободок (2)

Динамическая MR маммография

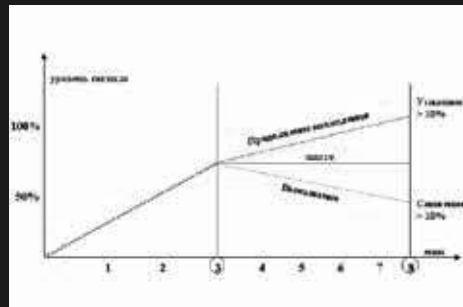
- Изменение интенсивности сигнала оценивается в процентах, определяемых по формуле:

$$\frac{[\text{Сигнал после контрастирования}] - [\text{Сигнал до контрастирования}]}{[\text{Сигнал до введения контраста}]}$$

В течение первых трех минут после введения контрастного препарата оценивается график изменения интенсивности начального сигнала (initial signal increase).

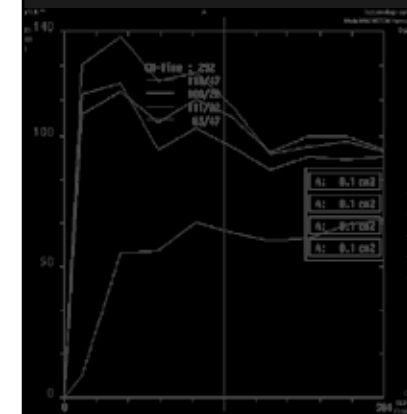


С третьей по восьмую минуту исследования после введения контрастного препарата оценивается характер изменения интенсивности сигнала в позднюю фазу (postinitial signal behavior).



Динамическая МР маммография

Случай 2



После введения контраста отмечается усиление сигнала до 140% (2) с последующим вымыванием (2). Сумма баллов - 8

Г.П. Корженкова

Лучевые методы диагностики заболеваний молочной железы, роль МРТ

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

| № | Критерии | Очки (баллы) | |
|------------------|-------------------------------|-----------------------------|---|
| 1 | форма | округлая | 0 |
| | | овальная | 0 |
| | | полигональная | 0 |
| | | линейная | 0 |
| | | разветвленная | 1 |
| 2 | край | лучистая | 1 |
| | | четкий | 0 |
| 3 | структура | нечеткий | 1 |
| | | гомогенная | 0 |
| | | негомогенная | 1 |
| | | перегородчатая | 0 |
| Динамическая МРТ | | | |
| 4 | начальный сигнал (1-3 минута) | повышение сигнала | 0 |
| | | плато | 1 |
| | | снижение сигнала (wash-out) | 2 |
| 5 | сигнал на 3 – 8 минуте | повышение сигнала | 0 |
| | | плато | 1 |
| | | снижение сигнала (wash-out) | 2 |

Fischer 2004



МРТ МЖ

- Во всех случаях данные МР - маммографии необходимо сравнивать с клиническими, маммографическими и сонографическими находками;
- Чувствительность динамической МР – маммографии составляет около 91%;
- Специфичность – 83%;

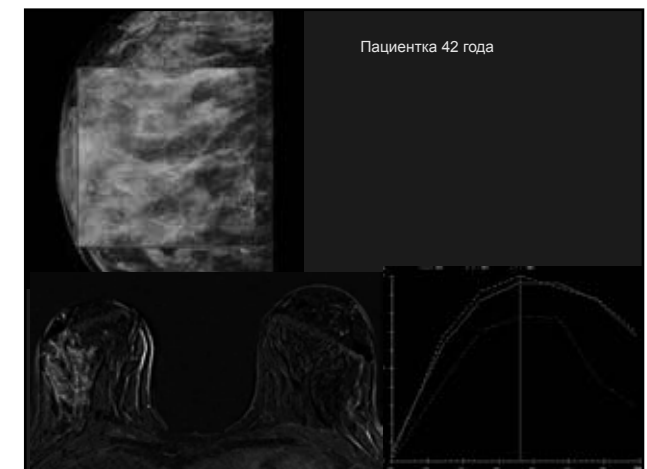
Kuhl 1999 год

МРТ МЖ рекомендуется:

- Женщинам с плотной структурой ткани МЖ или с наличием генетического риска РМЖ;
- Определение распространенности процесса (мультицентричность);
- Для дифференциальной диагностики доброкачественных, злокачественных, рецидивных опухолей и рубцовых постлучевых изменений (в частности «рак в рубце»);
- Стадирование процесса;
- Мониторинг состояния МЖ после реконструктивных операций и наблюдения за имплантатами;
- Мониторинг адъювантной химиотерапии совместно с маммографией и УЗИ;

Пациентки с высоким риском РМЖ (генетически наследуемый)

- Молодой возраст до 40 лет;
- Маммография не эффективна;
- УЗИ + Динамическая МР маммография:

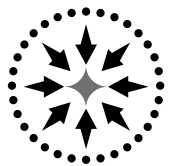


Г.П. Корженкова
Лучевые методы диагностики заболеваний молочной железы, роль МРТ

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
 ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

MP - Маммография

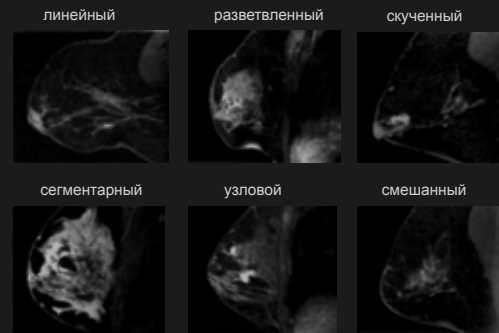
- Во всех случаях данные MP - маммографии необходимо сравнивать с клиническими, маммографическими и сонографическими находками;
- Чувствительность динамической MP – маммографии составляет около 91%;
- Специфичность – 83%;

Kuhl 1999 год

Оценка результатов MRI (И.П. – 37; И.О. – 63;)

| | Л.П. | Л.О. | Чувствит. | Специфич. |
|-----------|------|------|-----------|-----------|
| 1 эксперт | 3 | 4 | 0,9 | 0,95 |
| 2 эксперт | 22 | 9 | 0,8 | 0,74 |

MPT МЖ с контрастом DCIS



Магнитно-резонансная томография (МРТ)

- Возможно выявление DCIS с промежуточной и высокой степени злокачественности без микрокальцинатов, без некроза, с характерными особенностями неоваскуляризации
- Протонная МР-спектроскопия повышает специфичность МРТ

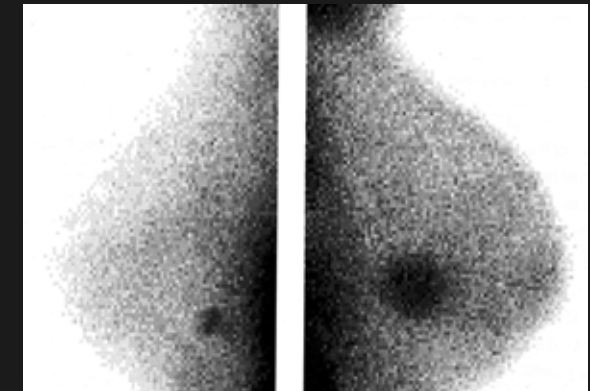
KUHL Ck, Schrading S, Bieling HB, et al 2007 год

Методы молекулярной визуализации

- Физиологические изменения всегда предшествуют анатомическим
- Позитронная эмиссионная маммография с 18F-фтордезоксиглюкозой показала чувствительность метода равную 90% (предварительные исследования с использованием ПЭТ сканера с высоким разрешением)

Berg WA. 2006 год

Сцинтимаммография



Г.П. Корженкова

Лучевые методы диагностики заболеваний молочной железы, роль МРТ

**РАК
МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Правовые аспекты доступности онкологической помощи больным РМЖ

презентация

Н. П. Дронов

некоммерческое партнерство
РАВНОЕ ПРАВО НА ЖИЗНЬ

«Правовые аспекты доступности онкологической помощи больным РМЖ»

Дронов Николай Петрович,
Председатель Исполнительного комитета МОД «Движение против рака»

Зверева Лариса Константиновна,
внештатный юрист-эксперт МОД «Движение против рака»

Москвина Лидия Сергеевна,
Ответственный секретарь Отделения Общественного Совета по защите прав пациентов при ТОО РЗН по г. Москве и Московской области

22 января 2014 года, г. Москва,
Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы»

ДВИЖЕНИЕ ПРОТИВ РАКА

некоммерческое партнерство
РАВНОЕ ПРАВО НА ЖИЗНЬ

Рак молочной железы занимает первое место среди всех злокачественных новообразований у женщин.

Технологии профилактики диагностики, терапии и реабилитации злокачественных новообразований шагнули далеко вперед.

Обеспечить удовлетворенность населения качеством специализированной онкологической медицинской помощи можно только путём расширения доступа для пациентов и врачей к использованию этих самых современных технологий.

ДВИЖЕНИЕ ПРОТИВ РАКА

некоммерческое партнерство
РАВНОЕ ПРАВО НА ЖИЗНЬ

На сегодня в России создан необходимый нормативно-правовой фундамент для вывода онкологической службы на качественно новый уровень (1):

1. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011г. № 323-ФЗ;
2. Федеральный закон «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» от 29.11.2010г. № 326-ФЗ;
3. Федеральный закон «О внесении изменений в статью 50 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» от 11.02.2013г. № 5-ФЗ;
4. Федеральный закон «О внесении в отдельные законодательные акты Российской Федерации и признании утратившими силу отдельных положений законодательных актов Российской Федерации по вопросам охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 25.11.2013 г. № 317-ФЗ;
5. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2012 г. № 597 «О мероприятиях по реализации государственной социальной политики»;
6. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2012 г. № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения».

ДВИЖЕНИЕ ПРОТИВ РАКА

некоммерческое партнерство
РАВНОЕ ПРАВО НА ЖИЗНЬ

На сегодня в России создан необходимый нормативно-правовой фундамент для вывода онкологической службы на качественно новый уровень (2):

1. Постановление Правительства РФ от 18.10.2013 N 932 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов»;
2. Территориальные программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов;
3. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 24.12.2012 г. № 2511-р (ГП «РЗ»);
4. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28.12.2012 г. № 2599-р;
5. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16.04.2010 г. № 243н «Об организации оказания специализированной медицинской помощи»;
6. Приказ Минздрава РФ от 15.11.2012 г. № 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология»;
7. Приказ Минздрава РФ от 12 августа 2013 года № 565н «Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи»;
8. Приказ Минздрава РФ от 13.02.2013 г. № 66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации и плана ее реализации».

ДВИЖЕНИЕ ПРОТИВ РАКА

некоммерческое партнерство
РАВНОЕ ПРАВО НА ЖИЗНЬ

На сегодня в России создан необходимый нормативно-правовой фундамент для вывода онкологической службы на качественно новый уровень (3):

1. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 704н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы I - III стадии (послеоперационная лучевая терапия);
2. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 756н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы III стадии (предоперационная лучевая терапия);
3. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 705н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы IV стадии (хирургическое лечение);
4. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 782н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы IIIв, С стадии (хирургическое лечение);
5. Приказ Минздрава России от 07.11.2012 N 645н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы 0, I, II, IIIа стадии (хирургическое лечение);

ДВИЖЕНИЕ ПРОТИВ РАКА

некоммерческое партнерство
РАВНОЕ ПРАВО НА ЖИЗНЬ

На сегодня в России создан необходимый нормативно-правовой фундамент для вывода онкологической службы на качественно новый уровень (4):

6. Приказ Минздрава России от 07.11.2012 N 612н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при первично-генерализованных и рецидивных формах злокачественных новообразованиях молочной железы IV стадии - первично; I - IV стадии - прогрессирование (системное лекарственное, в том числе химиотерапевтическое, лечение);
7. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 723н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы I-III стадии (системное лекарственное, включая химиотерапевтическое, лечение);
8. Приказ Минздрава России от 07.11.2012 N 661н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы I - IV стадии при наличии внутриклеточного метастаза (фотодинамическая терапия);
9. Приказ Минздравсоцразвития России от 09.10.2006 N 700 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием молочной железы (при оказании специализированной помощи)».

ДВИЖЕНИЕ ПРОТИВ РАКА

Н.П. Дронов
Правовые аспекты доступности онкологической помощи больным РМЖ

24

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

РАВНОЕ ПРАВО НА ЖИЗНЬ
некоммерческое партнерство

Основное бремя совершенствования онкологической помощи населению возложено на органы власти субъектов РФ:

1. Пункт «ж» статьи 72 Конституции Российской Федерации.
2. Статьи 16, 83, 98 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011г. № 323-ФЗ.
3. Постановление Правительства Российской Федерации «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшения обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» от 30.07.1994 г. № 890.

Взвешенность, сбалансированность и рациональность управленческих решений в регионах – залог соблюдения конституционного права граждан на охрану здоровья и медицинскую помощь.

ДВИЖЕНИЕ ПРОТИВ РАКА

РАВНОЕ ПРАВО НА ЖИЗНЬ
некоммерческое партнерство

Участие профессиональных организаций, создаваемых медицинскими работниками, в совершенствовании онкологической помощи*:

1. Разработка норм и правил в сфере охраны здоровья, порядков и стандартов медицинской помощи, программ подготовки и повышения квалификации медицинских и фармацевтических работников;
2. Участие в аттестации медицинских и фармацевтических работников для получения ими квалификационных категорий;
3. Разработка и утверждение клинических рекомендаций (протоколов лечения) по вопросам оказания медицинской помощи.

* Статья 76 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011г. № 323-ФЗ.

ДВИЖЕНИЕ ПРОТИВ РАКА



РАВНОЕ ПРАВО НА ЖИЗНЬ
некоммерческое партнерство

Практические предложения по совершенствованию онкологической помощи пациентам с РМЖ:

- Разработка и утверждение уполномоченными органами в сфере здравоохранения региональных целевых программ по профилактике, диагностике и лечению РМЖ, а также по реабилитации пациентов, перенесших РМЖ;
- Совершенствование системы лекарственного обеспечения и качества управленческих решений;
- Активное участие как профессиональных, так и пациентских организаций в повышении качества и доступности онкологической помощи;
- Развитие государственно-частного партнерства.

ДВИЖЕНИЕ ПРОТИВ РАКА

РАВНОЕ ПРАВО НА ЖИЗНЬ
некоммерческое партнерство

□ *«Как мы работаем?! Качество ничтожное, все поверхностно делается, понимаете? Если будем работать так, то ни хрена не сделаем. А если мы будем работать более настойчиво, более профессионально и с пониманием того, что нужно сделать, то сделаем. Если мы этого не сделаем, то нужно будет признать, что либо я работаю неэффективно, либо Вы все плохо работаете и вам нужно уйти. Обращаю ваше внимание на то, что на сегодняшний день я склоняюсь ко второму варианту. Я думаю, что это понятно. Чтобы не было никаких иллюзий и недопониманий. Мы по-честному друг с другом разговариваем...»*

Президент России В.В.Путин, 16 апреля 2013 года, в г. Элисте

ДВИЖЕНИЕ ПРОТИВ РАКА

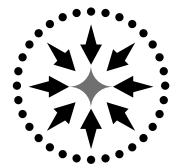
МОД «Движение против рака»
НП «Равное право на жизнь»

Бесплатный телефон горячей линии: **8-800-200-2-200**

Факс: **+7(495) 234-65-92**

E-mail: **info@rakpobedim.ru**
info@ravnoepravo.ru

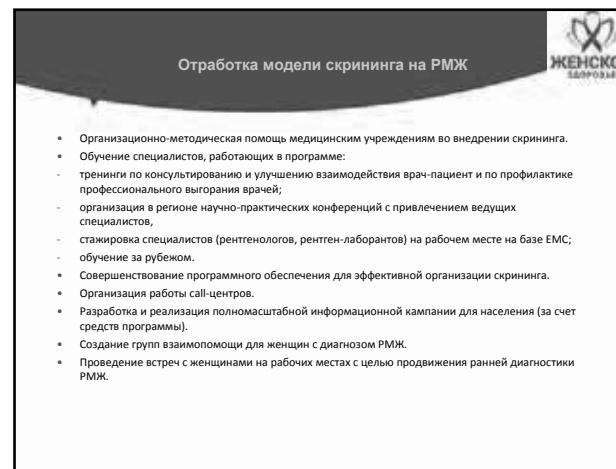
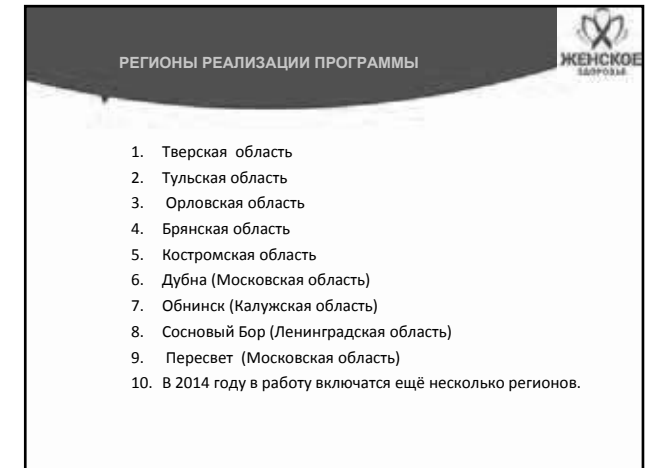
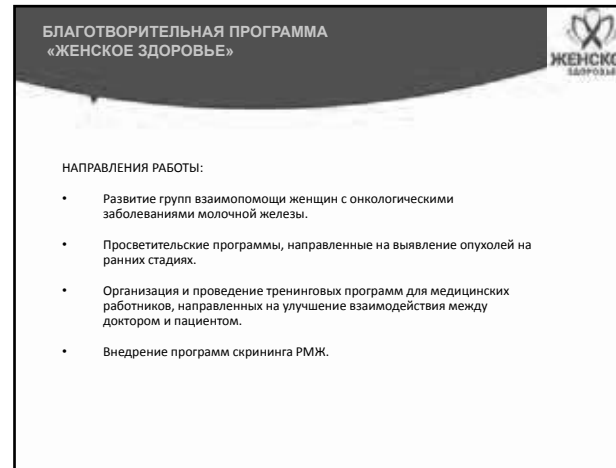
Web: **www.rakpobedim.ru**
www.ravnoepravo.ru



Психологическая помощь больным и родственникам больных раком молочной железы

презентация

Е. Н. Башта



Е.Н. Башта

**Психологическая помощь
больным и родственникам больных
раком молочной железы**

**РАК
МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

ПРОСВЕТИТЕЛЬСКОЕ НАПРАВЛЕНИЕ

ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

Печатные материалы



ГРУППЫ ВЗАИМОПОМОЩИ. КАК ЭТО РАБОТАЕТ

ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ



Группа взаимопомощи, Тверь

1. Группы взаимопомощи для женщин с диагнозом РМЖ – это специализированные группы поддержки, которые состоят из женщин, чья цель – жить полной, здоровой, доставляющей удовольствие жизнью.
2. Группы взаимопомощи управляются самими членами группы и являются поддержкой в том числе и для ведущих.
3. Группы с «равными ведущими». Ведущие, или лидеры группы также в прошлом получили диагноз рак груди. Благодаря своему опыту они могут соперничать и давать повод для реалистичного оптимизма и надежды.

ГРУППЫ ВЗАИМОПОМОЩИ ДЛЯ ЖЕНЩИН С ДИАГНОЗОМ РМЖ

ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ




«Я плакала несколько месяцев после того, как мне поставили диагноз «рак». А теперь, после общения такими же женщинами, как я, я опять начала улыбаться. Я не одна, мне есть с кем посоветоваться, я знаю, что здесь меня поймут»
Любовь, 53 года, г. Кострома

Что получает женщина в группе взаимопомощи:

- Поддерживающее дружеское окружение.
- Примеры преодоления болезни, навыки выхода из подавленного состояния.
- Психологическую поддержку.
- Совместный досуг.
- Навыки общения.
- Возможности совместно отстаивать собственные интересы (бесплатные лекарства, протезы, путевки и др.)

Члены группы взаимопомощи могут помочь друг другу благодаря:

ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ



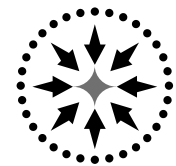
- Опыту «все мы в одной лодке»
- Желанию делиться информацией
- Обсуждением различных идей и точек зрения
- Разговорам на «запретные» темы
- Взаимной поддержке друг друга

ЧТО ПОЛУЧАЕТ ЖЕНЩИНА, ПОСЕЩАЮЩАЯ ГРУППУ ВЗАИМОПОМОЩИ?

ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

- У каждой женщины, столкнувшейся с раком груди, есть свои вопросы – в группе легче найти ответы.
- Группой легче привлечь новых людей.
- Группой легче добиваться чего-либо.
- В группе можно получить больше информации по интересующим вопросам.
- В группе встречаются люди с разными интересами.
- Группа повышает тонус, в группе легче получить больше положительных эмоций.
- Группа помогает в преодолении одиночества и страха.
- Группа дает надежду и повышает качество жизни.
- Группа – это место, где можно обнажить эмоции и они будут приняты.
- Группа – это место, где можно получить советы из разных областей жизни.

ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ


КАК МОГУТ РАБОТАТЬ ВМЕСТЕ ГРУППЫ ПОДДЕРЖКИ И ПРОФЕССИОНАЛЫ.



1. Когда в результате работы группы поддержки у женщины сняты страхи, она более эффективно может общаться с лечащим врачом.
2. Женщины, посещающие группу, более информированы.
3. Женщина знает, какие вопросы задать врачу, она подготовлена к сотрудничеству с врачом.
4. В группе поддержки мы учимся быть ответственными за свое здоровье и медицинское сопровождение.



Как создать группу взаимопомощи



1. Решить, что Вы хотите этим заниматься.
2. Найти единомышленников (например, женщин, с которыми вместе лечились, попросить врачей предложить своим пациенткам присоединиться к Вам).
3. Поиск ресурсов. Обратитесь в нашу программу (мы можем предложить тренинг для ведущих групп взаимопомощи, информационные и методические материалы для ведущих групп взаимопомощи и для женщин с диагнозом РМЖ, супервизию работы групп).

- Будьте смелой, начинайте с малого.
- Используйте то, чем располагаете.
- Делайте то, от чего получаете удовольствие и не берите на себя слишком много!!!

ГРУППЫ ВЗАИМОПОМОЩИ




Тренинг для лидеров групп взаимопомощи, ноябрь 2013 г.

НАШ САЙТ: WWW.WHERU.RU
FACEBOOK: ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

ПРОГРАММА «ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ»

ВМЕСТЕ – МЫ СИЛА




СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

Е.Н. Башта

**Психологическая помощь
больным и родственникам больных
раком молочной железы**

**РАК
МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Сексуальность и половая жизнь пациенток с диагностированным раком молочной железы

презентация

Э.С. Амбарцумян

СЕКСУАЛЬНОСТЬ И ПОЛОВАЯ ЖИЗНЬ ПАЦИЕНТОК С ДИАГНОСТИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Амбарцумян Э.С. – врач психиатр, сексолог, психотерапевт, кандидат медицинских наук, г. Москва.

Актуальность данной темы

- Несмотря на многочисленные работы, посвященные нервно-психическим нарушениям у онкологических больных, малоизученными остаются вопросы сексуальных расстройств у этой категории пациентов.
- Практически отсутствуют работы, посвященные комплексной терапии сексуальных нарушений, не решены вопросы их профилактики и сексуальной реабилитации онкологических больных.
- Остаются неизученными структура сексуальных расстройств, их зависимость от соматического и нервно-психического состояний данной группы пациентов.
- Практически не проводятся исследования по оценке качества жизни у онкологических больных с сексуальными нарушениями.
- Изучение отклонений в сексуальности у онкологических больных с различной локализацией опухолевого процесса позволит определить основные факторы прогноза возникновения сексуальных расстройств и оптимальные схемы их коррекции, что даст возможность существенно улучшить качество жизни пациентов (Ганев Р.Ф., 2003).

Связь онкологического диагноза и нарушений сексуальности

- На всех этапах жизненного цикла сексуальная активность тесно связана со всей остальной жизнедеятельностью. Нервно-психические изменения и возникшие, в результате болезни, чувства неполноценности и ущербности могут способствовать формированию сексуальных расстройств.
- Тяжесть сексуальных нарушений у онкологических больных связана с социально-конституциональными факторами (возраст, пол, уровень образования, социальный и семейный статус), кратностью госпитализаций, видом проводимого лечения и другими факторами, которые и по сей день, к сожалению, остаются малоизученными.
- Выявление у больных злокачественными новообразованиями сексуальных расстройств, а также изучение их структуры являются необходимым фундаментом для разработки научно обоснованных рекомендаций по восстановлению брачно-семейных отношений, успешной реадaptации сексуального поведения, психологической реабилитации больных и организации им квалифицированной сексологической и психологической помощи.

Причины возникновения сексуальных нарушений у онкологических больных (Старович З., 1991):

- Применение сильнодействующих противоопухолевых лекарств
- Использование лучевой терапии
- Обширные оперативные вмешательства
- Локализация опухоли
- Эстетический дискомфорт из-за изменений внешности
- Послеоперационные депрессии
- Психологические реакции, связанные с боязнью рецидива заболевания и страхом смерти

Влияние заболевания и противоопухолевого лечения на женскую сексуальность

- Одним из побочных эффектов, который с трудом поддается лечению, является ущерб, наносимый сексуальности женщин. Даже если хирургическая операция не оставила очень сильных следов, женщина может чувствовать, что ее болезнь нарушила ее сексуальность.
- У многих женщин, после комплексного противоопухолевого лечения (хирургическая операция, химиотерапия, лучевая терапия) появляется ощущение, словно сексуальность перестала быть для них такой важной составляющей жизни, как раньше.
- Во время прохождения курса лечения врачи и медицинский персонал (по сути, «чужие» люди) постоянно трогают и рассматривают тела таких пациенток, производят различные медицинские манипуляции. В результате - возникает ощущение, как будто «ваше тело не принадлежит вам больше. От вас не зависит, что происходит с вашим телом - ни внутри него, ни снаружи».

Психосексуальные последствия мастэктомии (Мастерс У., Джонсон В., Колодни Р., 1998):

- ощущение женщиной собственной ущербности, депрессивность
- ограниченность социальных контактов (внутрипсихологические причины)
- трудность установления контактов (внешние причины)
- осложнения в сексуальной жизни при сохранении нормальной половой функции

Э.С. Амбарцумян

Сексуальность и половая жизнь пациенток с диагностированным раком молочной железы

31

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Синдром дезактуализации и реадаптации сексуального поведения (Васильченко Г.С., 1990).

Включает две фазы:

- Фаза вынужденной сексуальной абстиненции (собственно дезактуализации). Преобладают механизмы «чисто» биологического (или физиологического) плана
- Фаза постабстинентных или реадаптационных расстройств, в которой ощутимо возрастает значимость психологических (в том числе социально-психологических) компонентов, когда та же утрата здоровья (в том числе и утрата молочных желез в результате мастэктомии), кроме физиологических затруднений, отягощается изменением образа собственного тела, самооценки, представлений о собственной сексуальной привлекательности и социального статуса (инвалидизация).

Прогноз

- Прогноз определяется спецификой течения онкологического заболевания, вызвавшего первичную дезактуализацию сексуального поведения; возрастом, половой конституцией и личностными особенностями женщины, однако особую роль играют семейный статус и межличностные отношения с партнером.
- Хорошая и стойкая реабилитация, как правило, устанавливается у состоящих в браке больных, при взаимной межличностной слаженности и обоюдной заинтересованности в восстановлении половой активности.

Влияние поведения мужей (или постоянных сексуальных партнеров) на болезненные переживания пациенток после мастэктомии

- Хотя угнетающее воздействие на психику можно уменьшить с помощью восстановительной хирургии, проблему неуверенности женщин в себе зачастую осложняют мужья, так как большинство мужчин не спешат возобновлять интимные отношения после такой серьезной операции, потому что не хотят «надоедать» женам, «беспокоить» их
- Такая «забота» нередко наносит удар по самолюбию женщины, которая расценивает это поведение мужа как доказательство утраты своей сексуальной привлекательности (Д. Холанд)
- Вместе с тем, существует множество свидетельств, как пациентов, так и врачей, и медицинского персонала о том, что такие выводы женщин зачастую ошибочны. Особенно, если речь идет о муже или мужчине, с которым женщина к моменту болезни находилась в постоянных и стабильных отношениях (Д. Сиполини)

Актуальность переживаний женщин, связанных с вышеуказанными изменениями сексуальности

- Многим женщинам, больным раком молочной железы, необходимо психотерапевтическое лечение в связи с возникшими у них сексуальными нарушениями или переживаниями в сфере изменившейся сексуальности
- Такая психокоррекционная работа необходима, чтобы помочь им адаптироваться к новому самоощущению, ведь многим из них придется полностью менять способ самовыражения (в частности, сексуального)
- К сожалению, хотя проблема изменения сексуальности является одной из самых важных для больных раком молочной железы, и пациенткам и медицинским работникам очень тяжело затрагивать эту тему.
- «Больные не хотят спрашивать и врачи не хотят спрашивать...» (Д.Сиполини, Фоули Д., Нечас Э.)

На основании результатов исследования сексуальных нарушений у онкологических больных было обнаружено, что:

- Сексуальные расстройства выявляются у большинства обследованных онкологических больных
- Показатели тревоги и депрессии были более выражены в группе больных с сексуальными расстройствами
- Индивидуально-типологическое исследование личности у онкологических больных с сексуальными нарушениями выявило психосоматический вариант дезадаптации
- Собственно сексуальные нарушения у онкологических больных чаще были обусловлены не физиологическими, а психогенными факторами
- Последовательность, комплексность, дифференцированность (с учетом механизмов возникновения сексуальных расстройств и вида противоопухолевого лечения), тесное сотрудничество врачей онкологов, психиатров, психотерапевтов, сексологов и реабилитологов - являются общими принципами коррекции сексуальных нарушений у онкологических больных, позволяющими добиться значительного улучшения качества жизни пациентов (Ганеев Р.Ф., 2003).

Значение диагностированного рака молочной железы для женщины в контексте ее супружеской и семейной адаптации

- Как правило, ампутация груди захватывает женщину врасплох
- Первоначально ей необходимо психологически освоиться с ситуацией, чтобы смириться с потерей груди, и только потом отыскать свое место в кругу родных и знакомых
- На ситуацию влияет, прежде всего, осознание оперированной женщиной, что она уже не такая, какой была до операции. В этот период адаптации к новой ситуации очень важно получить поддержку и понимание со стороны мужа (Мика К., 2011)
- По существу, это относится и к принятию факта отсутствия груди или предстоящей утрате этого органа, если речь идет о предоперационной подготовке и лечении
- Это сложная проблема, в каждой семье ее решают по-своему, в зависимости от особенностей личностей супругов, характера отношений между ними и других факторов

Э.С. Амбарцумян

Сексуальность и половая жизнь пациенток с диагностированным раком молочной железы

32

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Благодаря многолетнему опыту работы в области реабилитации женщин после удаления молочной железы, были сформулированы следующие рекомендации:

- Демонстрировать уверенность в себе допустимо только в случае ее фактического наличия, так как притворная беззаботность вынуждает окружающих к такому же поведению, что создает излишнее напряжение и абсолютно не исключает сомнений, мучающих обе стороны.
- Следует хорошо обдумать, кому из круга друзей и знакомых можно доверить известие о перенесенной болезни.
- При необходимости можно в вежливой форме дать понять собеседнику, что вы не желаете разговаривать о болезни.
- Нужно и важно принимать помощь семьи и знакомых, особенно в первое время после операции, когда эта помощь вам бесспорно необходима (Мика К., 2011)

Сексуальность и половая жизнь женщин после мастэктомии и противоопухолевого лечения

- Ампутиация груди не лишает женщину возможности вести сексуальную жизнь, разумеется при обоюдном желании супругов или партнеров.
- Важно отдавать себе отчет в том, что отсутствие груди и послеоперационный шрам могут вызывать отрицательные ощущения не только у самой женщины, но и у ее супруга (Мика К., 2011)
- Через некоторое время мужчина свыкнется с новой ситуацией, но только при условии правильного поведения со стороны женщины. Поэтому также деликатно и неторопливо нужно вместе с мужем устранять обоюдное замешательство в интимной сфере, искать новые способы сексуальной адаптации

Несколько практических советов по реабилитации собственной сексуальности:

- Помните, что время благоприятно действует на обоих партнеров
- Вернувшись домой из больницы, всегда, даже ночью, носите грудной протез в правильно подобранном бюстгалтере или надевайте специальную майку с кармашком для протеза
- Гигиенические процедуры принимайте деликатно, ваш туалет должен быть особенно старательным, не выдающим отсутствие груди
- В интимных отношениях, особенно в первое время после операции и лучевой терапии, рекомендуется пользоваться позами, при которых не происходит давление на еще болезненную грудную клетку (Мика К., 2011)

В завершении обсуждения такой важной жизненной темы, с удовольствием привожу слова врача, имеющего многолетний опыт работы в сфере комплексной реабилитации женщин, больных раком груди: **«...Категорически утверждаем, что женщина с ампутированной молочной железой способна принимать и дарить любовь, а также в состоянии обеспечить прочность брака и семьи»** (Мика К., 2011)

Э.С. Амбарцумян

Сексуальность и половая жизнь пациенток с диагностированным раком молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



Заболеваемость и смертность от рака молочной железы в России

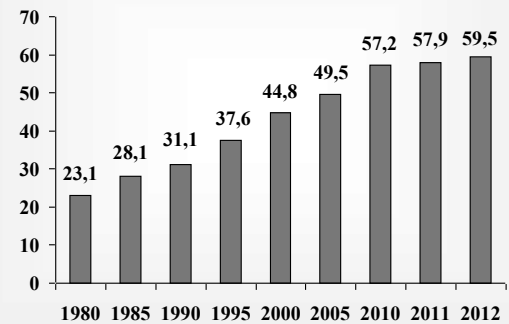
презентация

Е. М. Аксель

Абсолютные числа заболевших злокачественными новообразованиями в мире

| Локализация | Абсолютное число заболевших | |
|-------------------------------------|-----------------------------|--------|
| | всего | в день |
| Все злокачественные новообразования | 12,7 млн. | 34795 |
| Легкое | 1,6 млн. | 4384 |
| Молочная железа | 1,4 млн. | 3836 |
| Колоректальный рак | 1,2 млн. | 3288 |
| Желудок | 990тыс. | 2712 |
| Предстательная железа | 914 тыс. | 2504 |
| Печень | 748 тыс. | 2049 |
| Шейка матки | 529 тыс. | 1449 |
| Пищевод | 482 тыс. | 1321 |

Динамика абсолютного числа заболевших раком молочной железы в России



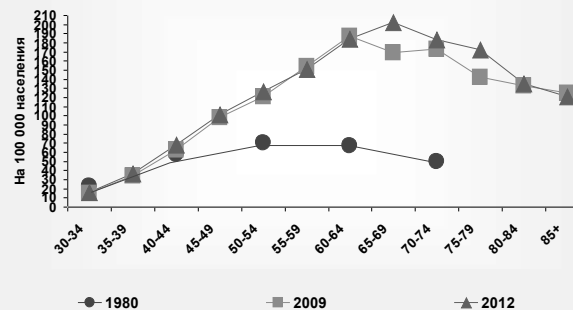
Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России в разных возрастных группах (2012 г.)

| Ранг | Все возрасты | Возраст (лет) | | | | | |
|------|---------------------------------|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | | 0-14 | 15-39 | 40-54 | 55-69 | 70-84 | 85+ |
| I | Опухоли молочной железы (20,7%) | Лейкозы (34,0%) | Опухоли шейки матки (21,9%) | Опухоли молочной железы (29,5%) | Опухоли молочной железы (23,1%) | Опухоли молочной железы (15,0%) | Опухоли молочной железы (12,2%) |
| II | Опухоли тела матки (21,9%) | Опухоли ЦНС (17,7%) | Опухоли молочной железы (18,9%) | Опухоли шейки матки (9,7%) | Опухоли тела матки (10,3%) | Опухоли ободочной кишки (9,6%) | Опухоли ободочной кишки (9,9%) |

Рак молочной железы в странах СНГ

| Страна | Доля в структуре всех ЗН (%) | | Средний возраст | |
|-------------|------------------------------|------|-----------------|---------|
| | 1990 | 2012 | Заболевшие | Умершие |
| РОССИЯ | 16,0 | 20,7 | 61 | 65 |
| БЕЛАРУСЬ | 16,7 | 17,7 | 60 | 63 |
| КАЗАХСТАН | 13,8 | 22,3 | 57 | 60 |
| КИРГИЗИЯ | 11,9 | 19,0 | 54 | 57 |
| АРМЕНИЯ | 26,4 | 29,0 | 58 | 62 |
| АЗЕРБАЙДЖАН | 24,6 | 32,9 | 53 | 56 |

Возрастные кривые заболеваемости раком молочной железы в России



Контингенты больных раком молочной железы

| Страна | Состоит на учете на конец года (тыс.) | На 100 тыс. населения | Состоит 5 и более лет (тыс.) | Индекс накопления |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------|
| РОССИЯ | 544,9 | 380,5 | 315,4 | 9,7 |
| БЕЛАРУСЬ | 37,1 | 391,5 | 21,8 | 12,4 |
| КАЗАХСТАН | 27,1 | 161,6 | 14,0 | 6,9 |
| АЗЕРБАЙДЖАН | 8,2 | 89,2 | 3,5 | 5,7 |
| КЫРГЫЗСТАН | 3,7 | 66,1 | 1,5 | 6,8 |
| УЗБЕКИСТАН | 15,9 | 53,1 | 7,2 | 6,0 |
| АРМЕНИЯ | 8,6 | 281,4 | 4,7 | 8,0 |



Распределение больных раком молочной железы по стадиям и верификации диагноза (2012)

| Страна | Морфологическое подтверждение диагноза | I-II | III | IV | Летальность на 1-ом году |
|-------------|--|------|------|------|--------------------------|
| РОССИЯ | 96,3 | 64,5 | 23,8 | 9,2 | 8,3 |
| АРМЕНИЯ | 86,3 | 60,5 | 12,1 | 22,1 | 23,8 |
| БЕЛАРУСЬ | 99,2 | 83,6 | 11,4 | 4,5 | 6,2 |
| КАЗАХСТАН | 96,4 | 76,4 | 17,8 | 5,6 | 7,4 |
| АЗЕРБАЙДЖАН | 92,0 | 57,8 | 29,5 | 12,7 | 13,8 |
| КЫРГЫЗСТАН | 87,8 | 65,4 | 21,7 | 12,5 | 17,6 |
| УЗБЕКИСТАН | 94,6 | 59,3 | 30,5 | 10,1 | 6,5 |

Вероятность заболеть и умереть от рака молочной железы на протяжении различных периодов жизни (США)

| Вероятность заболеть | | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|------------------|---------------------------------------|
| для новорожденной на протяжении 40 лет | для достигших возраста | | | для новорожденной на протяжении жизни |
| | 40 лет на протяжении 20 лет | 60 лет на протяжении 10 лет | 70 лет и старше | |
| 0,50 (1 из 202) | 3,78 (1 из 26) | 3,6 (1 из 28) | 6,7 (1 из 15) | 12,4 (1 из 8) |
| Вероятность умереть | | | | 2,8 (1 из 36) |

Ca, 2013

Показатели 5-летней выживаемости при раке молочной железы

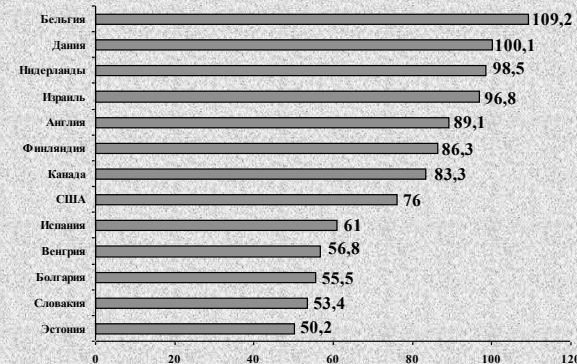
США – 90%
Северная и Центральная Европа – 82%
Бразилия, Алжир – 40%

Показатели 5-летней относительной выживаемости больных раком молочной железы, выявленных в США в 1999-2005 гг., в зависимости от степени распространения процесса (%)

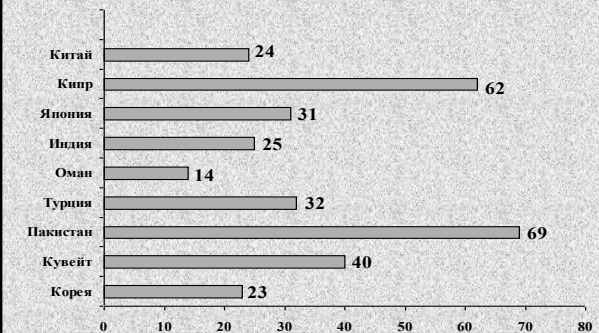
| | Всего | Процесс | | |
|-----------------|-------|----------------|------------------------------|----------------------|
| | | локализованный | переход на окружающие органы | отдаленные метастазы |
| Молочная железа | 90 | 99 | 85 | 25 |

Ca, 2013

Заболеемость раком молочной железы в мире (GloboCAN, 2012)



Заболеемость раком молочной железы в Азии



Е.М. Аксель

Заболеемость и смертность от рака молочной железы в России

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Заболееваемость раком молочной железы в странах СНГ

| Страна | Заболееваемость (на 100 тыс., мировой стандарт, 2012 г.) | Прирост показателей (за 2007-2012 гг.), % |
|-------------|--|---|
| РОССИЯ | 46,3 | 8,4 |
| БЕЛАРУСЬ | 45,8 | 4,3 |
| КАЗАХСТАН | 40,2 | 19,3 |
| КИРГИЗИЯ | 24,1 | 10,0 |
| АРМЕНИЯ | 51,5 | 9,8 |
| АЗЕРБАЙДЖАН | 27,7 | 22,0 |

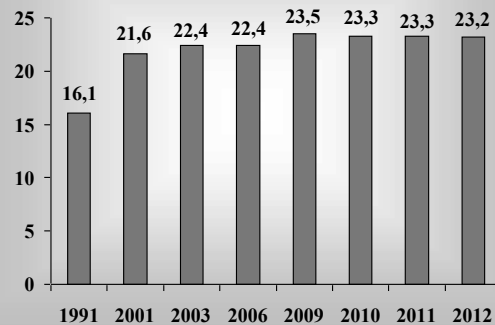
Абсолютные числа умерших от злокачественных новообразований в мире

| Локализация | Абсолютное число умерших | |
|-------------------------------------|--------------------------|--------|
| | всего | в день |
| Все злокачественные новообразования | 7,6 млн. | 20822 |
| Легкое | 1,4 млн. | 3836 |
| Желудок | 738 тыс. | 2022 |
| Печень | 696 тыс. | 1907 |
| Колоректальный рак | 609 тыс. | 1668 |
| Молочная железа | 458 тыс. | 1255 |
| Пищевод | 407 тыс. | 1115 |
| Предстательная железа | 258 тыс. | 707 |
| Шейка матки | 275 тыс. | 753 |

Заболееваемость раком молочной железы в регионах России (2012 г.) (на 100 тыс., мировой стандарт)

| 26-37 ⁰ /10000 | 46-50 ⁰ /10000 | 54-78 ⁰ /10000 |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Респ. Дагестан | Респ. Карелия | Чукотский авт. окр. |
| Респ. Алтай | Респ. Коми | Магаданская обл. |
| Респ. Якутия | Липецкая обл. | Оренбургская обл. |
| Респ. Марий Эл | Астраханская обл. | Камчатская обл. |
| Респ. Мордовия | Самарская обл. | Саратовская обл. |
| | Ульяновская обл. | |

Динамика абсолютного числа умерших от рака молочной железы в России (тыс.)



Статистика смертности от рака молочной железы в России (1995-2012)

| | 1995 | 2001 | 2007 | 2012 |
|---|------|------|------|------|
| Абсолютное число умерших (тыс.) | 19,4 | 21,6 | 22,8 | 23,2 |
| Доля в структуре смертности от ЗН (%) | 14,7 | 16,5 | 17,3 | 17,1 |
| Средний возраст умерших (лет) | 61,8 | 63,3 | 64,5 | 65,3 |
| Стандартизованный показатель (мировой, на 100 тыс.) | 16,2 | 16,9 | 17,4 | 15,9 |

Прирост смертности от рака молочной железы (2012)



Е.М. Аксель

Заболееваемость и смертность от рака молочной железы в России

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Смертность от рака молочной железы
(на 100 тыс., мировой стандарт)

| 3-6‰/10000 | 15-17‰/10000 | 25-30‰/10000 |
|-------------------------------------|--|--|
| Корея Китай Япония Таиланд | Швеция Финляндия Греция Польша Словакия Испания Кипр | Бельгия Дания Исландия Нидерланды Англия |

Е.М. Аксель

**Заболеваемость и смертность
от рака молочной железы
в России**

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Стандарты Коллегии американских патологов по обследованию больных раком молочной железы

презентация

А.Г. Кудайбергенова
К.М. Пожарисский

Рекомендации CAP для исследования материала пациентов с инвазивным раком молочной железы

А.Г. Кудайбергенова, К.М.Пожарисский
2014

Определение

- Коллегия Американских патологов (CAP) совместно с Американской коллегией хирургов и Американским объединенным комитетом по исследованию рака (AJCC) в сотрудничестве с международным антираковым агенством (UICC) с 2004 г разрабатывает стандартизованный протокол морфологического исследования при раке молочной железы для адекватного обеспечения клиницистов необходимой информацией о пациентке.

Структура Протокола

| | |
|------------------|--|
| 1. Примечание А | Характеристика материала, тип операции |
| 2. Примечание В | Характеристика лимфатических узлов |
| 3. Примечание С | Фрагментированность и размер кусочков |
| 4. Примечание D | Расположение опухоли |
| 5. Примечание E | Размер опухоли |
| 6. Примечание F | Фокальность опухоли |
| 7. Примечание G | Протяженность (макро- и микро) инвазивного и неинвазивного компонентов |
| 8. Примечание H | Гистологический тип опухоли |
| 9. Примечание I | Гистологическая степень злокачественности |
| 10. Примечание J | Края резекции |
| 11. Примечание K | Лечебные эффекты (ответ на дохирургическую неоадьювантную терапию) |
| 12. Примечание L | Лимфоваскулярная инвазия |
| 13. Примечание M | Стадирование pTNM |
| 14. Примечание N | Дополнительные морфологические находки |
| 15. Примечание O | Дополнительные исследования |
| 16. Примечание P | Дополнительная клиническая информация |

Общие замечания

В направлении клиницист должен обозначить:

- объем операции;
- локализацию опухоли;
- наличие предшествующей предоперационной (неоадьювантной) терапии;
- данные предшествовавшего гистологического заключения, на основании которых проводилась терапия.

Примечание А

Характеристика материала, тип операции

Материал

- Частичная резекция
- Полная резекция (включая сосок и кожу)
- Другая (определить):
- Не определено

Тип операции

- Эксцизия с проводниковой локализацией
- Эксцизия без проводниковой локализации
- Тотальная мастэктомия (включая сосок и кожу)
- Другая (определить):
- Не определено

Примечание А. Комментарий

Характеристика материала, тип операции

- **Эксцизия** – резекция ткани молочной железы без удаления всего органа.
 - В материале эксцизии сосок обычно не представлен.
 - В понятие «эксцизии» включены такие термины как «частичная мастэктомия», удаление только опухоли ("lumpectomies"), "квadrантэктомия."

А.Г. Кудайбергенова,
К.М. Пожарисский

**Стандарты Коллегии
американских патологов
по обследованию больных
раком молочной железы**

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Примечание А. Комментарий
Характеристика материала, тип операции

Тотальная мастэктомия - удаление всей молочной железы, включая сосок и ареолу.

- Простая мастэктомия: тотальная мастэктомия без удаления подмышечных лимфоузлов.
- Подкожная мастэктомия: тотальная мастэктомия с удалением соска и только узкой полосы окружающей кожи.
- Мастэктомия с сохранением соска: тотальная мастэктомия без удаления кожи или соска. Исследуется субареолярная ткань, сосок удаляется позднее, если обнаруживается его поражение.
- Модифицированная радикальная мастэктомия: тотальная мастэктомия с удалением подмышечных лимфоузлов. Иногда в материале может быть представлена небольшая часть грудной мышцы.
- Радикальная мастэктомия: тотальная мастэктомия с удаленными большой и малой грудными мышцами.

Примечание В
Характеристика лимфатических узлов

- Лимфоузлы не представлены;
- Сторожевые/сигнальные лимфоузлы;
- Подмышечная лимфодиссекция (частичная или полная);
- Интрамаммарные лимфоузлы;
- Другие лимфатические узлы (например, подключичные, в этом случае обозначить локализацию) или неопределяемые.

Примечание В
Характеристика лимфатических узлов

- Количество исследованных сигнальных лимфоузлов: ____
- Общее число исследованных лимфоузлов (сигнальных и несигнальных): ____
- Количество лимфоузлов с макрометастазами (>0.2 cm): ____
- Количество лимфоузлов с микрометастазами (>0.2 mm to 0.2 cm и/или >200 клеток): ____
- Количество лимфоузлов с изолированными опухолевыми клетками (≤0.2 mm и ≤200 клеток): ____
- Размер наибольшего депозита (если присутствует): ____
 - примечание: сигнальный лимфоузел обычно является первым пораженным метастазом лимфоузлом. Иногда бывает, что в сигнальном лимфоузле нет поражения опухолью, при наличии метастаза в несигнальном лимфатическом узле. Эта информация должна быть отражена в примечании.

Примечание В
Характеристика лимфатических узлов

*экстранодальное распространение:

- * ____ присутствует;
- * ____ не определяется;
- * ____ промежуточное.

*метод исследования сигнального лимфоузла:

- * ____ гематоксилин и эозин, один уровень;
- * ____ гематоксилин и эозин, серийные срезы;
- * ____ иммуногистохимия ;
- * ____ биопсия сигнального лимфоузла не проводилась;
- * ____ другое (пояснить): _____

Примечание В. Комментарий
Характеристика лимфатических узлов

Типы лимфатических узлов:

- **Сигнальные лимфоузлы** определяются хирургом по накоплению радиоактивной метки или краски или обоях (пробы и краски).
- **Подмышечные лимфатические узлы** разделяются на уровни: I (нижние подмышечные: боковые по боковому краю малой грудной мышцы); II (средние подмышечные: между медиальным и латеральным краем малой грудной мышцы и внутрисигнальными [Роттера] лимфоузлами); III (верхние апикальные или нижние подключичные узлы от середины до медиального края малой грудной мышцы и ниже ключицы). Хирург может выбрать для удаления один или более уровней лимфоузлов.
- **Внутримаммарные лимфоузлы** присутствуют в ткани молочной железы и наиболее часто обнаруживаются в верхнем наружном квадранте. Внутримаммарные лимфоузлы довольно редко бывают сигнальными. Эти лимфоузлы включены наравне с подмышечными в AJCC классификацию для стадирования статуса N .
- **Внутренние маммарные (парастеральные) лимфоузлы, надключичные лимфоузлы, подключичные лимфоузлы** редко удаляют для стадирования рака молочной железы. Если в этих лимфоузлах имеются метастазы, они градуируются по специальной схеме для определения статуса категории N (see AJCC Cancer Staging Manual).

Примечание В. Комментарий
Характеристика лимфатических узлов

Макроскопически позитивные лимфоузлы.

Размер этих лимфоузлов должен быть зафиксирован. Из области предполагаемого экстранодального распространения необходимо выполнить микроскопию. Опухолевые узлы в подмышечной клетчатке, прилежащей к молочной железе даже без гистологических доказательств остаточной ткани лимфатического узла классифицируются как метастазы в региональные лимфоузлы.

Макроскопически негативные лимфоузлы.

Макрометастазы (>2 mm), являются прогностически важными, поэтому по меньшей мере должен быть исследован 1 ГЗ срез каждого лимфатического узла. В идеале каждый лимфатический узел должен быть исследован с периодичностью 2 мм. ИГХ исследование может выявить дополнительные лимфоузлы с изолированными опухолевыми клетками или микрометастазами. Однако прогностическое значение таких находок остается неясным. Каждый лимфатический узел должен быть исследован и учтен отдельно, если в кассете располагается несколько лимфоузлов, каждый лимфатический узел должен быть окрашен в разный цвет.

■RT-PCR предложена как альтернативный метод исследования лимфатических узлов, однако имеет большие ограничения к применению, так как получают ложно-позитивные и ложно-негативные результаты, а значимость позитивных результатов по ПЦР при гистологически негативных лимфоузлах неизвестна. Исходя из этого все макрометастазы должны быть доказаны гистологически.

А.Г. Кудайбергенова,
К.М. Пожарисский

**Стандарты Коллегии
американских патологов
по обследованию больных
раком молочной железы**

41

**РАК
МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Примечание В. Комментарий
Характеристика лимфатических узлов

Отчет по исследованию лимфоузлов:

■ **Количество исследованных лимфоузлов.** Это есть общее число лимфатических узлов в материале, включая сигнальные лимфатические узлы, несигнальные, подмышечные и внутримаммарные узлы.

■ **Размер метастазов:** Метастазы разделяются на три группы:

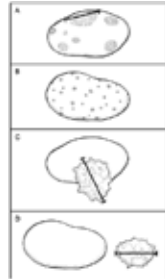
■ **Изолированные опухолевые клетки (ИОК)** - единичные клетки или мелкие кластеры не более 0,2 мм и не более 200 клеток в одном поперечном срезе. Региональные лимфоузлы должны быть обозначены как pN0(+) или pN0(-) соответственно. ИОК не включаются в общее число позитивных лимфоузлов в классификации категории N.

■ **Микрометастазы** - больше 0,2 мм, но не больше 2 мм, и/или состоят больше чем из 200 клеток в поперечном срезе. Если в случае представлены только микрометастазы, в классификации категории N они обозначаются N1mi. При наличии макromетастаза, лимфоузлы с микрометастазами включаются в общее число лимфоузлов для классификации категории N.

■ **Макromетастазы.** Размер превышает 2 мм.

Примечание В. Комментарий
Характеристика лимфатических узлов

Классификация метастазов в ЛУ



■ **А.** Множественные кластеры опухолевых клеток. Классификация основана на размере наибольшего по протяженности кластера опухолевых клеток.

■ **В.** Разрозненный характер метастаза в ЛУ. Некоторые карциномы, в особенности, дольковые, метастазируют как одиночные клетки и не образуют компактных кластеров. В таких случаях сложно измерить размер метастаза. Если в ЛУ присутствует больше 200 опухолевых клеток в одном поперечном срезе, категория ИОК не может быть использована для классификации.

■ **С.** Экстракапсулярная инвазия. Область инвазии за пределами капсулы ЛУ включается в общий размер метастаза.

■ **Д.** Опухолевые узлы в подмышечной клетчатке. Фокусы карциномы в подмышечной жировой ткани без признаков лимфоидной ткани считаются позитивными лимфатическими узлами.

Примечание С
Фрагментированность и размер кусочков

- Один интактный блок (могут быть определены края резекции);
- Множество обозначенных кусочков (например, основная эксцизия и идентифицированные края резекции);
- Фрагментированные кусочки (края не могут быть идентифицированы с уверенностью);
- Другое (определить).

Примечание С. Комментарий
Фрагментированность и размер кусочков

■ Опухоль с окружающей тканью должна быть удалена единым интактным блоком. Если материал был рассечен или фрагментирован, края резекции, скорее всего будут невозможно оценить. Если инвазивная карцинома при этом присутствует более чем в одном фрагменте, невозможно оценить и размер опухоли и количество имеющихся опухолевых узлов.

■ Понятие «Размер материала» относится к наибольшему фрагменту ткани, который был иссечен для удаления опухоли. Размер кусочков для исследования краев резекции должен быть определен и документирован отдельно.

*** Локализация опухоли: инвазивная карцинома**

- * верхний наружный квадрант;
- * нижний наружный квадрант;
- * верхний внутренний квадрант;
- * нижний внутренний квадрант;
- * центральное;
- * сосок;
- * позиция: по циферблату часов;
- * Другое (определить);
- * не определено.

Примечание D Комментарий.
Локализация опухоли.

- Локализацию опухоли полезно знать в условиях операции для корреляции с предыдущими исследованиями (например, игольная биопсия), или будущими при рецидиве. Локализация опухоли может быть определена по квадрантам или по позиции циферблата часов.
- Приблизительная локализация опухоли может быть определена при мастэктомии. Однако иногда затруднительно скоррелировать локализацию опухоли в операционном материале с позицией опухоли, определенной in vivo из-за различий прикрепления к грудной стенке (например, кожный эллипс обычно направлен на подмышечную впадину). Таким образом необходимо знать локализацию опухоли по клиническим и радиологическим данным.
- Если пациентка подвергалась дооперационной (неоадьювантной) терапии и нет остаточной опухоли, локализация опухоли относится к локализации первичной карциномы.

А.Г. Кудайбергенова,
К.М. Пожарисский

**Стандарты Коллегии
американских патологов
по обследованию больных
раком молочной железы**

**РАК
МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИКОТЕРАПЕВТОВ

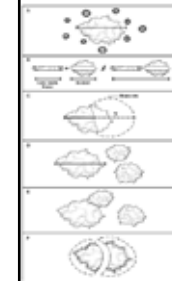
Размер опухоли.

- Микроинвазия только (0,1 см);
- Наибольший размер наиболее крупного фокуса инвазии, превышающий 0,1 см определить в сантиметрах;
- Дополнительные размеры: _ см;
- Нет остаточной опухоли после неoadьювантной терапии;
- Невозможно определить размер.

Примечание E Комментарий. Размер опухоли

- Размер опухоли является важным прогностическим фактором. Для определения статуса T используется один наибольший размер опухоли наиболее крупного опухолевого узла. Наиболее корректно размер опухоли для классификации статуса T определяется при использовании совкупности данных радиографического, макро- и микроскопического исследования.
- Визуальное определение размера опухоли часто недостоверно
- Размер опухоли должен быть измерен с точностью до миллиметра. AJCC рекомендует округлять размер до миллиметров до наиболее близкого порогового значения, рекомендованного AJCC для градации T. Например, размер опухоли 1.1 mm должен быть представлен как 1 mm (T1mic) или размер 2.01 как 2.0 cm (T1c).

Примечание E Комментарий. Размер опухоли



- A. Инвазивный рак с карциномой in situ по периферии. Размер определяется только размером инвазивной части опухоли и не включает прилежащую карциному in situ.
- B. Небольшой фокус инвазивной карциномы в первичной игольной биопсии. Размер опухоли в игольной биопсии не суммируется с размером опухоли при эксцизии, необходимо сравнить и выбрать наибольший размер опухоли.
- C. Небольшая инвазивная карцинома с прилежащими изменениями ложа биоптата. Иногда в кусочках эксцизии присутствует относительно небольшой объем инвазивной карциномы на фоне крупного фокуса постбиопсийных изменений. В таком случае истинный размер опухоли не может быть измерен достоверно.
- D. Множественные инвазивные карциномы. Для классификации опухоли в категории T используется наибольшая по размерам опухоль. Для обозначения множественности опухоли следует использовать модификацию "m".
- E. Множественные инвазивные карциномы одинаковых размеров. Необходимо выбрать между карциномами близких размеров наибольшую.
- F. Инвазивная карцинома, которая была пересечена. В случае, если инвазивная карцинома была пересечена и присутствует более чем в одном фрагменте, размер каждого отдельного фрагмента не должен быть суммирован.

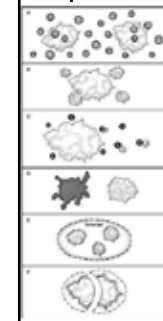
Примечание E Комментарий. Размер опухоли

- Размер опухоли должен быть определен при вырезке и скорректирован при микроскопии.
- Если операции предшествовала неoadьювантная дооперационная терапия и в исследуемом материале нет инвазивной карциномы, карцинома классифицируется как Tis при наличии резидуальной карциномы in situ или как T0 при отсутствии остаточной карциномы.

Примечание F Фокальность опухоли

- Одиночный фокус инвазивной карциномы;
- Множественные фокусы инвазивной карциномы:
 - Количество фокусов;
 - Размеры индивидуальных фокусов;
- Отсутствие остаточной опухоли после дохирургической неoadьювантной терапии;
- Невозможно определить.

Примечание F. Комментарий. Фокальность опухоли



- **Преобладающая карцинома in situ (CIS) с выраженными фокусами микроинвазии (рис. А).** Выраженная протоковая карцинома in situ DCIS иногда ассоциирована с множественными фокусами инвазии. Инвазивная карцинома обычно имеет сходный гистологический и иммуногистохимический фенотип, в том время как протоковая карцинома in situ – выраженную гетерогенную структуру. Такой тип карцином является наиболее частой причиной множественных инвазивных карцином.
- **Инвазивная карцинома с мелкими сателлитными фокусами инвазии (рис. В).** Крупная карцинома иногда бывает окружена небольшими прилежащими «фокусами инвазии». Иллюзия «множественных фокусов» возникает из-за артефактов опухоли в строю, что в плоском срезе придает вид множественности фокусов карциномы. При этом обычно мелкие фокусы идентичны доминантному очагу гистологически и иммуногистохимически.
- **Инвазивная карцинома с выраженной лимфо-васкулярной инвазией. (рис. С).** Дополнительные фокусы инвазии могут иметь происхождение из зон лимфоваскулярной инвазии (например, внутрикammersкие метастазы). Фокусы множественной карциномы идентичны друг другу гистологически и иммуногистохимически.
- **Множественные биологически независимые инвазивные карциномы. (рис. D).** Иногда обнаруживаются сфокусированные биологически независимые опухоли, которые имеют более высокий риск развития множественных карцином. Эти опухоли могут быть схожими или различными как гистологически, так и иммунофенотипически.
- **Инвазивная карцинома после неoadьювантной терапии (рис. E).** Опухоли с выраженным ответом на химиотерапию обычно обнаруживаются как множественные резидуальные фокусы в фиброзной ткани. (См примечание К). Фокусы инвазии идентичны друг другу гистологически и иммуногистохимически.
- **Расчленение одиночной карциномы на множество фрагментов. (рис. F).** Если инвазивная карцинома присутствует в множестве кусочков фрагментированного материала, учитывается только одна опухоль. Необходимо сравнительное исследование с клиническими и другими визуализирующими исследованиями чтобы точно определить размер опухоли и классификацию категории T, а также исключить множественность поражения.

А.Г. Кудайбергенова,
К.М. Пожарисский

Стандарты Коллегии
американских патологов
по обследованию больных
раком молочной железы

43

РАК
МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Примечание F. Комментарий.
Фокальность опухоли

- При наличии множественной инвазивной карциномы размер, степень злокачественности, гистологический тип и результат исследования рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER2/*neu* должен быть представлен по наибольшему фокусу инвазивной карциномы.
- Если меньшие по размерам фокусы карциномы различаются по одному из указанных параметров, информация должна быть представлена в разделе «комментарии»

Примечание G.
Макроскопическая и микроскопическая протяженность опухоли

- Карцинома молочной железы может поражать кожу или грудную стенку в зависимости от размеров опухоли и ее локализации.
- Распространение опухоли в кожу и мышцу понятия, используемые в классификации AJCC и эти сведения важны для решения вопроса о локальной терапии и стадирования.
- Исключительно важно оценить протяженность опухоли, ассоциированную с карциномой *in situ*, поскольку это необходимо для определения непораженного края резекции

Примечание G.
Макроскопическая и микроскопическая протяженность опухоли

Кожа

- Кожа не представлена.
 - Инвазивная карцинома не поражает дерму или эпидермис
 - Инвазивная карцинома прорастает дерму или эпидермис без изъязвления кожи
 - Инвазивная карцинома прорастает кожу или эпидермис с изъязвлением кожи (классифицируется как T4b)
- Примечание:* Присутствующие сателлитные кожные фокусы инвазивной карциномы (не связанные с инвазивной карциномой в молочной железе) классифицируются как T4b).

Сосок

- Протоковая карцинома *in situ* не поражает эпидермис соска
- Протоковая карцинома *in situ* поражает эпидермис соска (болезнь Педжета соска)

Примечание: данная информация не изменяет стадию T.

Примечание G.
Макроскопическая и микроскопическая протяженность опухоли

Скелетные мышцы

- Скелетные мышцы не представлены
- Скелетные мышцы представлены и не поражены карциномой
- Карцинома инвазирует скелетные мышцы
- Карцинома инвазирует скелетные мышцы и грудную стенку (классифицируется как T4a).

Примечание: инвазия в грудную мышцу (pectoralis muscle) не считается инвазией в грудную стенку.

Примечание G.
Макроскопическая и микроскопическая протяженность опухоли

Протоковая карцинома *in situ*

- Протоковая карцинома *in situ* отсутствует
- Протоковая карцинома *in situ* присутствует
- Выраженный внутрипротоковый компонент отсутствует
- Выраженный внутрипротоковый компонент присутствует
- После предоперационной терапии присутствует только инвазивная протоковая карцинома

Размер (протяженность) протоковой карциномы *in situ*

■ приблизительный размер (протяженность) протоковой карциномы *in situ* (наибольший размер по совокупным размерам макро- и микроскопического исследования) в см

■ дополнительные размеры: _ см

■ количество блоков с DCIS:

■ исследовано блоков:

Примечание G.
Макроскопическая и микроскопическая протяженность опухоли

* Гистологическое строение

- * ___ комедо
- * ___ болезнь Педжета (DCIS с поражением соска)
- * ___ криброзный
- * ___ микропапиллярный
- * ___ папиллярный
- * ___ солидный
- * ___ другой (уточнить):

Степень злокачественности (ядерная атипия)

- * ___ степень I (низкая)
- * ___ степень II (умеренная)
- * ___ степень III (высокая)

Некрозы

- * ___ не обнаруживаются
- * ___ присутствуют фокальные (мелкие фокусы или некрозы единичных клеток)
- * ___ присутствуют, центральные (выраженные комедо-некрозы),

А.Г. Кудайбергенова,
К.М. Пожарисский

**Стандарты Коллегии
американских патологов
по обследованию больных
раком молочной железы**

**РАК
МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



Примечание G. Комментарий.
Протяженность (макро- и микро) инвазивного и неинвазивного компонентов

Протоковая карцинома in situ.

■ Протоковая карцинома in situ, ассоциированная с инвазивным раком, увеличивает риск местного рецидива. Поэтому очень важно в отчете указать наличие компонента in situ, особенно, если он является доминирующим.

■ Если протоковая карцинома in situ представлена в минимальном количестве, то это имеет небольшое клиническое значение.

Примечание G. Комментарий.
Протяженность (макро- и микро) инвазивного и неинвазивного компонентов



Инвазивная карцинома: поражение кожи.

- **A. протоковая карцинома in situ (DCIS) с поражением кожи соска (болезнь Педжета соска) ассоциирована с инвазивной карциномой.** Такие находки не изменяют стадию T подлежащей карциномы.
- **B. Инвазивная карцинома поражает дерму или эпидермис без изъязвления.** (рис. B): Такая ситуация не изменяет градацию T инвазивной карциномы
- **C. Инвазивная карцинома с поражением кожи и изъязвлением.** (рис. C): Карциномы с изъязвлением кожи градируются как T4b
- **D. Ipsilaterальные (односторонние) спутниковые кожные узлы.** (рис. D): участки инвазивной карциномы в дерме, отдельно расположенные от основного опухолевого узла обычно связаны с лимфо-васкулярной инвазией.
- **E. Кожная лимфо-васкулярная инвазия.** (рис. E): воспалительная карцинома (диффузная эритема и отек, поражающий более одной трети молочной железы) классифицируются как T4d. Если клинические признаки отсутствуют, то обнаружение кожно-васкулярной инвазии не изменяет классификацию T, но является индикатором плохого прогноза.

Примечание G. Комментарий.
Протяженность (макро- и микро) инвазивного и неинвазивного компонентов



Выраженный интрадуктальный компонент (ВИК).

- **A. карциномы с ВИК.** Критерии : (1) $\geq 25\%$ площади инвазивной карциномы представлено протоковой карциномой in situ (DCIS) и (2) протоковая карцинома in situ представлена за пределами инвазивной карциномы.
- **B. К карциномам с ВИК также относят протоковые карциномы in situ, ассоциированные с мелкими (приблизительно 1 см или меньше) фокусами инвазии.**
- **C. К карциномам с ВИК не относятся карциномы, которые не удовлетворяют критериям A и B.**
- **D. Некоторые карциномы не полностью удовлетворяют критериям ВИК но ассоциированы с выраженной интрадуктальной карциномой в окружающей ткани. В таких случаях необходимо измерить протяженность интрадуктального компонента в препарате.**

Примечание G. Комментарий.
Протяженность (макро- и микро) инвазивного и неинвазивного компонентов

- Карциномы с выраженным интрадуктальным компонентом ассоциированы с высоким риском местного рецидива, если края резекции не были исследованы или имеется их фокальное поражение и меньшее значение, когда интрадуктальная карцинома не прилежит близко к краю резекции.
- Протяженность интрадуктальной карциномы является наиболее важным признаком для интрадуктальных карцином с микроинвазией или менее важным признаком для инвазивных карцином без ВИК.
- Метод оценки протяженности интрадуктальной карциномы включает как прямое измерение опухоли на гистологическом препарате, определение размеров, представленных в кусочках на последовательных блоках с учетом толщины блоков и учета количества позитивных блоков (содержащих ВИК). В протоколе исследования интрадуктальной карциномы имеется дополнительная информация для определения протяженности интрадуктальной карциномы.
- Для интрадуктальной карциномы традиционно принято выделять архитектурные паттерны, хотя более значимым для предсказания клинического исхода является определения ядерной атипичности и наличия некрозов.

Примечание G. Комментарий.
Степень злокачественности протоковой карциномы in situ

| признак | степень I (низкая) | степень II (промежуточная) | степень III (высокая) |
|--------------------|---|----------------------------|--|
| полиморфизм | Монотонный (мономорфный) | Промежуточный | Выраженный полиморфизм |
| размер | Увеличение размеров ядер в 1.5 - 2 раза по сравнению с размером эритроцитов или ядер нормальных протоковых эпителиальных клеток | Промежуточная | Превышение >2.5 раза по сравнению с размером эритроцитов или ядер нормальных протоковых эпителиальных клеток |
| хроматин | Обычно диффузный, тонко диспергированный (равномерно распределенный) | Промежуточный | Обычно везикулярный, с грубым или неравномерным распределением хроматина. |
| ядрышки | Редко | Промежуточное количество | Выраженные, часто множественные |
| митозы | Редко | Промежуточное количество | Могут быть частыми |
| ориентация | Поляризованная, по направлению к лимфальной поверхности | Промежуточное | Обычно поляризация отсутствует |

Примечание H
Гистологический тип инвазивной карциномы

- Протоковая карцинома in situ с микроинвазией
- Дольковая карцинома in situ с микроинвазией
- Протоковая карцинома с поражением соска (болезнь Педжета) с микроинвазией
- Инвазивный протоковый рак (без специального типа или неуточненный)
- Инвазивный дольковый рак
- Инвазивная карцинома с протоковыми и дольковыми чертами ("смешанный тип рака")
- Инвазивная муцинозная карцинома
- Инвазивная медуллярная карцинома
- Инвазивная папиллярная карцинома
- Инвазивная микропапиллярная карцинома
- Инвазивная тубулярная карцинома
- Инвазивная крибриформная карцинома
- Инвазивная карцинома, тип не может быть определен
- Отсутствует остаточная инвазивная опухоль после дохирургической (неоадьювантной) терапии
- Другой (указать):

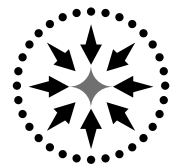
Примечание: Гистологический тип соответствует наибольшей зоне инвазии. Если имеются меньшие зоны инвазии другого гистологического типа, эта информация должна быть указана в пункте «Другие морфологические находки».

А.Г. Кудайбергенова,
 К.М. Пожарисский

Стандарты Коллегии американских патологов по обследованию больных раком молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



Примечание I Гистологическая степень злокачественности: НОТТИНГЕМСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Железистая (ашинная)/тубулярная дифференцировка

- Балл 1: >75% площади опухоли образуют железистые/тубулярные структуры
- Балл 2: 10% - 75% площади опухоли образуют железистые/тубулярные структуры
- Балл 3: <10% площади опухоли образуют железистые/тубулярные структуры
- присутствует только микроинвазия (не градируется)
- остаточная опухоль отсутствует после дохирургической (неоадьювантной) терапии
- не может быть оценено

Ядерный полиморфизм

- Балл 1: маленькие ядра с небольшим увеличением размеров по сравнению с нормальными эпителиальными клетками, в правильном контуре, равномерной ядерной хроматином и небольшими колебаниями размеров ядер
- Балл 2: клетки крупнее чем нормальные, с рыхлыми, везикулярными ядрами, выраженными ядрышками и умеренным колебаниями размеров и формы ядер
- Балл 3: везикулярные ядра, часто с выраженными ядрышками, выраженные колебания размеров и формы ядер, нередко очень крупной и призматической формы
- присутствует только микроинвазия (не градируется)
- остаточная опухоль отсутствует после дохирургической (неоадьювантной) терапии
- не может быть оценено

Митозы

- Балл 1 (см. табл.)
- Балл 2 (см. табл.)
- Балл 3 (см. табл.)
- присутствует только микроинвазия (не градируется)
- Остаточная опухоль отсутствует после дохирургической (неоадьювантной) терапии
- не может быть оценено
- *Число митозов в 10 полях зрения: ____
- *Диаметр поля зрения микроскопа: ____ mm

Table 3. Mean Categories According to Field Diameter and Mitotic Count

| Field diameter (mm) | Area (mm ²) | Number of mitoses per 10 fields corresponding to | Score 1 | Score 2 |
|---------------------|-------------------------|--|---------|---------|
| 0.20 | 0.125 | 0-1 | 0.10 | 0.10 |
| 0.40 | 0.160 | 0-1 | 0.16 | 0.16 |
| 0.60 | 0.225 | 0-1 | 0.22 | 0.22 |
| 0.80 | 0.320 | 0-1 | 0.32 | 0.32 |
| 1.00 | 0.400 | 0-1 | 0.40 | 0.40 |
| 1.20 | 0.480 | 0-1 | 0.48 | 0.48 |
| 1.40 | 0.560 | 0-1 | 0.56 | 0.56 |
| 1.60 | 0.640 | 0-1 | 0.64 | 0.64 |
| 1.80 | 0.720 | 0-1 | 0.72 | 0.72 |
| 2.00 | 0.800 | 0-1 | 0.80 | 0.80 |
| 2.20 | 0.880 | 0-1 | 0.88 | 0.88 |
| 2.40 | 0.960 | 0-1 | 0.96 | 0.96 |
| 2.60 | 1.040 | 0-1 | 1.04 | 1.04 |
| 2.80 | 1.120 | 0-1 | 1.12 | 1.12 |
| 3.00 | 1.200 | 0-1 | 1.20 | 1.20 |
| 3.20 | 1.280 | 0-1 | 1.28 | 1.28 |
| 3.40 | 1.360 | 0-1 | 1.36 | 1.36 |
| 3.60 | 1.440 | 0-1 | 1.44 | 1.44 |
| 3.80 | 1.520 | 0-1 | 1.52 | 1.52 |
| 4.00 | 1.600 | 0-1 | 1.60 | 1.60 |
| 4.20 | 1.680 | 0-1 | 1.68 | 1.68 |
| 4.40 | 1.760 | 0-1 | 1.76 | 1.76 |
| 4.60 | 1.840 | 0-1 | 1.84 | 1.84 |
| 4.80 | 1.920 | 0-1 | 1.92 | 1.92 |
| 5.00 | 2.000 | 0-1 | 2.00 | 2.00 |
| 5.20 | 2.080 | 0-1 | 2.08 | 2.08 |
| 5.40 | 2.160 | 0-1 | 2.16 | 2.16 |
| 5.60 | 2.240 | 0-1 | 2.24 | 2.24 |
| 5.80 | 2.320 | 0-1 | 2.32 | 2.32 |
| 6.00 | 2.400 | 0-1 | 2.40 | 2.40 |
| 6.20 | 2.480 | 0-1 | 2.48 | 2.48 |
| 6.40 | 2.560 | 0-1 | 2.56 | 2.56 |
| 6.60 | 2.640 | 0-1 | 2.64 | 2.64 |
| 6.80 | 2.720 | 0-1 | 2.72 | 2.72 |
| 7.00 | 2.800 | 0-1 | 2.80 | 2.80 |
| 7.20 | 2.880 | 0-1 | 2.88 | 2.88 |
| 7.40 | 2.960 | 0-1 | 2.96 | 2.96 |
| 7.60 | 3.040 | 0-1 | 3.04 | 3.04 |
| 7.80 | 3.120 | 0-1 | 3.12 | 3.12 |
| 8.00 | 3.200 | 0-1 | 3.20 | 3.20 |

Примечание I Гистологическая степень злокачественности:

Общая оценка степени злокачественности

- низкая 1: сумма баллов 3, 4, или 5
- умеренная 2: сумма баллов 6 - 7
- высокая 3: сумма баллов 8 - 9
- присутствует только микроинвазия (не градируется)
- остаточная опухоль отсутствует после дохирургической (неоадьювантной) терапии
- не может быть оценено
- Примечание:** Гистологическая степень злокачественности соответствует наибольшей зоне инвазии. Если имеются меньшие зоны инвазии другой степени злокачественности, эта информация должна быть указана в пункте «Другие патологоанатомические находки».

Примечание J Края резекции

- Края не могут быть исследованы
- Опухоль в краях резекции
- Расстояние до ближайшего края: ____ mm
- *Определить край:
 - *расстояние до верхнего края: ____ mm
 - *расстояние до нижнего края: ____ mm
 - *расстояние до переднего края: ____ mm
 - *расстояние до заднего края: ____ mm
 - *расстояние до медиального края: ____ mm
 - *расстояние до латерального края: ____ mm
 - *расстояние до других краев: ____ mm
- *обозначение края: _____

Примечание J Края резекции

края непораженные DCIS (если присутствуют)

- Расстояние до ближайшего края: ____ mm
- *Определить край:
 - *расстояние до верхнего края: ____ mm
 - *расстояние до нижнего края: ____ mm
 - *расстояние до переднего края: ____ mm
 - *расстояние до заднего края: ____ mm
 - *расстояние до медиального края: ____ mm
 - *расстояние до латерального края: ____ mm
 - *расстояние до других краев: ____ mm
- *обозначение края: _____

Примечание J Края резекции. Края, пораженные инвазивной карциномой (позитивный край)

*определить край: _____

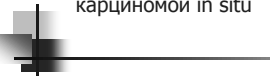
*определить край и протяженность поражения:

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> верхний край <ul style="list-style-type: none"> * фокальная * минимальная/умеренная * выраженная нижний край <ul style="list-style-type: none"> * фокальная * минимальная/умеренная * выраженная передний край <ul style="list-style-type: none"> * фокальная * минимальная/умеренная * выраженная | <ul style="list-style-type: none"> задний край <ul style="list-style-type: none"> * фокальная * минимальная/умеренная * выраженная медиальный край <ul style="list-style-type: none"> * фокальная * минимальная/умеренная * выраженная латеральный край <ul style="list-style-type: none"> * фокальная * минимальная/умеренная * выраженная |
|--|--|



Примечание J

Края резекции. Края, пораженные протоковой карциномой in situ



*определить край: _____

*определить край и протяженность поражения:

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| ___ верхний край | * ___ задний край |
| * ___ фокальная | * ___ фокальная |
| * ___ минимальная/умеренная | * ___ минимальная/умеренная |
| * ___ выраженная | * ___ выраженная |
| ___ нижний край | * ___ медиальный край |
| * ___ фокальная | * ___ фокальная |
| * ___ минимальная/умеренная | * ___ минимальная/умеренная |
| * ___ выраженная | * ___ выраженная |
| * ___ передний край | * ___ латеральный край |
| * ___ фокальная | * ___ фокальная |
| * ___ минимальная/умеренная | * ___ минимальная/умеренная |
| * ___ выраженная | * ___ выраженная |

Примечание J Комментарии

Края резекции

- Кусочки должны быть ориентированы для морфолога таким образом, чтобы было возможно определить специфический край резекции. Это особенно важно для эксцизий, в которых объем удаленной молочной железы меньше чем тотальная мастэктомия, впоследствии это может быть необходимо хирургу при иссечении остатков опухоли у специфического края резекции (верхний, нижний, медиальный, латеральный, или глубокий).
- Определение края резекции также необходимо для измерения расстояния от опухоли до специфического края. Все определяемые края должны быть исследованы на предмет поражения карциномой как макро- так и микроскопически.

Примечание J Комментарии

Края резекции

- Ориентация может быть осуществлена с помощью шовного материала или клипс, расположенных на поверхности кусочка или по договоренности морфолога с хирургом и должна быть отражена в заключении морфолога. Края могут быть отмечены разными путями, включая многоцветную окраску тушью, расположение материала с краем резекции в специальные кассеты, или края резекции могут быть промаркированы хирургом и каждый край резекции в таком случае должен быть проведен как отдельный кусочек. Тушь должна быть нанесена осторожно для предотвращения проникновения красящего материала вглубь кусочка.
- Обнаружение макроскопическое или микроскопическое поражения хирургического края резекции инвазивной карциномой или протоковой карциномой in situ должно быть отражено в заключении. Если при этом кусочки были ориентированы, должен быть отмечен специфический край поражения и расстояние от опухоли до ближайшего края резекции.

Примечание J Комментарии
Края резекции

- Если края резекции были взяты в перпендикулярных срезах морфолог, если это возможно, в заключении должен отметить расстояние от опухоли до ближайшего края резекции. Поскольку распространение протоковой карциномы in situ идет по протоковой системе, то близкое расположение опухоли к краю резекции не гарантирует отсутствия протоковой карциномы in situ в подлежащей ткани.
- Позитивный край резекции – это окрашивание тушью опухоли. Если кусочек был ориентирован, в заключении должен быть отмечен специфический край, который поражен опухолью (например, верхний).
- Глубокий краем резекции может быть и мышечная фасция. Если это так, то вероятность наличия дополнительной ткани молочной железы, прилегающей к этому краю (и поэтому возможность распространения протоковой карциномы in situ) чрезвычайно мала. Позитивный край резекции с протоковой карциномой in situ, представленный глубокой мышечной фасцией (например, в материале мастэктомии) маловероятен и вряд ли имеет клиническое значение. Однако тот же глубокий край резекции при инвазивной карциноме, особенно ассоциированной с мышечной инвазией, часто требует назначения послеоперационного облучения.

Примечание J Комментарии
Края резекции

- В заключении полезно использовать приблизительную протяженность поражения края резекции
- фокальное поражение: один фокус карциномы в крае резекции, <0.4 см
 - мультифокальное поражение: 2 и более фокусов опухоли в крае резекции
 - выраженное поражение: карцинома присутствует в крае резекции широким фронтом (более чем на протяжении >0.5 см)

Примечание К. Лечебные эффекты (ответ на дооперационную (неоадьювантную) химиотерапию)

- В молочной железе
- *нет сведений о дооперационной терапии
 - *ответ в инвазивной карциноме на дооперационную терапию не определяется
 - *возможный или определяемый эффект в инвазивной карциноме на дооперационную терапию
 - *остаточная инвазивная карцинома отсутствует в молочной железе после дооперационной терапии
- В лимфатических узлах
- *нет сведений о дооперационной терапии
 - *нет удаленных лимфоузлов
 - *ответ на дооперационную терапию в метастатической карциноме не определяется
 - *возможный или определяемый эффект в метастатической карциноме на дооперационную терапию
 - *без метастазов в лимфоузлах. Фиброзный рубец может быть отнесен к первичному метастазу в лимфоузле при полном ответе на терапию
 - *без метастазов в лимфоузлах и без фиброзного рубца

А.Г. Кудайбергенова,
К.М. Пожарисский

Стандарты Коллегии
американских патологов
по обследованию больных
раком молочной железы

РАК
МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Примечание К. Комментарии.
Лечебные эффекты (ответ на дооперационную (неoadьювантную) химиотерапию)

- Пациенты могут получать гормональную или химиотерапию до хирургической резекции (дохирургическая или неoadьювантная терапия). Ответ инвазивной карциномы такую терапию является прогностическим фактором, определяющим безрецидивную и общую выживаемость. Для исследования такого материала необходимо специальное внимание для обнаружения и оценки опухолевого ложа
- Было предложено несколько классификаций для оценки терапевтического ответа. Учреждение или лечебный протокол может требовать оценки по одной из этих систем. Категории T и N оцениваемые после терапии помечаются префиксом "ур."

Примечание К. Комментарии.
Лечебные эффекты (ответ на дооперационную (неoadьювантную) химиотерапию)

- Инвазивная карцинома с минимальным ответом может не измениться в размерах, с увеличением степени ответа на терапию в карциноме снижается степень клеточной плотности, а также могут присутствовать множественные фокусы инвазии, разделенные опухолевым ложем. Категория T AJCC определяется по наибольшему протяженному фокусу инвазивной карциномы. Для указания на наличие множественных фокусов инвазивной карциномы используется модификатор "m". В оценку размеров опухоли нельзя включать бесклеточные поля или поля фиброза опухолевого ложа. Включение дополнительной информации, такой как расстояние между имеющимися фокусами инвазивной карциномы, количество фокусов инвазивной карциномы, количество препаратов или блоков с инвазивной карциномой будет полезным для оценки остаточной опухоли. Если в молочной железе фокусы резидуальной инвазивной карциномы отсутствуют, перечень можно использовать для заключения по резидуальной протоковой карциноме in situ или метастатическим лимфоузлам. Если же в материале нет признаков остаточной опухоли в молочной железе и лимфатических узлах CAP не рекомендует использовать данный Протокол для формирования заключения.

Примечание К. Комментарии.
Лечебные эффекты (ответ на дооперационную (неoadьювантную) химиотерапию)

- После терапии большинство карцином имеют ту же степень гистологической злокачественности, что и до начала терапии, в некоторых случаях степень злокачественности может быть выше за счет выраженного ядерного полиморфизма. В очень редких случаях карцинома может уменьшить степень злокачественности. Прогностическое значение изменения степени злокачественности не определено.
- Рекомендуется повторить исследование статуса ER, PR, and HER2/neu в инвазивной карциноме после терапии, так как в субпопуляции карциномы могут произойти существенные изменения.

Примечание L
Лимфоваскулярная инвазия (ЛВИ)

- Лимфоваскулярная инвазия
- не определяется
 - * ___ присутствует
 - * ___ промежуточная
- Дермальная лимфоваскулярная инвазия
- * ___ кожа не определяется или отсутствует
 - * ___ не определяется
 - * ___ присутствует
 - * ___ промежуточная

Примечание L Комментарий.
Лимфоваскулярная инвазия

- Лимфоваскулярная инвазия ассоциирована с локальным рецидивом и снижением выживаемости.
- Необходимо отличать лимфатические каналы от кровеносных сосудов.
- Документирование присутствия дермальной лимфоваскулярной инвазии особенно важно из-за четкой связи этого признака с клиническими проявлениями воспалительной карциномы.
- Лимфоваскулярная инвазия может быть в строге между непораженными дольками и иногда может быть ошибочно принята за протоковую карциному in situ если клетки полностью заполняют лимфатическое пространство.

Примечание L Комментарий.
Лимфоваскулярная инвазия (ЛВИ)

Для диагностики лимфоваскулярной инвазии были предложены строгие критерии:

| | |
|---|--|
| 1 | ЛВИ должна быть диагностирована за пределами инвазивной карциномы. Наиболее часто ее обнаруживают в пределах 0,1 см от края карциномы. |
| 2 | Опухолевые эмболы обычно не соответствуют контурам пространства в котором они находятся, в противоположность этому инвазивная карцинома с артефактами сдавливания, которая имитирует ЛВИ полностью совпадает с контурами этого пространства. |
| 3 | Ядра эндотелиальных клеток должны быть четко определяемы |
| 4 | Лимфатические сосуды часто расположены под кровеносными и нередко окружают кровеносный сосуд |



Примечание М

Патологическое стадирование (основано на информации, доступной патологу) (pTNM)

TNM описание: префиксы

- ___ m (множественные фокусы инвазивной карциномы)
- ___ r (рецидив)
- ___ y (после терапии)

Первичная опухоль (инвазивная карцинома) (pT)

- ___ pTX: первичная опухоль не может быть определена
- ___ pT0: нет доказательств первичной опухоли # ___ pTis (DCIS): протоковая карцинома in situ #
- ___ pTis (LCIS): дольковая карцинома in situ #
- ___ pTis (Рак Педжета): Болезнь Педжета соска не ассоциирована с инвазивной карциномой *и/или карциномой* in situ (DCIS and/or LCIS) подлежащей паренхиме молочной железы #

для целей настоящего перечня эти категории могут быть использованы только в случаях дооперационной (неoadьювантной) терапии, когда первично диагностированная опухоль отсутствует после неoadьювантной терапии

Примечание М

pTNM
pT

pT1: опухоли ≤20 мм в наибольшем измерении

- ___ pT1mi: опухоль ≤1 мм в наибольшем измерении (микроинвазия)
- ___ pT1a: опухоль >1 мм, но ≤5 мм в наибольшем измерении
- ___ pT1b: Tumor >5 мм, но ≤10 мм в наибольшем измерении
- ___ pT1c: Tumor >10 мм, но ≤20 мм в наибольшем измерении

pT2: Tumor >20 мм, но ≤50 мм в наибольшем измерении

pT3: Tumor >50 мм in в наибольшем измерении

pT4: Опухоль любых размеров с прямым распространением в стенку груди и/или кожу (изъязвление или кожные узлы) *Примечание:* инвазия только дермы не квалифицируется как pT4.

- ___ pT4a: Распространение на грудную стенку исключены инвазия или адгезия в грудную мышцу
- ___ pT4b: изъязвление и/или ипсилатеральные сателитинные узлы и/или отек (включая peau d'orange) кожи, которая не удовлетворяет критериям воспалительной карциномы
- ___ pT4c: оба T4a и T4b
- ___ pT4d: воспалительная карцинома ##

Примечание М

pTNM
pT

- Воспалительная карцинома – клинико-морфологическое понятие, которое характеризуется диффузной эритемой и отеком (peau d'orange) поражающим треть или больше кожи молочной железы.
- Кожные изменения происходят из-за лимфадемы, обусловленной опухолевыми эмболами в дермальных лимфатических сосудах, которые могут быть или могут не быть представлены в маленьких кожных биоптатах. Однако гистологический диагноз все же необходим для доказательства наличия инвазивной карциномы в подлежащей паренхиме молочной железы или по меньшей мере в дермальных лимфатических сосудах для определения биологических маркеров, таких как ER, PR, и HER2 статус.
- Опухолевые эмболы в дермальных лимфатических сосудах без клинических признаков поражения кожи описанных выше, не квалифицируются как воспалительная карцинома.
- Местно-распространенный рак молочной железы с прямой инвазией дермы или изъязвлением кожи без клинических изменений кожи и эмболов в дермальных лимфатических сосудах также не квалифицируется как воспалительная карцинома.
- Таким образом, термин воспалительная карцинома не применяется к запущенным формам местно-распространенного рака молочной железы, наблюдаемым в поздних стадиях заболевания. Те редкие случаи, в которых имеются все необходимые диагностические признаки воспалительной карциномы, но поражено менее трети кожи молочной железы должны классифицироваться согласно размерам и распространенности подлежащей карциномы.

Примечание М Комментарий

pTNM
pT

- Патологическая классификация опухоли основана на информации, полученной до начала терапии, дополненной и модифицированной дополнительными исследованиями полученными в течение и после хирургической операции, в особенности после вырезки операционного материала. Патологическая классификация обеспечивает дополнительные точные и объективные данные. Классификация по категориям T, N, и M оцененная патологом, обозначается маленьким префиксом "p" (pT, pN, pM).

Примечание М

pTNM
pN

Категория (pN)

- ___ pNX: региональные лимфоузлы не могут быть оценены (например, удалены ранее, или не удалялись для определения патологической стадии)
- ___ pN0: нет гистологически идентифицированных метастазов в лимфатические узлы
- ___ pN0 (i-): Нет метастазов в региональные лимфатические узлы, негативные лимфоузлы
- ___ pN0 (i+): опухолевые клетки в региональных лимфоузлах не превышают 0,2 мм и содержат не более 200 клеток (определяется по ГЭ или ИГХ)
- ___ pN0 (mol-): без метастазов в региональные лимфатические узлы гистологически, негативные при молекулярно-генетическом исследовании (RT-ПЦР)
- ___ pN0 (mol+): Позитивные лимфоузлы при молекулярно-генетическом исследовании (RT-PCR), но гистологически или иммуногистохимически метастазы в регионарные лимфоузлы не определяются

Примечание М

pTNM
pN

- ___ pN1mi: Микрометастазы (больше чем 0.2 mm и/или больше чем 200 клеток, но не превышают 2мм).
- Внимание: Изолированные опухолевые клетки (ИОК) идентифицируются как небольшие скопления опухолевых клеток не превышающие 0,2 мм или единичные опухолевые клетки или скопления менее 200 опухолевых клеток в одном гистологическом срезе.
- # ИОК могут быть определены на рутинном гистологическом срезе или с использованием ИГХ метода. Лимфоузлы, содержащие только ИОК должны быть исключены из общего подсчета позитивных лимфоузлов для определения классификации N, но должны быть включены в общее число исследованных лимфоузлов.
- ___ pN1a: Метастазы в 1 - 3 подмышечных лимфоузла, по меньшей мере 1 метастаз больше 2 мм
- ___ pN2a: Метастазы в 4 - 9 подмышечных лимфоузла (по меньшей мере 1 опухолевый депозит больше 2 мм)
- ___ pN3a: Метастазы в 10 или более подмышечных лимфоузлов (по меньшей мере 1 опухолевый депозит больше 2 мм)

А.Г. Кудайбергенова,
К.М. Пожарисский

**Стандарты Коллегии
американских патологов
по обследованию больных
раком молочной железы**

49

**РАК
МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Примечание М
pTNM
pN

- В объеме (3D) 0,2 мм кластера содержится приблизительно 1000 опухолевых клеток. Таким образом, если определяется более 200 индивидуальных опухолевых клеток как единичных опухолевых клеток или как сливающихся эллиптических или сферических фокусов в одном гистологическом срезе лимфатического узла, высока вероятность того, что в самом лимфатическом узле присутствует более 1000 опухолевых клеток. В этой ситуации лимфатический узел необходимо классифицировать как содержащий микрометастаз (pN1mi).
- Опухолевые клетки из разных поперечных или продольных срезов или уровней блока не суммируются вместе, 200 клеток должно быть в одном срезе лимфатического узла, даже если срез достаточно тонкий и сделан серийно. Очевидно, что соблюдение данного требования частично перекрывается верхними ограничениями, принятыми для ИОК и нижними ограничениями, доступными для категорий микрометастазов, потому что существуют неотъемлемые лимиты гистологического исследования лимфоузлов и определения минимального количества опухоли в лимфатическом узле. Таким образом, порог в 200 клеток в единичном поперечном срезе лимфатического узла является величиной, позволяющей разделить эти две категории.
- Патолог должен использовать данную оценку при решении вопроса о наличии ИОК или микрометастазов.

Примечание М Комментарий
pTNM
pN

- Патологическая оценка региональных лимфатических узлов (pN) в идеале требует резекции минимального достаточного количества лимфатических узлов. Рекомендованное количество в целом не относится к случаям, где были исследованы сигнальные лимфоузлы для уточненной диагностики поражения региональных лимфатических узлов. Для градирования патологической стадии N требуется документированное исследование с указанием наличия или отсутствия метастатического поражения как минимум одного лимфоузла.
- Прямое распространение первичной опухоли на лимфатический узел классифицируется как поражение лимфоузла. Опухолевый узел с гладким контуром регионального лимфоузла (полное замещение опухолью) классифицируется как поражение лимфоузла. Размер метастаза, а не размер лимфоузла используется для классификации в категории N.
- Специализированные морфологические технологии, такие как иммуногистохимическое исследование или молекулярно-биологические тесты могут идентифицировать ограниченное метастатическое поражение лимфоузлов, которые могут быть незначительными без использования этих специфических диагностических тестов. Единичные опухолевые клетки или небольшие кластеры классифицируются как изолированные опухолевые клетки. Стандарт определяет изолированные опухолевые клетки как скопления не более 0,2 мм в наибольшем измерении. Случаи только с ИОК в лимфоузле классифицируются как pN0. Это правило также относится к случаям, где опухолевые клетки или их компоненты были обнаружены с помощью таких неморфологических методов, как проточная цитометрия или анализ ДНК.

Примечание М
pTNM
pM

- Отдаленные метастазы (M)
- не применима
- cM0(+): Нет клинических или радиологических доказательств наличия отдаленных метастазов, но имеются депозиты молекулярно-генетически или микроскопически определяемых опухолевых клеток в циркулирующей крови, в костном мозге или нерегулярных узлах ≤ 0.2 mm у пациентов без симптомов или признаков метастазирования.
- pM1: Определяемые отдаленные метастазы как при классическом клиническом исследовании и радиологическом методе и/или гистологически доказанный метастаз >0.2 mm

Примечание М Комментарий
pTNM
pM

- Морфологическая диагностика наличия метастазов (pM1) требует биопсии метастатического узла и подтверждения наличия опухоли.
- Таким образом, патологическая стадия M0 является неопределяемым понятием и может не использоваться. Патологическая классификация отсутствия отдаленных метастазов может быть установлена только на аутопсии.
- Однако, оценка метастазов для группировки пациентов может быть проведена как по клиническим признакам (cM0 or cM1), так и морфологическим (pM1) и возможны такие сочетания: pTNM = pT; pN; cM или pM.
- Случаи с биопсией возможного места метастазирования, которые демонстрируют наличие лишь ОИК, например, циркулирующие опухолевые клетки или диссеминированные опухолевые клетки или костно-мозговые микрометастазы, определяемые по ИГХ или молекулярно-биологическими методами, классифицируются как cM0(+) для демонстрации неясного прогностического значения таких находок для классификации стадии и группы по категориям T and N and M0.

Примечание М Комментарий
yTNM
yN

- Случаи, в которых системная или лучевая терапия была предпринята до хирургии "неoadьювантная" или в которых не проводилась операция и которые имеют длительную историю заболевания могут требовать оценки по клиническим или морфологическим признакам (если в итоге была проведена резекция).
- Эта классификация может быть полезна для клиницистов поскольку выраженность ответа на терапию может иметь важное прогностическое значение и может помочь при определении объема операции или последующей химио- или лучевой терапии.
- Категории T и N классифицируются используют те же стандарты, что и при определении категории для патологического и морфологического стадирования без неoadьювантной терапии, но с добавлением префикса "y" (например, ycT; ycN; ypT; ypN).
- Префикс "yc" используется для маркировки клинической стадии после терапии,
- префикс "yp" для маркировки патологической стадии материала хирургической резекции после неoadьювантной терапии.
- Компонент M должен быть обозначен таким, каким он был определен клинически или морфологически до начала терапии.

Примечание N. Дополнительные морфологические находки. Комментарий

- В этом разделе необходимо отметить
- Если биопсия выполнялась по поводу доброкачественного заболевания и инвазивная карцинома являлась дополнительной находкой, это должно быть документировано. Например, такой находкой может быть обнаружение протоковой карциномы in situ при эксцизии крупной пальпируемой фиброаденомы.
 - Если имелась предшествующая (первичная) игольная биопсия или эксцизионная биопсия место (локализация) биопсии должно быть указано в заключении. Если удаление в ходе биопсии было полным, в гистологическом заключении резекции места первичной биопсии должны быть указаны постбиопсийные изменения и состояние краев резекции, которые могут быть позитивными и указывать на неполную резекцию.



Примечание N. Дополнительные морфологические находки. Комментарий.

- Данный протокол не должен быть использован для заключения в случае, когда первично была удалена опухоль, а в текущем материале имеются только края резекции при реэкцизии.
- В случае наличия множественной инвазивной карциномы в данном разделе документируются только те находки, которые были отличны от основного опухолевого узла (другой гистологический тип, степень злокачественности, рецепторный статус или HER2).

Примечание O. Дополнительные исследования.

- При выполнении каждого типа дополнительных исследований, будь то определение рецепторов эстрогенов и прогестерона, HER2, FISH HER2 необходимо отметить следующие пункты
- ___ Выполнено на данном материале
- ___ Выполнено на другом материале
- *описание материала (дополнительный номер):
- ___ ожидает оценки
- ___ не проводилось
- ___ нет остаточной карциномы после неоадьювантной терапии
- ___ другое (описать): _____

Примечание O. Дополнительные исследования. Комментарий

- В дополнение к результатам вспомогательных тестов каждое морфологическое заключение должно содержать информацию (или такая информация должна быть доступна) относительно непостоянных условий, которые могут оказать влияние на результаты тестов. Любое отклонение от стандартов лаборатории в каждом конкретном случае должно быть отмечено в протоколе. Информация, которая должна быть доступна включает следующие пункты:
- • тип фиксатора, если отличается от нейтрального забуференного формалина
- • продолжительность фиксации, если отлична от стандартной (8-72 часа)
- • Другие воздействия, которые потенциально могут видоизменить иммунореактивность (предварительное замораживание, декальцификация)
- • Клон антитела (производитель)
- • Тип детекционной системы

Примечание O. Дополнительные исследования. Комментарий

- ИГХ определение рецепторов эстрогена и прогестерона. Научное обоснование.
- Эпителиальные клетки нормальной молочной железы имеют рецепторы эстрогенов и прогестерона и пролиферируют под их влиянием. Большинство карцином молочной железы также экспрессируют эти рецепторы (обычно 75-85% для ER) и могут стимулироваться в присутствии этих гормонов. Удаление эндогенного источника половых гормонов при оофорэктомии или блокирование гормонального эффекта фармакологическими препаратами (тамоксифен или ингибиторы ароматазы) может замедлить или прекратить рост опухоли и часто увеличивает выживаемость.

Примечание O. Дополнительные исследования. Комментарий

- Клиническое обоснование.
- Рецепторный статус (ER) определяют для выделения групп пациентов, подлежащих гормональной терапии. Он также имеет некоторое прогностическое значение. Определение рецепторов прогестерона помогает выделить небольшую группу пациентов (в большинстве наблюдений не более 5%) которые негативны к рецепторам эстрогенов, но могут отвечать на гормональную терапию. Рецепторы прогестерона также являются прогностическим фактором.

Примечание O. Дополнительные исследования. Комментарий

- **Ложно-негативные результаты**
- Ошибочное определение рецепторного статуса является самой важной проблемой этого вида тестирования, поскольку в результате ложноотрицательного ответа пациента остается без необходимой эффективной терапии. Основными причинами являются:
- • экспозиция опухоли в тепле (например, прижигание во время операции)
- • пролонгированное время перед фиксацией ("ишемическое время"); ускорят деградацию белков
- • тип фиксатора: ER деградируют в кислых фиксаторах, таких как жидкость Боуэна и В-5. Формалин должен быть забуферен и необходимо избегать снижения значений pH ниже 7.4.
- • пролонгированная фиксация в формалине: оптимальным временем фиксации является не менее 8 часов в забуференном формалине
- • декальцификация
- • неправильный метод восстановления антигенной активности (ретривел)
- • неоптимальный ретривел
- • тип антитела

А.Г. Кудайбергенова,
К.М. Пожарисский

**Стандарты Коллегии
американских патологов
по обследованию больных
раком молочной железы**

51

**РАК
МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Примечание O. Дополнительные исследования.

- Результат ИГХ определения рецепторного статуса:
 - ___ присутствуют иммунореактивные опухолевые клетки ($\geq 1\%$)
 - ___ подсчет: _____
 - ___ присутствует менее 1% иммунореактивных клеток
 - ___ иммунореактивные клетки отсутствуют
 - ___ результат не известен
 - ___ другое (описать): _____
- *производитель и клон первичного антитела: _____
- *тип фиксации (если отличен от нейтрального забуференного формалина): _____

Примечание O. Дополнительные исследования.

| Заключение по результатам ИГХ исследования ER и PR | |
|--|---|
| Варианты ответов | комментарий |
| Иммунореактивные клетки присутствуют (более 5%) | 75-85% карцином молочной железы имеют позитивный рецепторный статус. Такой статус характерен для карцином с низкой и умеренной степенью гистологической злокачественности. Количественная оценка может быть проведена разными системами: по Allred или Hscore либо учет доли окрашенных клеток (более 10%, 35-75%) и т.д. При оценке по Allred в заключении необходимо отметить каждый элемент, например, интенсивность 3 балла, доля окрашенных клеток 5 баллов. |
| Присутствует менее 1% иммунореактивных клеток | В некоторых системах подсчета этот показатель оценивается как негативное окрашивание. Ответ на терапию карциномы в данном рецепторном статусе пока неизвестен. |
| Иммунореактивные клетки отсутствуют | Приблизительно 15-20% карцином могут иметь негативный рецепторный статус. Необходимо исключить ложнонегативное окрашивание, для чего необходимо применять на аналогичном окрашивании нормальных эпителиальных клеток в качестве внутреннего позитивного контроля и перепроверить для подтверждения, если возможно, на другом кусочке этого же материала. |
| незаполнен | Ответ поступил позднее |
| Не выполнен | Исследование ER, PR не требуется, (например, т.к. положительный ответ был на биопсийном материале) |
| другие | Например, недостаточно материала опухоли или другие варианты. |

Примечание O. Дополнительные исследования. Комментарий

Оценка по Allred является комбинированной и оценивает долю и интенсивность окрашенных опухолевых клеток, затем показатели суммируются и вычисляется сумма баллов. Максимальная сумма – 8 баллов.

| Баллы, доля окрашенных клеток | % позитивных клеток | Баллы, интенсивность | Интенсивность окрашивания |
|-------------------------------|---------------------|----------------------|---------------------------|
| 0 | 0 | 0 | Отсутствует |
| 1 | <1 | 1 | Слабая |
| 2 | 1-10 | 2 | Умеренная |
| 3 | 11-33 | 3 | Высокая |
| 4 | 34-66 | | |
| 5 | 67-100 | | |

Баллы в каждой категории суммируются и вычисляется общая сумма

| Сумма = баллы доли окрашенных клеток + баллы интенсивность | интерпретация |
|--|---------------|
| 0, 1, 2 балла | негативная |
| 3, 4, 5, 6, 7, 8 Баллов | позитивная |

Примечание O. Дополнительные исследования. Комментарий

Оценка рецепторного статуса по Hscore

Hscore определяется путем умножения процента клеток на интенсивность (определяется в трех градациях), демонстрируемую в каждой отдельной группе. Затем показатели суммируются. Максимальное значение – 300 баллов.

| | % клеток | |
|----------------------------------|----------|---------|
| клетки без окрашивания | | % x 0 = |
| клетки со слабым окрашиванием | | % x 1 = |
| Клетки с умеренным окрашиванием | | % x 2 = |
| Клетки с выраженным окрашиванием | | % x 3 = |
| Всего, сумма | | |

Примечание O. Дополнительные исследования. Комментарий

Сравнение систем Allred и Hscore

| Клетки, % | интенсивность | Allred score | H score | Интерпретация |
|-----------|---------------|--------------|---------|-------------------------|
| 0 | 0 | 0/0=0 | 0 | негативная |
| <1 | 1 | 1+1=2 | 0 | Негативная |
| 1-10 | 1 | 2+1=3 | 1-10 | Очень низкая |
| <1 | 2 | 1+2=3 | 0 | Очень низкая/негативная |
| 11-33 | 1 | 3+1=4 | 11-33 | Низкая |
| 1-10 | 2 | 2+2=4 | 2-20 | Низкая |
| <1 | 3 | 1+3=4 | 0 | Низкая/негативная |
| 34-66 | 1 | 4+1=5 | 34-66 | Низкая |
| 11-33 | 2 | 3+2=5 | 22-66 | Низкая |
| 1-10 | 3 | 2+3=5 | 3-30 | Низкая |
| 67-100 | 1 | 5+1=6 | 67-100 | Промежуточная |
| 34-66 | 2 | 4+2=6 | 68-132 | Промежуточная |
| 11-33 | 3 | 3+3=6 | 33-99 | Промежуточная |
| 67-100 | 2 | 5+2=7 | 134-200 | Высокая |
| 34-66 | 3 | 4+3=7 | 102-198 | Высокая |
| 67-100 | 3 | 5+3=8 | 201-300 | Высокая |

Примечание O. Дополнительные исследования. Комментарий

- ИГХ определение *HER2/neu*
- **Научное обоснование:**
 - Существует часть карцином молочной железы (приблизительно 15-30%) с гиперэкспрессией рецепторов эпидермального фактора роста *HER2/neu*. Механизм такой гиперэкспрессии в большинстве случаев заключается в амплификации гена, что приводит к нарастанию количества белка. Оценка количества копий гена, количества mRNA и протеина в целом имеют сходные результаты. В небольшой части карцином (около 5%) имеется гиперэкспрессия протеина, которая происходит по другим механизмам. Гиперэкспрессия *HER2/neu* является как прогностическим, так и предсказательным фактором.
- **Клиническое обоснование:**
 - Присутствие белка *HER2/neu* исследуется для определения чувствительности опухоли к терапии против данного протеина (например, для назначения trastuzumab или lapatinib) и для определения группы пациентов для проведения адьювантной антрациклиновой терапии

А.Г. Кудайбергенова,
К.М. Пожарисский

Стандарты Коллегии американских патологов по обследованию больных раком молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



Примечание О. Дополнительные исследования. Комментарий

- **Контроль качества.**
- Факторы, затрудняющие определение HER2 при ИГХ исследовании изучены не так подробно, как это уже сделано при изучении ER и PR. В опубликованных руководствах рекомендуется время фиксации 6-48 часов и 10% забуференный формалин в качестве фиксатора.
- В опубликованных руководствах утверждается, что результаты ИГХ и FISH исследований согласуются в 95% случаев (т.е. случай, оцененный по ИГХ как 3+ с вероятностью в 95% будет иметь амплификацию на генном уровне, а оцененный как 0 или 1+ с такой же вероятностью будет не амплифицирован. В любом случае, если проводится определение как ИГХ, так и FISH на одном материале, результаты должны быть скоррелированы. Если имеется несовпадение оценок, в подавляющем большинстве случаев это свидетельствует о том, что один из проведенных тестов некорректен. Однако, в небольшом количестве случаев имеется гиперэкспрессия белка без амплификации и амплификация без гиперэкспрессии белка либо выраженная внутриопухолевая гетерогенность.

Примечание О. Дополнительные исследования. Комментарий

- **Наиболее частые причины ложно-положительного окрашивания HER2/neu:**
 - Выявленное окрашивание эпителиальных клеток нормальных протоков и долек является ложноположительным окрашиванием. Исследование должно быть скорректировано и необходимо добиться полного отсутствия окрашивания в нормальных эпителиальных клетках.
 - Окрашивание цитоплазмы может затруднить оценку характера и интенсивности мембранного окрашивания. В таких случаях показано проведение FISH исследования.
 - Высокодифференцированные и умеренно дифференцированные дольковые карциномы редко бывают положительными с HER2 (менее 5%). Однако, в некоторых случаях может наблюдаться краевое окрашивание в индивидуальных опухолевых клетках, которое трудно интерпретировать. В таких случаях показано проведение FISH исследования.
 - Иногда протоковая карцинома in situ имеет более выраженное окрашивание, чем прилежащая инвазивная карцинома. Оценку HER2 статуса следует проводить только по инвазивному компоненту.

Примечание О. Дополнительные исследования. Комментарий

- **Наиболее частые причины ложно-отрицательного окрашивания HER2/neu:**
 - Неудовлетворительная иммунореактивность может являться результатом технических проблем при приведении ИГХ исследования. Для гарантии качества тестов необходимо использовать соответствующие (положительные и негативные) контроли.
 - В некоторых карциномах имеется выраженная гетерогенная экспрессия, поэтому при возможности необходимо перепроверять негативный результат окрашивания, полученный при исследовании маленького кусочка, например, игольного биоптата на большом материале, например, операционном

Примечание О. Дополнительные исследования. Комментарий

- **Reporting Guidelines.**
- **Рекомендации для написания заключения.**
- Экспертами разработана схема определения результатов HER2/neu по ИГХ. Здесь следует отметить, что данный протокол датирован октябрём 2009 года, когда действовали рекомендации ASCO 2007 года, в 2013 году эти рекомендации были пересмотрены, поэтому в данном разделе предлагаются обновленные рекомендации 2013 года.

Примечание О. Дополнительные исследования. Комментарий

- Her2 тест должен интерпретироваться как **положительный** при ИГХ окрашивании на 3+, что определяется как полное интенсивное окрашивание целиком всей мембраны опухолевых клеток более 10% опухолевых клеток.
- Her2 тест должен интерпретироваться как **неопределенный** при ИГХ окрашивании на 2+, что определяется как окрашивание всей мембраны опухолевых клеток, которое может быть неполным, слабым или умеренным по интенсивности и такой тип окрашивания отмечается в более чем 10% опухолевых клеток, либо окрашивание интенсивное и полное, но менее 10% опухолевых клеток
- Her2 тест должен интерпретироваться как **негативный** при ИГХ окрашивании на 1+, что определяется как неполное мембранное окрашивание, слабое или едва заметное, отмечается в более 10% опухолевых клеток
- ИГХ окрашивании на 0, что определяется как полное отсутствие мембранного окрашивания, либо как неполное или едва заметное окрашивание менее 10% опухолевых клеток.

Примечание О. Дополнительные исследования.

- Результат определения экспрессии HER2 :
 - ___ негативный (подсчет 0)
 - ___ негативный (подсчет 1+)
 - ___ неопределенный (подсчет 2+)
 - ___ положительный (подсчет 3+)
 - ___ другое
 - описание: _____
 - ___ результат неизвестен
 - *производитель и клон первичного антитела: _____

А.Г. Кудайбергенова,
К.М. Пожарисский

**Стандарты Коллегии
американских патологов
по обследованию больных
раком молочной железы**

**РАК
МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



Примечание О. Дополнительные исследования. Комментарий

- *Определение амплификации гена HER2/neu методом флуоресцентной гибридизации in situ*
- *Научное обоснование:*
 - Амплификация на геном уровне коррелирует с гиперэкспрессией на белковом уровне в 95% случаев рака молочной железы.
- *Клиническое обоснование:*
 - Карциномы с генной амплификацией наиболее вероятно будут отвечать на специфическую терапию против HER2/neu.

Примечание О. Дополнительные исследования. Комментарий

- Флуоресцентная гибридизация *HER2/neu* позволяет определить количество копий гена. Некоторые исследователи отмечают количество копий гена. В большинстве карцином амплификация гена происходит без дубликации 17 хромосомы, поэтому соотношение количества копий гена к количеству копий центромеры 17 хромосомы можно использовать для определения наличия амплификации гена HER2/ determine the number of gene copies present. Обнаружение высокой гиперэкспрессии белка без генной амплификации либо полисомии является редким событием.

Примечание О. Дополнительные исследования. Комментарий

- Неудачный результат FISH может быть обусловлен следующими причинами:
 - Пролонгированная фиксация в формалине (>1 недели);
 - фиксация в неформалиновых фиксаторах;
 - процедура фиксации, требующая включения кислот, например, декальцинации может привести к деградации ДНК.

Примечание О. Дополнительные исследования.

- Результат FISH HER2:
 - ___ не амплифицирован (количество копий гена HER2 <4.0 или соотношение <1.8)
 - ___ неопределенный/промежуточный (количество копий гена HER2 4.0 - 6.0 или соотношение 1.8 - 2.2)
 - ___ амплифицирован (количество копий гена HER2 >6.0 или соотношение >2.2)
- *среднее число копий гена HER2 в клетке: ___
- *среднее число хромосом 17 в клетке: ___
- *соотношение: ___
- ___ результат не известен
- ___ другое (описать): _____
- * название теста: _____
-

Примечание О. Дополнительные исследования. Комментарий

- Наиболее важные вопросы, требующие внимания при оценке FISH
 - идентификация инвазивной карциномы. Морфолог должен определить поля зрения, в которых имеется инвазивная карцинома на H&E препарате и оценивать FISH на соответствующих участках.
 - определение ассоциированной протоковой карциномы in situ: в некоторых случаях в карциноме in situ амплификация определяется, в то время как в инвазивном компоненте амплификации может и не быть. Оценку FISH следует проводить строго в инвазивных участках.
 - Некоторые опухоли имеют невысокий уровень экспрессии HER2 как на геном, так и на белковом уровне, что проявляется в виде неопределенной экспрессии HER2 и неопределенным статусом HER2 FISH. В таких случаях необходимо переделать исследования, чтобы исключить возможные технические ошибки, но в большинстве случаев результат так и остается неопределенным.

Примечание Р. Клиническая информация.

- в направлении на морфологическое исследование должна быть представлена следующая клиническая информация:

Клиническая информация о пациенте

- Наследственная форма рака молочной железы или яичников и/или мутация BRCA1/BRCA2
- Предшествовавшая операция на молочной железе, включая имплантацию
- Предшествовавшая диагностированная опухоль (тип, локализация, дата диагностики)
- Предшествовавшая терапия
- Системные заболевания

А.Г. Кудайбергенова,
К.М. Пожарисский

**Стандарты Коллегии
американских патологов
по обследованию больных
раком молочной железы**

**РАК
МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



Примечание Р. Клиническая информация.

Клиническая информация о материале

хирургическая операция в данном случае была выполнена на основании:

- Обнаружения пальпируемой опухоли
- Обнаружения повреждений соска
- Радиографических находок:
 - обнаружение опухоли
 - обнаружение микрокальцификатов
 - маммографические уплотнения
 - первичная игольная биопсия
 - МРТ-определяемая опухоль

Благодарю за внимание!

А.Г. Кудайбергенова,
К.М. Пожарисский

**Стандарты Коллегии
американских патологов
по обследованию больных
раком молочной железы**

**РАК
МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Скрининг рака молочной железы в Западной Сибири

презентация



Н. А. Захарова



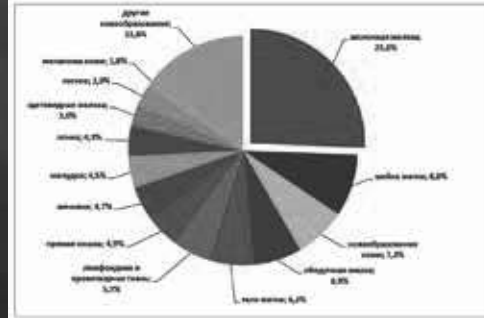

СКРИНИНГ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАПАДНОЙ СИБИРИ

Захарова Н.А.
ГБОУ ВПО Ханты-Мансийская государственная медицинская академия

Ханты-Мансийский Автономный округ – Югра (площадь - 534,8 км² население составляет около 1,5 млн человек) расположен в 2040 км от Москвы. В структуре округа 22 муниципальных образования. Характерна низкая плотность населения – 2,7 человек на км², населенные пункты удалены друг от друга, 90% населения проживает в городской местности, 10% - в сельской.

Структура заболеваемости ЗНО среди женщин в ХМАО-Югре.



| Вид рака | Процент |
|--|---------|
| Рак молочной железы | 21,8% |
| Другие злокачественные новообразования | 11,8% |
| Рак легкого | 6,8% |
| Рак желудка | 6,8% |
| Рак шейки матки | 6,8% |
| Рак поджелудочной железы | 6,8% |
| Рак мочевого пузыря | 6,8% |
| Рак простаты | 6,8% |
| Рак толстой кишки | 6,8% |
| Рак предстательной железы | 6,8% |
| Рак мочевого пузыря | 6,8% |
| Рак поджелудочной железы | 6,8% |
| Рак желудка | 6,8% |
| Рак легкого | 6,8% |
| Другие злокачественные новообразования | 6,8% |

Скрининг – это профилактическое обследование здоровых групп населения с целью выявления заболевания на ранней стадии.



- Заболевание, диагностированное и леченное на ранних стадиях, характеризуется хорошим прогнозом и высокими показателями безрецидивной и общей выживаемости.
- Доказано, что скрининг способствует снижению смертности от рака молочной железы

Влияние маммографического скрининга на смертность от рака молочной железы.

Table 1. Estimation of mortality reduction associated with mammographic screening or total action to screening from four major reviews.

| Review | Based cancer mortality reduction (%) | Intervention | Source of absolute mortality rate | Screening period, age (years) | Follow-up period, age (years) | RR | Ref. |
|-------------------------|--------------------------------------|--------------|--|-----------------------------------|------------------------------------|---------|------|
| UK Independent Review | 20 | Biennial | National rates, UK | 25 years 50-69 | 25 years 50-79 | 100 | 17 |
| Norfolk Cochrane Review | 15 | Triennial | Triennial screened by age 40-49 years | 10 years, starting ages 40-74 | 15, starting ages 40-74 | 100 | 18 |
| USPSTF ages 50-69 years | 15 | Biennial | Trials in review | Average 7, beginning at age 50-59 | Average 14, beginning at age 50-69 | 100 | 19 |
| USPSTF ages 50-69 years | 10 | Biennial | Trials in review | Average 7, beginning at age 50-59 | Average 14, beginning at age 50-69 | 100 | 19 |
| USPSTF ages 50-69 years | 10 | Biennial | Trials in review | Average 7, beginning at age 50-69 | Average 14, beginning at age 50-69 | 100 | 19 |
| EUROSCREEN | 30-40 | Screening | National rates, UK, Nordic countries and Italy, ages 50-79 years | 20 years, ages 50-69 | 30 years, ages 50-79 | 111-160 | 14 |

Stephen W. Duffy, Tony Hsu-Hsi Chen, Robert A Smith, Amy Ming-Fang Yen & Leazio Tabar. *Real and artificial controversies in breast cancer screening*. Breast Cancer Management November 2013; Vol. 2, No. 6, Pages 519-528, DOI 10.2217/bmt.13.53 [doi:10.2217/bmt.13.53]

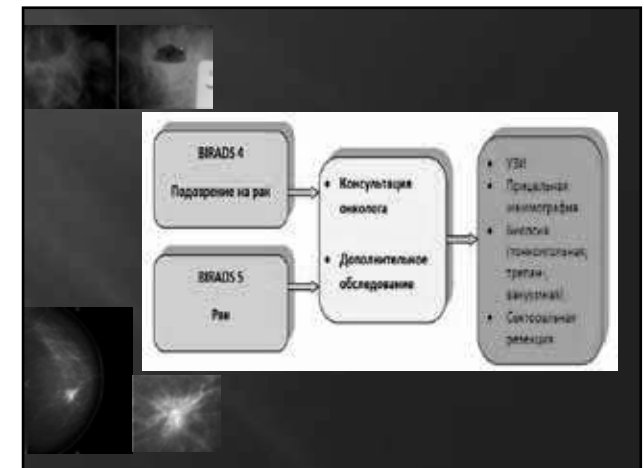
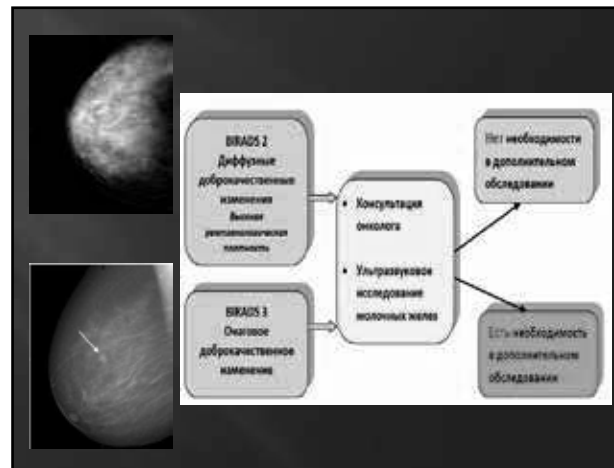
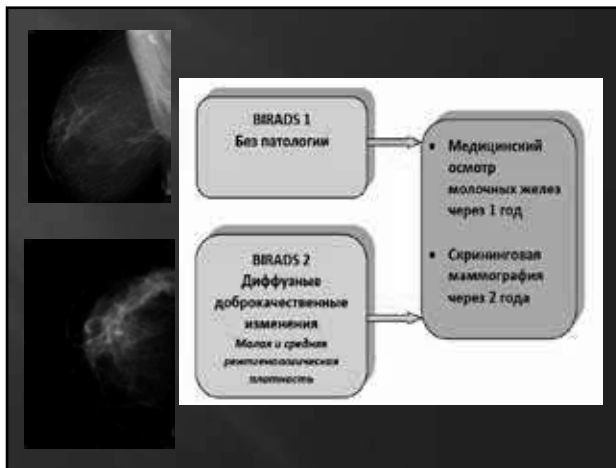
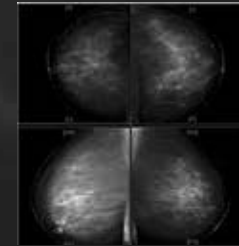
- В 2006 г. разработана и предложена к реализации Департаменту здравоохранения ХМАО скрининговая программа по ранней диагностике рака молочной железы.
- Утверждена для обязательного внедрения во всех 22 муниципальных образованиях округа приказом №59 от 07.02.2007 г.



Стратегия маммографического скрининга

- Целевое население – женщины в возрасте 40 лет и старше.
- Межскрининговый интервал – 2 года.
- Метод обследования – маммография, по 2 проекции каждой молочной железы.
- Заключение по маммограммам дается одним врачом-рентгенологом.

Алгоритм маммографического скрининга

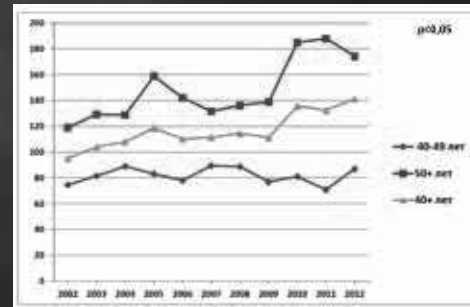


Основные показатели

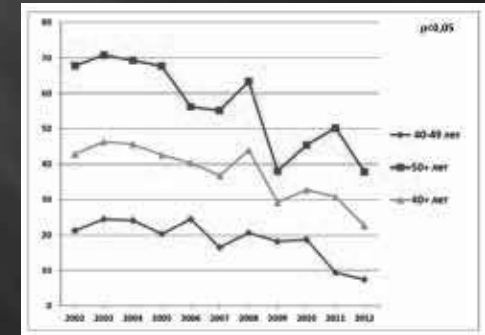
- охват скринингом целевой группы населения;
- выявляемость больных раком молочной железы при скрининге:
 - в целом (на 1000 обследованных),
 - на ранних стадиях;
- чувствительность скринингового теста;
- доля повторных вызовов для дополнительного обследования после скрининга.

Результаты (1)

Заболеваемость раком молочной (на 100000 женского населения старше 40 лет) в Югре. 2002-2012 гг



Смертность от рака молочной железы (на 100000 женского населения старше 40 лет) в Югре. 2002-2012 гг.

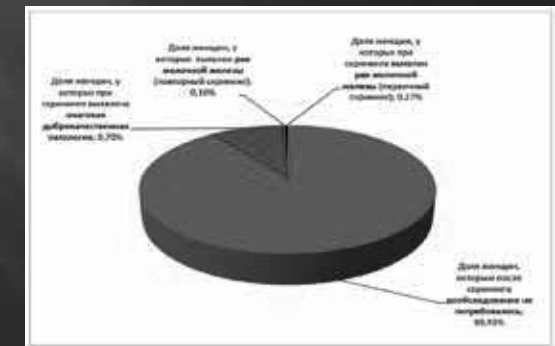


Результаты (2)

- Всего в рамках маммографического скрининга в Ханты-Мансийском автономном округе – в период 2007-2012 гг. было обследовано 249106 женщин, из них 218190 – в первом раунде.
- 2013 год (предположительно) – обследовано около 50 тысяч женщин целевой группы
- Охват скрининговой маммографией целевого населения на за раунд (интервал в 2 года) составляет в среднем 30 – 32%

- Показатель выявляемости рака молочной железы – 2,7 на 1000 обследованных (624 женщины с РМЖ).
- Чувствительность маммографии при скрининге – 80 %.
- Доля повторных вызовов для дополнительного обследования – 9,7 %.

Результаты скрининговой маммографии. 2007-2012 гг.



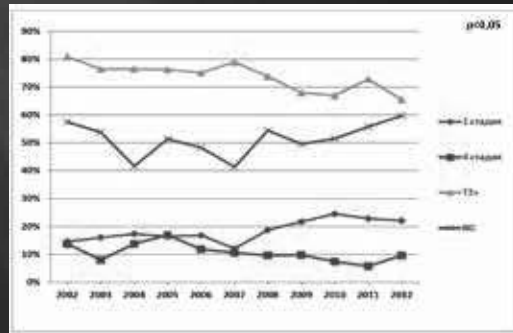
Н.А. Захарова
Скрининг рака молочной железы в Западной Сибири

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
 БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



Распределение больных со злокачественным новообразованием молочной железы в возрасте старше 50 лет, выявленных в ХМАО в период 2002-2012 гг.



Улучшение ранней диагностики рака молочной железы, как результат реализации маммографического скрининга в ХМАО – Югре позволило спрогнозировать снижение смертности от рака молочной железы среди женщин в возрасте старше 40 лет к 2015 году на 15-20%.



Задачи на будущее (1):

- ▣ Увеличение охвата маммографическим скринингом женского населения в возрасте 40+
- ▣ Постоянная пропаганда маммографического скрининга среди женщин (приглашения на обследование, информационные брошюры типа «вопрос-ответ», постеры для женских смотровых кабинетов)



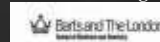
Задачи на будущее (2):

- ▣ Повторные образовательные курсы для сотрудников женских смотровых кабинетов, ФАПов
- ▣ Решение вопроса о возможности прочтения R-снимков двумя рентгенологами, либо использование CAD.

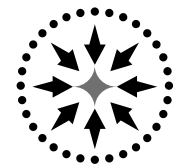


Благодарность:

- ▣ Департаменту здравоохранения ХМАО – Югры
- ▣ Ханты-Мансийской государственной медицинской академии
- ▣ Окружному Канцер-регистру ХМАО-Югры
- ▣ ESMO Fellowship for Translational Research for Eastern Europe funded by Susan G Komen For The Cure (2009-2010)
- ▣ Проф. Стивен Даффи, Cancer Research UK, Centre for Epidemiology, Mathematics and Statistics, Wolfson Institute of Preventive Medicine, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, United Kingdom



Спасибо за внимание!



Трудности в выявлении и оценке уровня пролиферации, эстрогеновых и прогестероновых рецепторов

презентация

А.А. Должиков
С.В. Петров

ТРУДНОСТИ В ВЫЯВЛЕНИИ И ОЦЕНКЕ УРОВНЯ ПРОЛИФЕРАЦИИ, ЭСТРОГЕНОВЫХ И ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Петров С.В.

Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Татарстана, Казань
лаборатория иммуногистохимической диагностики опухолей
Казанский государственный медицинский университет

Должиков А.А.

Областное патологоанатомическое бюро, Белгород
отделение онкоморфологии, иммуногистохимическая лаборатория
Белгородский государственный национальный исследовательский университет

История вопроса: трудность подсчета
• Проблема подсчета: зависимость от вида материала
• Проблема подсчета: зависимость от вида материала

РОЛЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНДЕКСА KI-67

- Разграничитель (линия отсечки, cut-off) и классификационный критерий люминальных типов А и В
- Один из критериев определения схемы терапии
- Прогностический маркер в предоперационном периоде (трепан-биопсии) и маркер ответа на неoadъювантную терапию
- Сортировочный критерий при молекулярно-генетических исследованиях

ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ИНДЕКСА KI-67

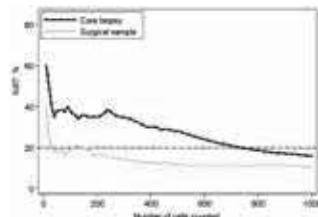
- Адекватность ИГХ исследования
- Корректность метода подсчета (объективность, стандартность, воспроизводимость), особенно при гетерогенности опухоли
- Выбор разграничительного уровня между люминальными типами, значимого для прогноза и максимально соответствующего молекулярно-генетическому профилю опухоли

An international Ki67 reproducibility study

- 8 лабораторий, 100 1 мм TMA, 1 окраска в центральной лаборатории, 1 в участвующей;
- Высокая внутривлабораторная воспроизводимость, только средняя межлабораторная;
- Факторы межлабораторных расхождений: оцениваемые области опухолей, метод подсчета, субъективность оценки позитивной реакции;
- Формализованные методы давали более стабильные результаты, чем визуальный подсчет;
- Необходимость стандартизации методики подсчета

Interobserver concordance of Ki67 labeling index in breast cancer: Japan Breast Cancer Research Group Ki67BI Study

- Сравнение различных методов подсчета: визуальный в баллах, подсчет на 1000 клеток, **одинаковые области** по фотографиям (6 патологов)
- Большая точность и конкордантность метода подсчета и использования стандартных участков опухоли
- Критическое значение выбора оцениваемых участков опухоли



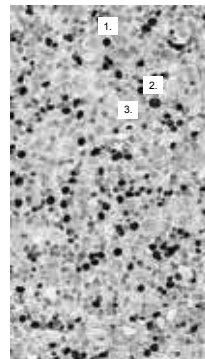
Индекс Ki-67 в трепан-биопсиях выше, чем в операционном материале, при подсчете на 1000 клеток этого отличия нет

Отличия между подсчетом на 200 и 800 клеток – 5,3% в трепан-биопсиях и 3,2% в операционном материале – эффект «разведения»; подсчет на 1000 клеток избыточен и даже вреден

Первичный подсчет на 100 клеток, при достаточном отклонении от значения cut-off подсчет закончен; если нет, то следующие 10 клеток и т.д. до 400.

Подсчитано 400 клеток, отклонения от значения cut-off в модели нет – случай неклассифицируемый.

Зависимость от вида материала. Сколько клеток считать?

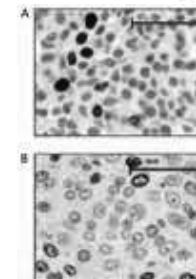


ТИПЫ РЕАКЦИЙ НА KI-67

1. **НУКЛЕОЛЯРНЫЙ, ПЕРИНУКЛЕОЛЯРНЫЙ – G1**
2. **НУКЛЕОПЛАЗМЕННЫЙ - S/G2**
3. **ПЕРИХРОМОСОМНЫЙ - M**

Какие клетки считать?
Считать totally или по фракциям?

Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group



Дефект поздней фиксации.

Не влияет на визуальную оценку, но может повлиять на компьютерный анализ изображений

Чаще при использовании клона SP6

А.А. Должиков
С.В. Петров

Трудности в выявлении и оценке уровня пролиферации, эстрогеновых и прогестероновых рецепторов

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group
 Matti Saikku, Susan G. Hunsberger, Roger A. Fisher, Anne Barlow, R. Charles Coombes, Jack Costantino, Matthew Ellis, W. Lynn Barlow, Judith E. Pugh, Tracy Clark, Lisa McMillan, Susan Finn, Francesca Pasanisi, Diana Slamon, Michael Pegram, Anne Barlow, Christine Barlow, Jay C. Hwang, Suzanne Thaler, Jo Anne Sparano, Robert C. Mook, et al.

Преаналитический этап

Аналитический этап

- Использование позитивных и негативных контролей
- Использование IHC2
- Рекомендуемое антитело MIB1

Интерпретация и подсчет

- Не менее 3-х полей зрения (x40) для оценки общей картины окрашивания
- Для прогноза необходимо оценивать инвазивный край опухоли
- Для оценки фармакодинамики по сравнению трепан-биопсий и операционного материала опухоль в операционном материале должна быть оценена полностью
- Результаты подсчета в «горячих точках» должны быть включены в общий подсчет
- Оценка только ядерного окрашивания. Интенсивность значения не имеет.
- Подсчет должен включать не менее 500 опухолевых клеток (лучше не менее 1000) если протоколом не установлены ясные показания к подсчету меньшего количества клеток
- Анализ изображений для оценки Ki67 требует доказательства применимости в клинической практике

Обработка данных

.....

Валидизация значений cut-off (нет определенного указания на %)

New Insight into Ki67 Expression at the Invasive Front in Breast Cancer
 Feng Geng*, Yiqin Wang, Guo Liu, Jing Zhang, Zhongyi Wang

2 типа распределения реакции на Ki67

- краевой (A, B)
- диффузный (C, D)

Ассоциация краевого типа с худшим прогнозом, большей частотой метастазирования в кости, печень

↓

Экспрессия в области фронта инвазии, вероятность эпителиально-мезенхимальной трансформации (!?)

ФОСФОГИСТОН Н-3:
 компонент октамера нуклеосом, иммуногистохимически выявляется в фосфорилированной форме при спирализации хромосом; не выявляется в апоптотических ядрах

Дополнительные/альтернативные (?) маркеры
 Корреляция с Ki67

<http://kineziolog.bodhy.ru>

ТИПЫ РЕАКЦИИ НА ФОСФОГИСТОН Н-3

«Нуклеосомный» Гомогенный/хромосомный

Phosphohistone H3 labelling for histoprognostic grading of breast adenocarcinomas and computer-assisted determination of mitotic index
 C Rowland, A Jovry, C Colaninno, K Balk-Nguyen, A Maron, D Lacroix, JF Meixier, C L Laboulaye

Клетки с ядерной реакцией на РНН3 и цитоплазматической реакцией на циклин В1 – поздний G2 период

Клетки с мелкозернистой, преимущественно подмембранной ядерной реакцией на РНН3 – более ранние периоды интерфазы

Клетки с ядерной коэкспрессией РНН3 и циклина В1 – профаза

ОТНОШЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ Ki-67 и ФОСФОГИСТОНА Н-3
 Люминальный тип А (n=30; TMA)

РНН3/Ki67 = 8,3 – 11,6%
1:9 – 1:12

А.А. Должиков
 С.В. Петров

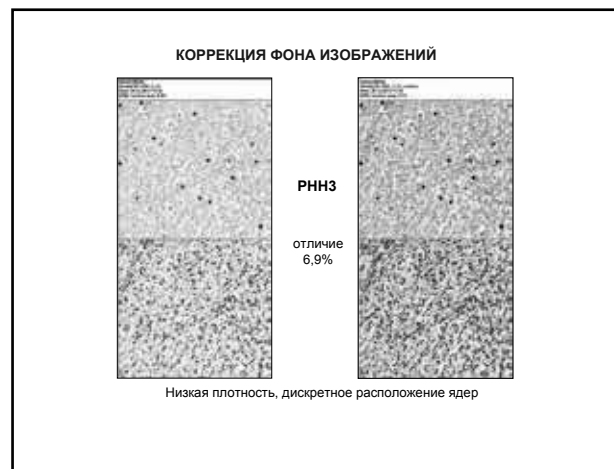
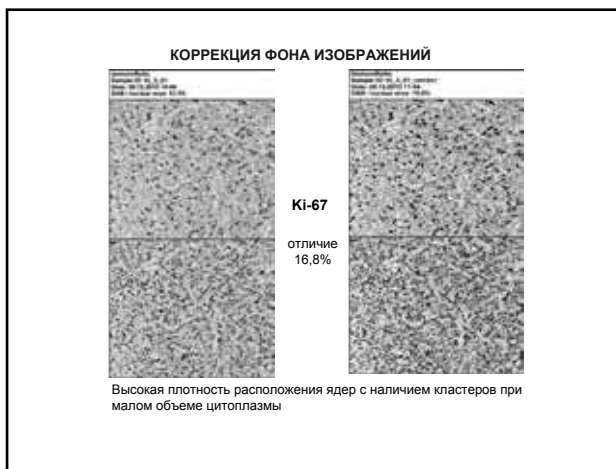
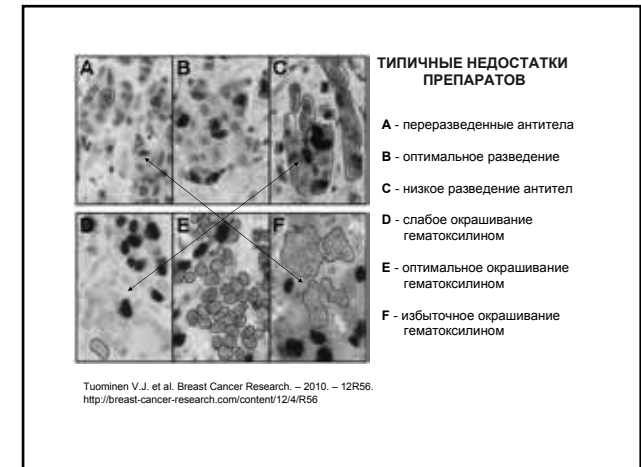
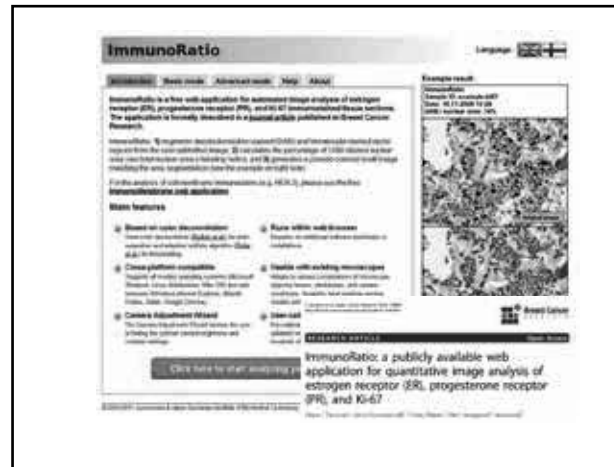
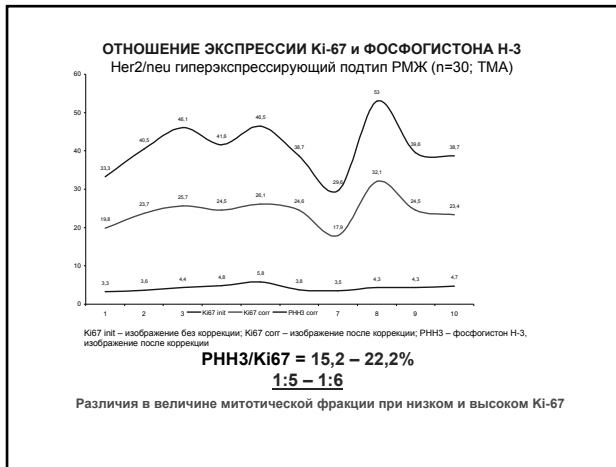
Трудности в выявлении и оценке уровня пролиферации, эстрогеновых и прогестероновых рецепторов

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
 ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ



А.А. Должиков
С.В. Петров

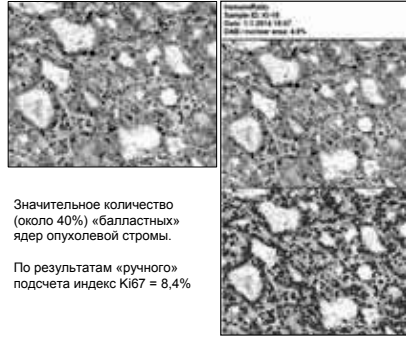
Трудности в выявлении и оценке уровня пролиферации, эстрогеновых и прогестероновых рецепторов

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

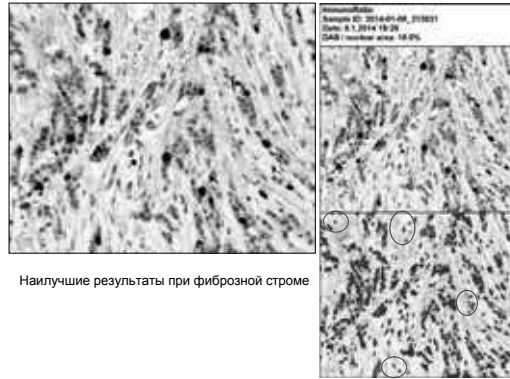
22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ВЛИЯНИЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ НА ТОЧНОСТЬ АНАЛИЗА



Значительное количество (около 40%) «балластных» ядер опухолевой стромы.
По результатам «ручного» подсчета индекс Ki67 = 8,4%



Наилучшие результаты при фиброзной строме

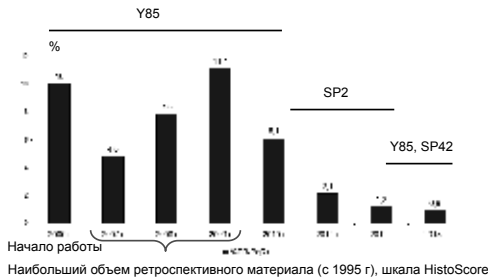
ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНОВ И ПРОГЕСТЕРОНА



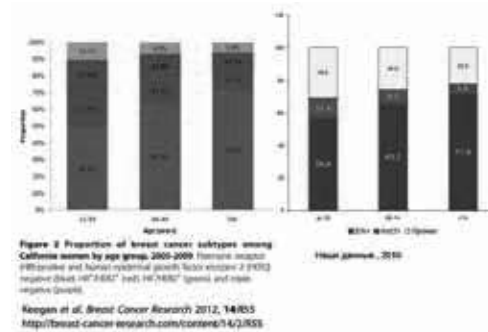
Summary of ASCO/CAP ER and PgR Guidelines Recommendations

Оптимальный алгоритм
Рекомендации:
 • Результат положительный при выявлении $\geq 1\%$ иммунореактивных клеток
 • Результат отрицательный при выявлении $< 1\%$ положительных клеток и негативных структурах внутреннего контроля
 • Неинтерпретируемый результат при негативной реакции в опухолевых клетках и полном отсутствии реакции в структурах внутреннего контроля
Оптимальные условия
Рекомендации:
 Предпочтительны множественные толстоигольные биопсии при репрезентативной морфологической картине (тип и градация)
Комментарии:
 Должно быть проведено ретестирование, если имеется значимая вариабельность ежедневных результатов. Большая часть материала артефицирована, нет реакции в контрольных структурах, материал подвергся кислотной декальцинации, при **status ER - PgR+**, длительный период до обработки материала, время фиксации < 6 или > 72 часов и/или результат отрицательный при отсутствии элементов внутреннего контроля.
 Анализ изображений является желательным/подходящим методом определения % иммунореактивных клеток

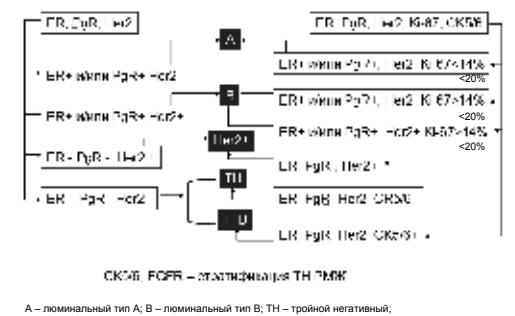
ЧАСТОТА ИММУНОФЕНОТИПА ER - PgR +
(данные ИГХ лаборатории ОГКУЗ «БПАБ»; n=4496)



ИММУНОФЕНОТИП РМЖ И ВОЗРАСТ



ПРИНЦИПЫ ИГХ-КЛАССИФИКАЦИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ТИПОВ РМЖ



А.А. Должиков
С.В. Петров

Трудности в выявлении и оценке уровня пролиферации, эстрогеновых и прогестероновых рецепторов

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

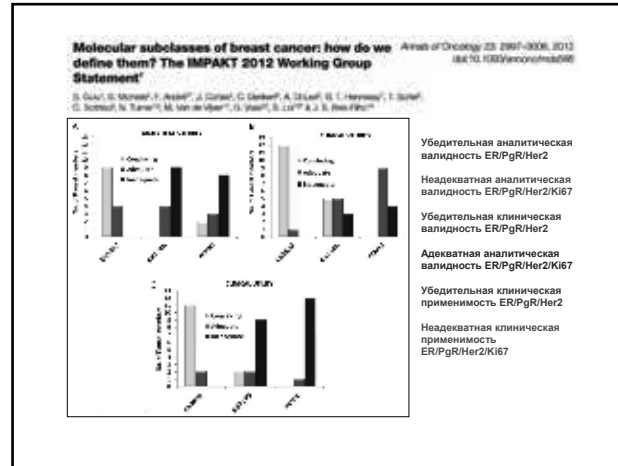


ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ТИПОВ РМЖ

| Группы РМЖ | ER | PR | HER2 | Ki-67 |
|-----------------------------|-----|-----|------|-------|
| ER+, PR+, HER2-, Ki-67 low | 70% | 70% | 10% | 10% |
| ER+, PR+, HER2+, Ki-67 low | 10% | 10% | 10% | 10% |
| ER+, PR+, HER2+, Ki-67 high | 10% | 10% | 10% | 30% |
| ER+, PR-, HER2-, Ki-67 low | 10% | 10% | 10% | 10% |
| ER+, PR-, HER2+, Ki-67 low | 10% | 10% | 10% | 10% |
| ER+, PR-, HER2+, Ki-67 high | 10% | 10% | 10% | 30% |
| ER-, PR+, HER2-, Ki-67 low | 10% | 10% | 10% | 10% |
| ER-, PR+, HER2+, Ki-67 low | 10% | 10% | 10% | 10% |
| ER-, PR+, HER2+, Ki-67 high | 10% | 10% | 10% | 30% |
| ER-, PR-, HER2-, Ki-67 low | 10% | 10% | 10% | 10% |
| ER-, PR-, HER2+, Ki-67 low | 10% | 10% | 10% | 10% |
| ER-, PR-, HER2+, Ki-67 high | 10% | 10% | 10% | 30% |

70%



Достаточно 1% позитивных клеток для заключения о рецептор-позитивном статусе
Не слишком ли простой способ оценки?

Уровень экспрессии PgR при люминальном типе А как прогностический критерий
Более 20% позитивных клеток определяют большую эффективность эндокринотерапии

20% соответствуют 4 баллам при минимальной интенсивности по шкале Allred

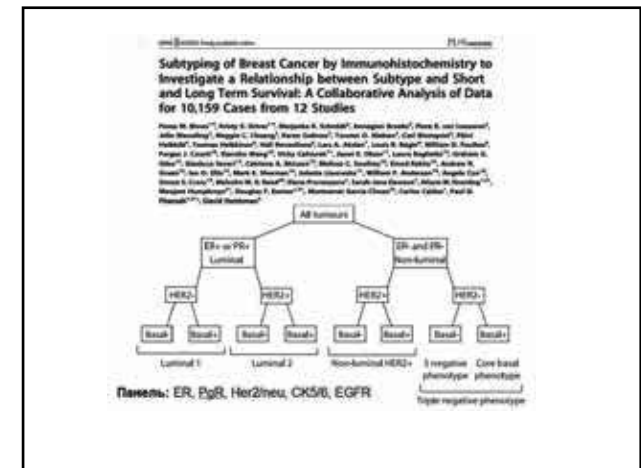
Global Breast Cancer Conference 2013

577 пациенток
Первичный подсчет вручную, используя AdobePhotoshop
Повторный подсчет с использованием ImmunoRatio
Средний индекс Ki-67 при мануальном подсчете 24,4%, при использовании ImmunoRatio – 20,3%
При уровне cut-off 20% совпадение между мануальным подсчетом и компьютерным анализом 0,881 (!)
Значения индекса Ki-67 при cut-off имели прогностическую значимость только в группах рецептор+ карцином молочной железы

589 пациенток (средний период наблюдения 76 мес.)
Подсчет индекса Ki-67 вручную (используя AdobePhotoshop)
Проанализированы результаты при значениях cut-off 10%, 14%, 20%
Корреляция двух методов подсчета при 10% - 0,54; 14% - 0,447; 20% - 0,716
10% cut-off не имеет прогностической значимости
Прогностическое значение 20% cut-off при рецептор+ карциномах

Критерий разграничения (cut-off)?

- НАПИСАНИЕ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОБ ЭКСПРЕССИИ Ki-67 АДЕКВАТНОГО ЗАПРОСАМ КЛИНИЦИСТА**
1. Указание на больше 14% (20%) или меньше 14% (20%) с последующей расшифровкой подтипа, беря ответственность за ошибку в оценке cut-off на себя?
 2. Более точный подсчет % и указание конкретного показателя и особенностей распределения реакции, с последующей расшифровкой подтипа или без нее, перекаладывая интерпретационную ответственность на клинициста?



А.А. Должиков
С.В. Петров

Трудности в выявлении и оценке уровня пролиферации, эстрогеновых и прогестероновых рецепторов

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

РЕЗУЛЬТАТЫ 12 ИССЛЕДОВАНИЙ (по: Minkin | www.oncolink.com) И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

| Исследование | Полож. | Рез. | Целевая группа | Сроки | Результаты |
|------------------|--------|------|----------------|-------|------------|
| ARROW (NCT01471) | 87 | 9 | 7 | 1 | 9 |
| ARROW (NCT01471) | 77 | 6 | 7 | 2 | 3 |
| ARROW (NCT01471) | 79 | 14 | 8 | 1 | 0 |
| ARROW (NCT01471) | 77 | 9 | 7 | 10 | 1 |
| ARROW (NCT01471) | 80 | 9 | 2 | 2 | 11 |
| ARROW (NCT01471) | 12 | 0 | 8 | 10 | 4 |
| ARROW (NCT01471) | 7 | 0 | 5 | 13 | 7 |
| ARROW (NCT01471) | 89 | 3 | 7 | 14 | 7 |
| ARROW (NCT01471) | 77 | 8 | 4 | 1 | 5 |
| ARROW (NCT01471) | 88 | 1 | 4 | 7 | 5 |
| ARROW (NCT01471) | 49 | 18 | 17 | 4 | 27 |
| ARROW (NCT01471) | 18 | 4 | 0 | 10 | 2 |
| Среднее | 71 | 6 | 6 | 2 | 7 |
| Среднее | 10 100 | | | | |
| Среднее | 70 | 6 | 6 | 0 | 6 |

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

А.А. Должиков
С.В. Петров

**Трудности в выявлении
и оценке уровня пролиферации,
эстрогеновых и прогестероновых
рецепторов**

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**

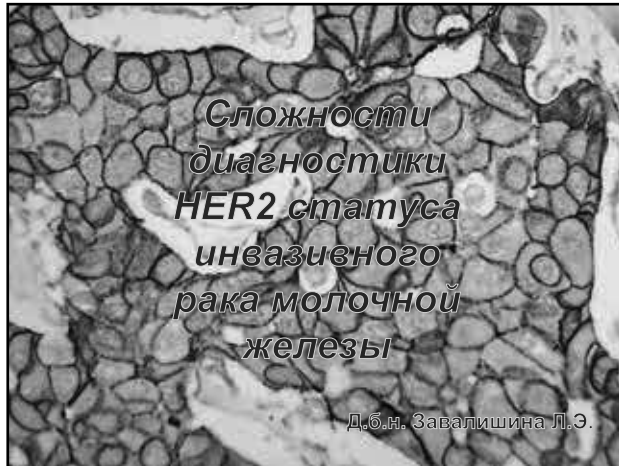


ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Сложности диагностики HER2 статуса инвазивного рака молочной железы

презентация

Л. Э. Завалишина



Критерии ASCO/CAP

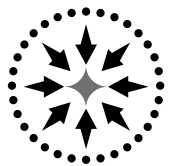
Положительный результат - наличие выраженного окрашивания полной мембраны более чем 10% клеток инвазивной опухоли, (IHC 3+) при проведении иммуногистохимии и/или наличии амплификации гена HER2 по результатам FISH исследования.

Критерии ASCO/CAP

Неопределенный результат (IHC 2+) - неполное выраженное окрашивание мембран или слабое по интенсивности, но равномерное мембранное окрашивание 10% клеток.

Критерии ASCO/CAP

Отрицательный результат (IHC 0 или 1+) - отсутствие окрашивания или слабое неполное мембранное окрашивание в любом количестве клеток опухоли. При анализе ISH отрицательным результатом считается соотношение HER2/CEP17 менее 1.8 или при среднем количестве копий гена HER2 менее 4 сигналов на ядро.



Требования для проведения оптимального IHC-анализа.

Время фиксации образцов должно составлять не менее 6 часов и не более 48 часов. Оптимально – 24 часа.

Тест считается некорректным и должен быть повторен или направлен на FISH-исследование если:

- Контроли окрашены не должным образом
- Артифициальное окрашивание наблюдается в большей части образца
- Выраженное мембранное окрашивание наблюдается в клетках нормальных протоков молочной железы (служат внутренним контролем)

Интерпретация окрашивания должна производиться согласно рекомендациям:

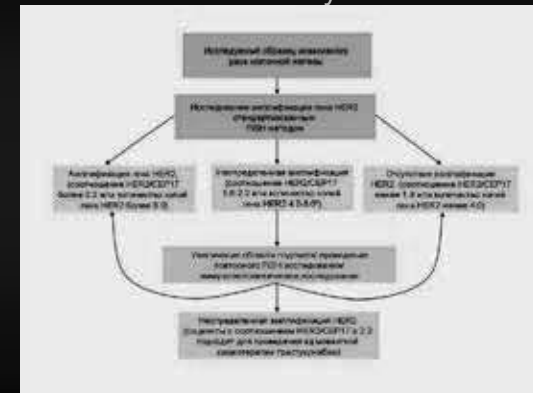
- Положительным окрашиванием на HER2 считается гомогенное интенсивное окрашивание полной мембраны (по типу мелкой проволочной сетки) более чем 10% опухолевых клеток;

Образец должен быть направлен на FISH исследование при получении неопределенного результата

Критерии непригодности образцов для постановки реакции или интерпретации HER2 IHC.

- Ткань фиксирована любым другим фиксирующим агентом, кроме нейтрального забуференного формалина
- Время фиксации биопсий в нейтральном забуференном формалине менее одного часа
- Время фиксации операционного материала менее 6 часов или более 48 часов
- Биопсии не должны оцениваться если:
 - На срезе присутствуют артефакты (краевые загибы или разрушение) затрагивающие весь столбик
 - Имеется краш-феномен (тонкая игла, вакуум экстракция)
- Ткани с выраженным полным мембранным окрашиванием нормальных протоков и долек
- Неадекватная реакция в контролях

Алгоритм FISH тестирования HER2-статуса.



Требования для проведения оптимального FISH-анализа.

Время фиксации образцов должно составлять не менее 6 часов и не более 48 часов. Оптимально – 24 часа.

Тест считается некорректным и должен быть повторен если:

- Контроли окрашены не должным образом
- Эксперт не может найти и обсчитать как минимум два участка инвазивной опухоли
- Более 25% сигналов не могут быть оценены по причине слабого свечения
- Более 10% сигналов находятся вне цитоплазмы опухолевых клеток
- Ядра плохо визуализируются
- Присутствует сильная аутофлюоресценция

Оценке подвергается не менее 20 клеток инвазивной опухоли, что должно быть подтверждено патологом;

Если получен неопределенный результат (1,8 – 2,2), необходимо увеличить область обзора (еще 20 клеток) или пересчитать количество сигналов.

Критерии непригодности образцов для постановки реакции или интерпретации HER2 FISH.

- Образцы с малым количеством инвазивной опухоли, которые трудно обнаружить при УФ-освещении
- Ткань фиксирована любым другим фиксирующим агентом, кроме нейтрального забуференного формалина
- Время фиксации ткани более 48 часов
- Неадекватная реакция в контролях
- FISH-сигналы неоднородны (<75% идентифицируемых сигналов)
- Сильный фоновый сигнал (более 10% точек вне цитоплазмы)
- Признаки неадекватной ферментативной обработки (нечеткость очертаний ядер, сильная аутофлюоресценция)

Правильная формулировка ответов.

IHC

- Положительный результат (наличие экспрессии HER2)
- Экспрессия HER2 неопределенная (будет проведено ISH исследование)
- Отрицательный результат (отсутствие экспрессии HER2)
- Интерпретация невозможна

ISH

- Положительный результат (наличие амплификации HER2)
- Амплификация HER2 неопределенная
- Отрицательный результат (отсутствие амплификации HER2)
- Интерпретация невозможна



Недопустимая формулировка ответа.

IHC

Реакция гетерогенная: участки с выраженной экспрессией 3+ чередуются с участками 0/1+.

ISH

Амплификация гена HER2 выявлена в 85% клеток опухоли.

Амплификация гена HER2 не выявлена в 15% клеток опухоли.

Валидация новой методики.

- Проведение 25 – 100 исследований валидизированным и новым методом.
- Сравнение полученных результатов.

Необходимая конкордантность нового теста с валидизированным - 95%.

ПРОБЛЕМА:

Некорректное окрашивание контрольных препаратов.

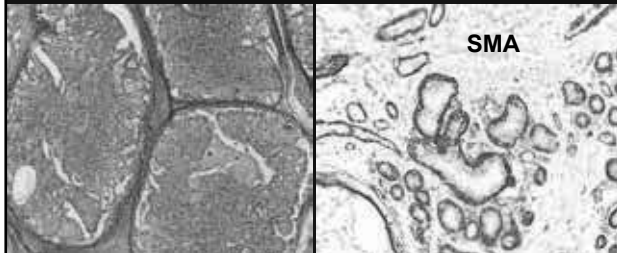


РЕШЕНИЕ:

Повторение ИГХ с использованием контрольных препаратов.

ПРОБЛЕМА:

Наличие в образце только cr in situ.

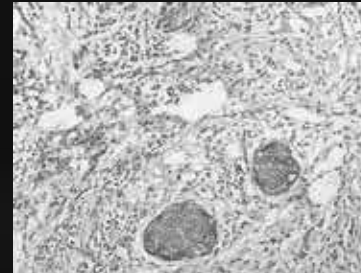


РЕШЕНИЕ:

Определение Her2-статуса не проводится.

ПРОБЛЕМА:

Наличие в образце инвазивного компонента опухоли и cr in situ.

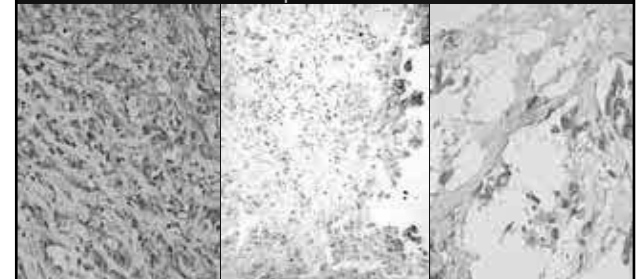


РЕШЕНИЕ:

Оценивается только инвазивный компонент опухоли.

ПРОБЛЕМА:

Артифициальное окрашивание большей части среза, «краевой» эффект, разрушения среза, краш-феномен.



РЕШЕНИЕ:

Образец оценке не подлежит. Повторение ИГХ.

Л.Э. Завалишина

**Сложности диагностики
HER2 статуса инвазивного
рака молочной железы**

**РАК
МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

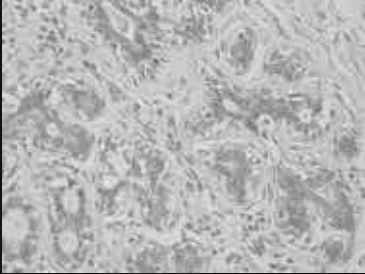
22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

ПРОБЛЕМА:
Слабое мембранное окрашивание (1 – 2+)



РЕШЕНИЕ:
Использование количественного анализа для исключения ошибочной интерпретации.

ПРОБЛЕМА:
Яркое положительное окрашивание нормальных долек и протоков.



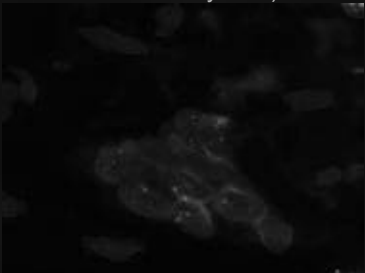
РЕШЕНИЕ:
Изменение условий проведения ИГХ.
↓
Повторение ИГХ.

ПРОБЛЕМА:
Сильное цитоплазматическое окрашивание, маскирующее мембранное окрашивание.



РЕШЕНИЕ:
Повторение ИГХ. Проведение FISH.

ПРОБЛЕМА:
Неопределенный результат FISH 1,8 – 2,2 (20 клеток инвазивной опухоли)




РЕШЕНИЕ:
Анализ препарата (подсчет) другим патологом.
↓
Увеличить область обсчета (добавить 20 – 40 клеток).
↓
Повторение ИГХ исследования.

ПРОБЛЕМА:
При использовании ISH с двумя цветовыми метками наличие в срезе метки одного цвета.



РЕШЕНИЕ:
Результат оценке не подлежит.
↓
Отработка методики ISH.
↓
Повторение ISH.

ПРОБЛЕМА:
Гетерогенная амплификация гена HER2.



РЕШЕНИЕ:
Анализ препарата (подсчет) другим патологом.
↓
Увеличить область обсчета (добавить 20 – 40 клеток в разных участках инвазивной опухоли).

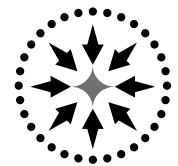
Л.Э. Завалишина

**Сложности диагностики
HER2 статуса инвазивного
рака молочной железы**

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

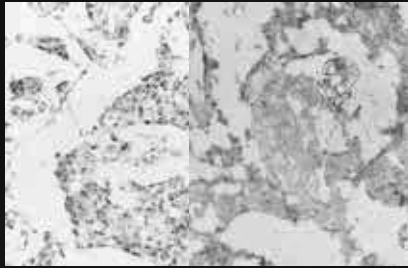
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

ПРОБЛЕМА:

Наличие метки одного цвета



РЕШЕНИЕ:

Изменение условий реакции.



Повторение ИГХ.

ПРОБЛЕМА:

Неспецифический сигнал в тучных клетках и макрофагах



РЕШЕНИЕ:

Выбор адекватного участка для оценки.



Л.Э. Завалишина

**Сложности диагностики
HER2 статуса инвазивного
рака молочной железы**

**РАК
МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Морфологические аспекты молекулярной классификации рака молочной железы

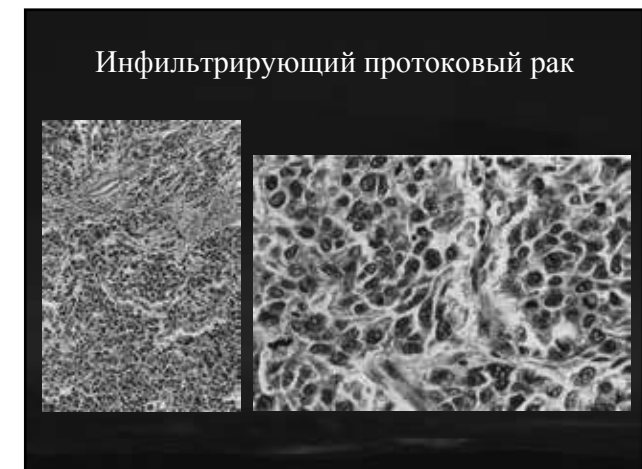
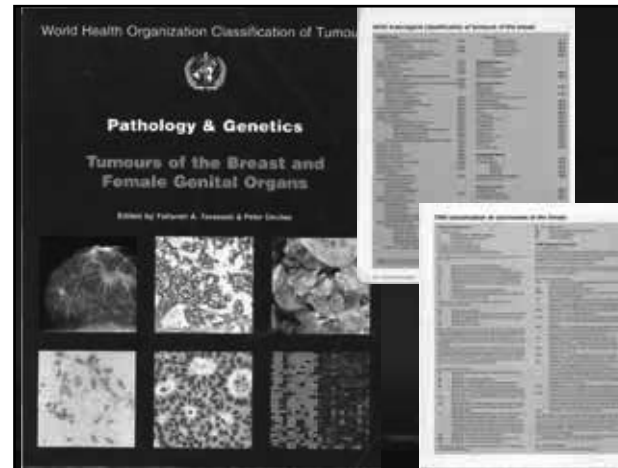
презентация

А.Э. Мационис
И.А. Павленко

Морфологические аспекты молекулярной классификации рака молочной железы

Мационис Александр Эдуардович, д.м.н
Павленко Ирина Аркадьевна

ГБУ Ростовской области
«Патологоанатомическое бюро»,
г. Ростов-на-Дону
www.ropab.ru



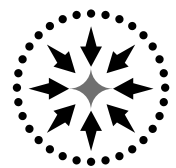
А.Э. Мационис
И.А. Павленко

Морфологические аспекты молекулярной классификации рака молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

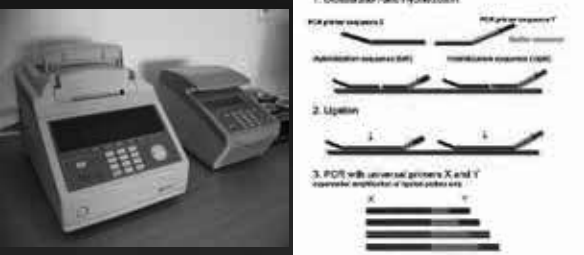
22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

MLPA реакция

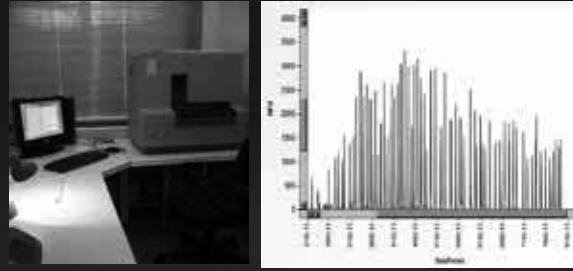
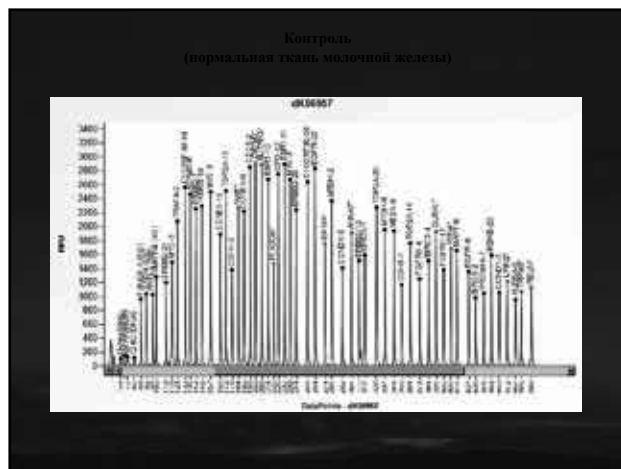
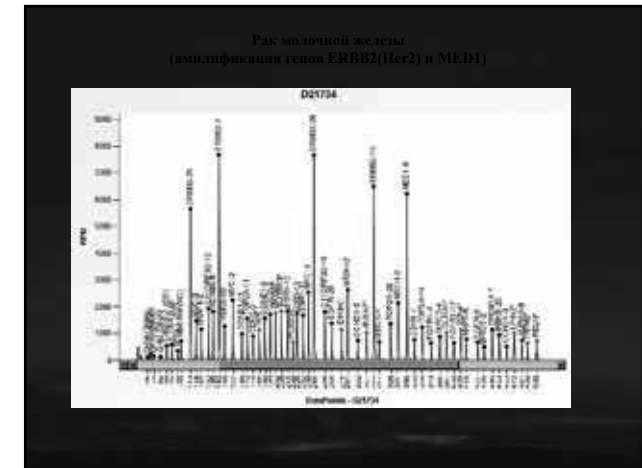


1. Denaturation and Hybridization
 MLPA reaction mix + Reference probes (R) + Sample DNA (S)
 MLPA reaction mix + Reference probes (R) + Reference DNA (R)

2. Cleanup

3. PCR with universal primers X and Y
 Universal amplification of hybrid probes only

Капиллярный электрофорез (фрагментный анализ)

Молекулярно-генетическая классификация

- Является «рабочей»
- Не внедрена в клиническую практику официально
- Широко используется научным сообществом де факто
- При этом в каждой второй публикации классификация на основе технологии микрочипов заменяется суррогатной классификацией на основе панели ИГХ

«Суррогатное» определение подтипов РМЖ

| Биологический подтип (РМЖ) | Профиль | Примечание |
|----------------------------|--|---|
| Люминальный А | ER +/- PgR – положительный (согласно рекомендациям ASCO/CAP (2010). HER-2/neu – негативный (ASCO/CAP) Ki-67 низкий (<20%). * | * Этот «разделительный срез» для индекса Ki-67 индекса установлен ASCO/CAP в 2013г. |

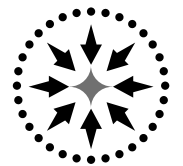
А.Э. Мационис
 И.А. Павленко

Морфологические аспекты молекулярной классификации рака молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
 ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

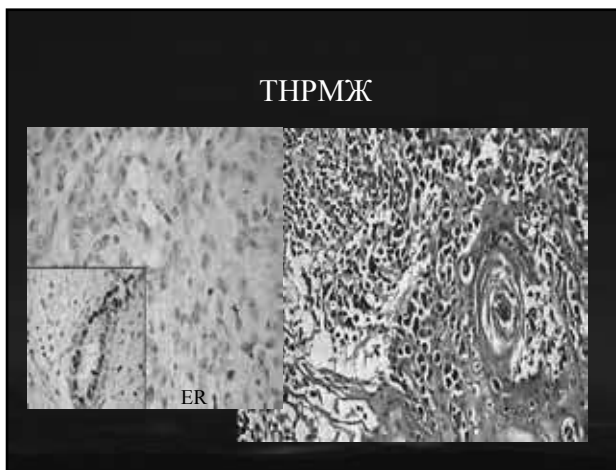
«Суррогатное» определение подтипов РМЖ

| Биологический подтип (РМЖ) | Профиль | Примечание |
|---|--|---|
| Люминальный В | «Люминальный В (HER-2 негативный)»: ER и/или PgR позитивный, HER-2/neu негативный. Ki-67 высокий. (> 20%) | – Если нет возможности определить Ki-67, некоторые альтернативные оценки опухолевой пролиферации, такие как степень злокачественности, могут быть использованы для отличия «Люминального А» от «Люминального В (HER-2/neu – негативного)» |
| «Люминальный В (HER-2 позитивный)»: ER и/или PgR – позитивный, любой Ki-67, HER-2 – сверхэкспрессирован или амплифицирован. | | – Как эндокринотерапия так и анти-HER-2 терапия могут быть показаны. |



«Суррогатное» определение подтипов РМЖ

| Биологический подтип (РМЖ) | Профиль | Примечание |
|----------------------------|---|--|
| Трижды-негативный РМЖ | ER и PgR отсутствуют. Опухоль HER-2 – негативная. | «Трижды негативными» является большинство медулярных опухолей и железисто-кистозных карцином. Окрашивание на базальные кератины, хотя и показано для того, чтобы помочь определить истинно базально-подобные опухоли среди трижды-негативных, всё же считается недостаточно воспроизводимым для широкого использования. |



Трижды-негативный и Базально-подобный РМЖ

- Когда мы говорим о «трижды-негативном» раке, речь идет в основном, но не всецело о базально-подобном молекулярном подтипе

Трижды-негативный, но не Базально-подобный, включает подтип «Cloufin –low» с высокой экспрессией маркеров стволовых клеток

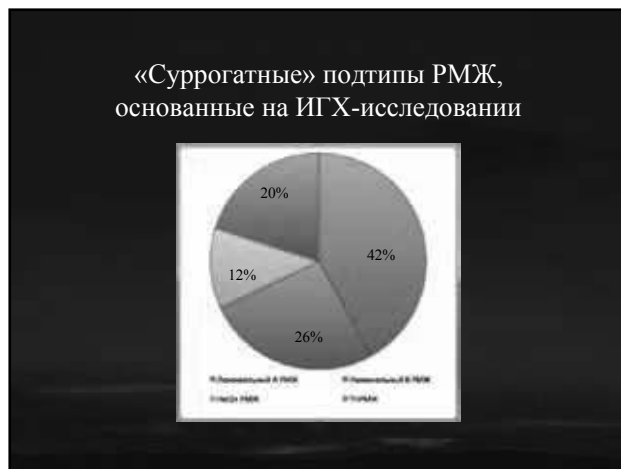
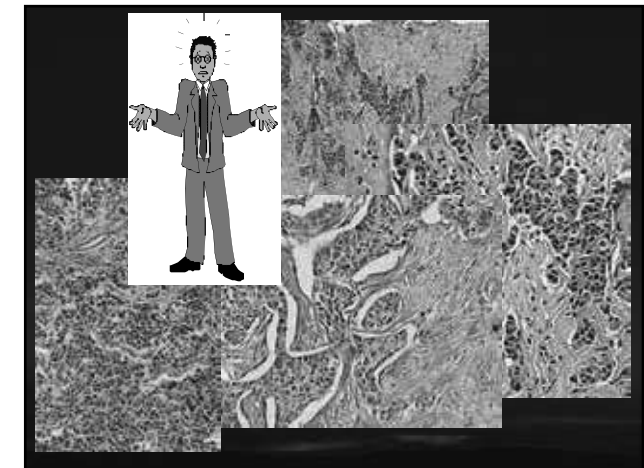
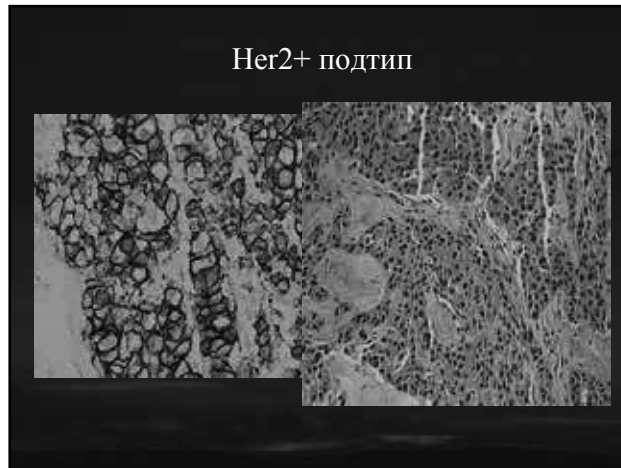
Базальный, но не трижды негативный (определяемый при молекулярном профилировании)

Трижды-негативный и Базально-подобный (80%)

«Суррогатное» определение подтипов РМЖ

| Биологический подтип (РМЖ) | Профиль | Примечание |
|----------------------------|--|------------|
| Her2+ подтип | HER-2 сверхэкспрессирован или амплифицирован. ER и PgR отсутствуют. | |





Гистологические характеристики молекулярно-генетических подтипов РМЖ (по Weigelt et al, 2010, Cummings et al, 2011)

| Подтип | Частота встречаемости | Гистологический тип |
|---------------|-----------------------|--|
| Люминальный А | 40-60% | ИПР, лобулярная, тубулярная, решетчатая карциномы |
| Люминальный В | 10-20% | ИПР, микропапиллярная карцинома |
| Her2+ | 6% | ИПР, апокринная, лобулярная, микропапиллярная, плеоморфно-лобулярная карциномы |
| ТНРМЖ | 10-14% | ИПР, медулярная, метапластическая, аденоидно-кистозная, секреторная карцинома |

Медулярный рак

- Как правило, ТНРМЖ
- Но: 19% - Her2+ (Yinghao Su, 2012)

А.Э. Мационис
И.А. Павленко

Морфологические аспекты молекулярной классификации рака молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

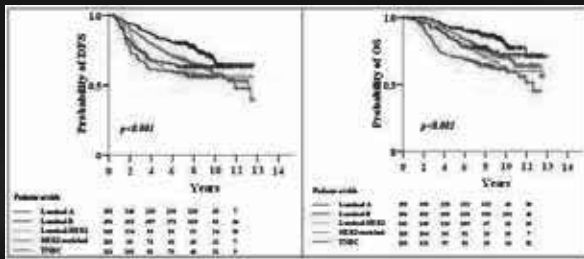
22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Динамика безрецидивной и общей выживаемости в различных молекулярно-генетических подгруппах РМЖ



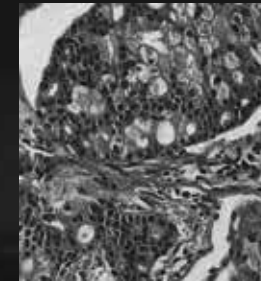
Fountzilas G, Dafni U, Bobos M, Batistatou A, et al. (2012) Differential Response of Immunohistochemically Defined Breast Cancer Subtypes to Anthracycline-Based Adjuvant Chemotherapy with or without Paclitaxel. PLoS ONE 7(6): e37946



Медуллярный рак

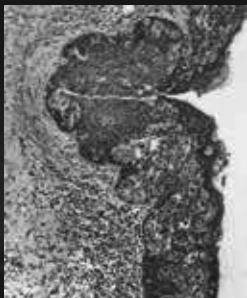
- В случае медуллярного рака «не работает» молекулярно-генетическая классификация. Морфология тоже «обманчива» – при высокой степени злокачественности прогноз заболевания благоприятен.

Апокринный рак



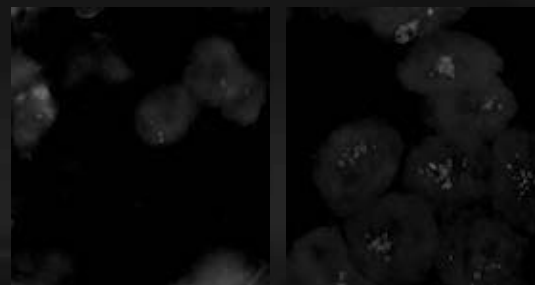
В исследовании Alvarengo (2012) люминальный А РМЖ встречался в 2/24 случаев, люминальный В – 8, Her2+ - 7, ТНРМЖ – 7.

Рак Педжета



- Как правило, Her2+
- Но описаны случаи без сверхэкспрессии Her2

Внутриопухолевая гетерогенность РМЖ



инфильтрирующий компонент РМЖ

внутрипротоковый компонент РМЖ

Спасибо за внимание!



А.Э. Мационис
И.А. Павленко

Морфологические аспекты молекулярной классификации рака молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Адъювантная химиотерапия рака молочной железы: новые идеи, старые подходы

презентация

В. Ф. Семиглазов

Конференция RUSSCO
22-24 января 2014
Москва
В.Ф. Семиглазов
Мемориальная лекция

Адьювантная химиотерапия рака
молочной железы: новые идеи,
старые подходы.



**Петров
Николай Николаевич
1876-1964**

Деятельность основоположника отечественной онкологии была высоко оценена государством. Н.Н. Петров был героем Социалистического труда, лауреатом Ленинской и Сталинской премии, он был награжден орденами Св. Анны 2 степени и Св. Станислава 2 и 3 степени. Ему было присвоено звание заслуженного деятеля науки, он был избран действительным членом АМН СССР и членом-корреспондентом АН СССР.

Пояснение к обложке брошюры
(проф. Г.Б. Плисс, 2013)
«Генеалогия и жизнеописание рода Петровых».
В центральной части обложки представлен истинный герб
рода Петровых, утверждённый в 1797 г.



Рис. 4. Генерал-лейтенант Николай Павлович Петров.
Автор портрета – художник И.С. Горюхов-Сорокапудов.



Рис. 21. Николай Николаевич Петров
с женой Любовью Владимировной Грамолиной.



**Ларионов
Леонид Фёдорович
1902-1973**

Основоположник отечественной химиотерапии
злокачественных опухолей, лауреат Государственной
премии СССР, академик АМН СССР.



VOLUME 28 NUMBER 13 APRIL 20 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY COMMENTS AND CONTROVERSIES

Is Adjuvant Chemotherapy Useful for Women With Luminal A Breast Cancer?

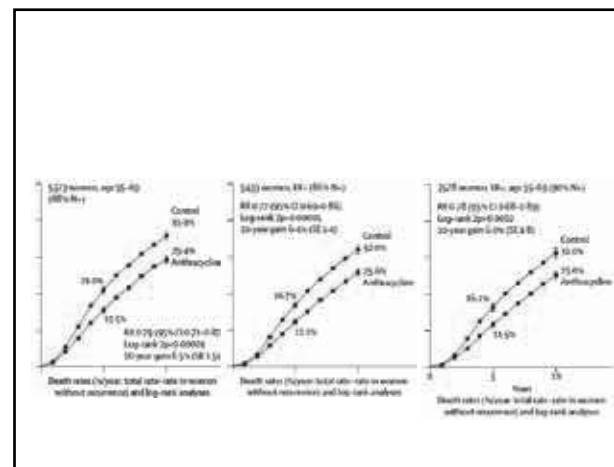
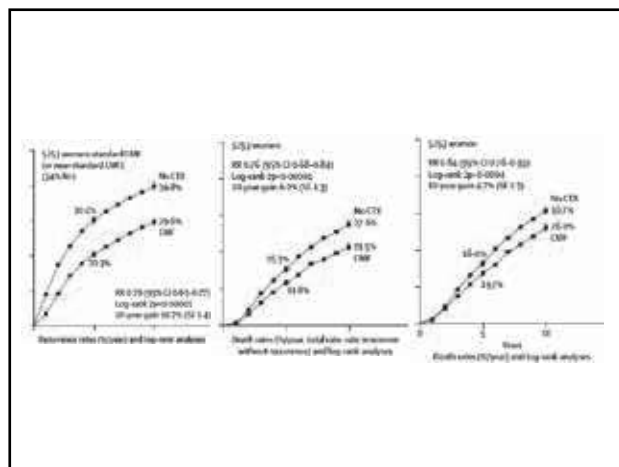
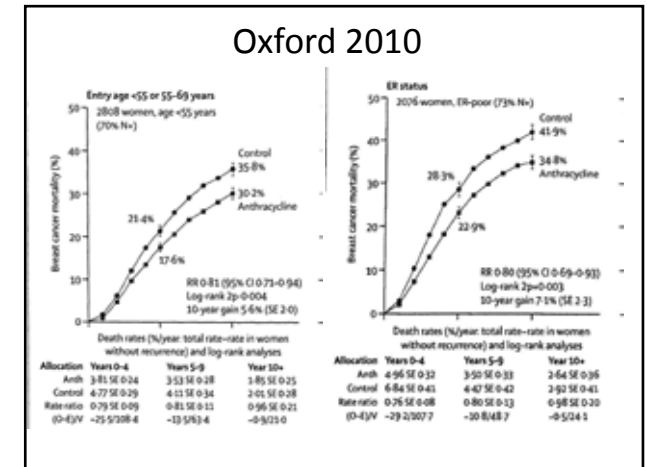
Alan E. Clarke, International Breast Cancer Study Group and University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia; Marco Colucci, International Breast Cancer Study Group and European Institute of Oncology, Milan, Italy; Anton Gaskovskiy, International Breast Cancer Study Group and European Institute of Oncology, Milan, Italy; and Swiss Centre for Breast Health, St Anna Clinic, Lugano, Switzerland

VOLUME 28 NUMBER 13 APRIL 20 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY COMMENTS AND CONTROVERSIES

Targeting Adjuvant Chemotherapy: A Good Idea That Needs to Be Proven!

Daniel F. Hayes, Breast Oncology Program, University of Michigan Comprehensive Cancer Center, Ann Arbor, MI



ЕВСТСГ (Oxford) Lancet, 2012

- Мета-анализ, включающий таксан - содержащие и антрациклин - содержащие режимы показал, что пропорциональное сокращение риска рецидива заболевания и смерти от РМЖ практически не зависит от возраста, состояния лимфоузлов (pN0 или pN+), диаметра опухоли, степени ее дифференцировки, эстроген - рецепторного статуса (ER+ или ER-) и последующего многолетнего лечение Тамоксифеном.



ЕВСТCG (Oxford) Lancet, 2012

- Интерпретация выигрыша 10-летней выживаемости из-за сокращения смертности от РМЖ на одну треть (1/3) зависит от абсолютного риска смертности без адъювантной химиотерапии. Например, для ER+ заболевания – это риск остающийся после соответствующей эндокринотерапии. Низкий абсолютный риск означает низкую абсолютную пользу адъювантной химиотерапии.

St. Gallen –2013

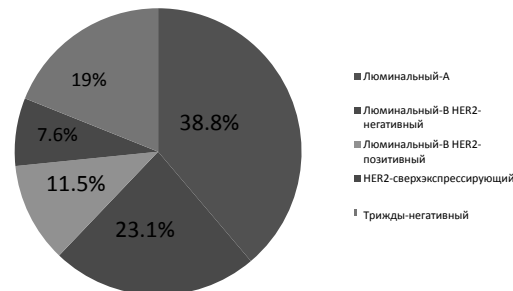


ASCO - 2013 (Chicago, USA)



Таким образом, утверждение экспертов St. Gallen 2011, что «в пределах этого заболевания существуют биологические подгруппы (некоторые из которых равносильны люминальному подтипу А), не имеющие заметной пользы от дополнения химиотерапии к оптимальной адъювантной эндокринотерапии», не поддерживается, но и не опровергается Оксфордским обзором, попросту потому, что он не имеет возможности определить биологическую принадлежность РМЖ (Goldhirsch, Coates et al., 2012)

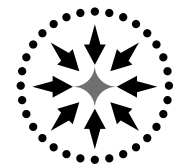
После разделения на биологические подтипы больные распределились следующим образом:

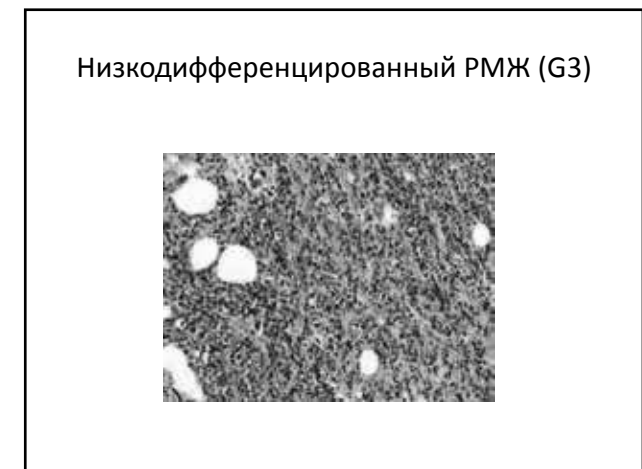
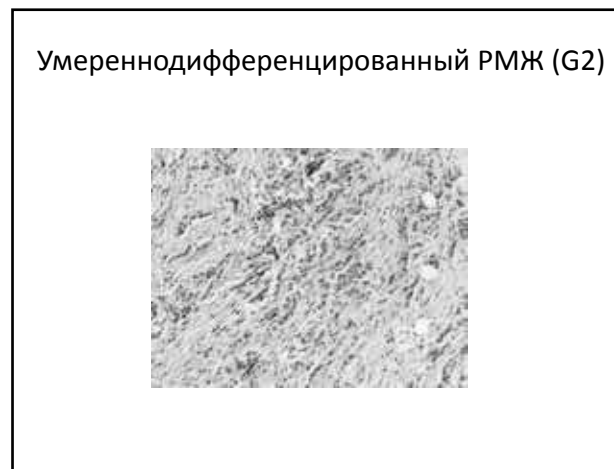
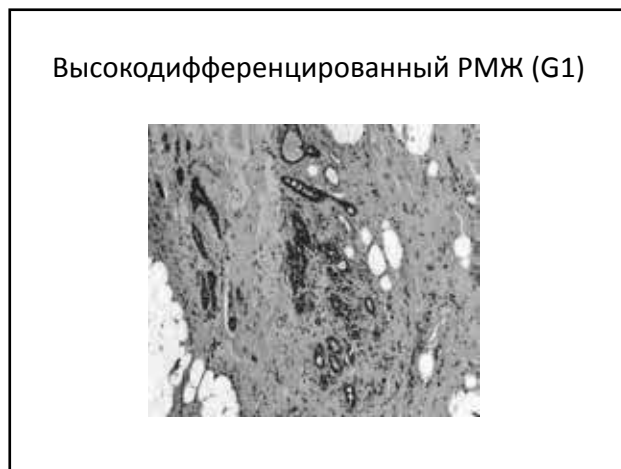
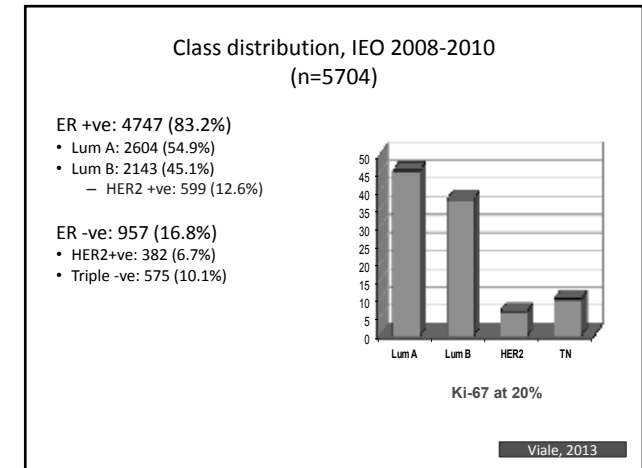
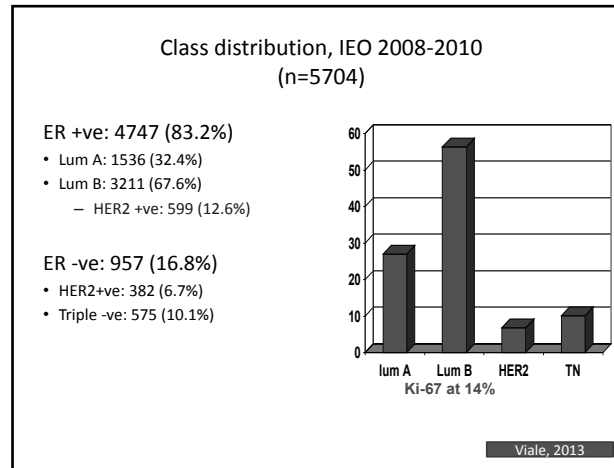
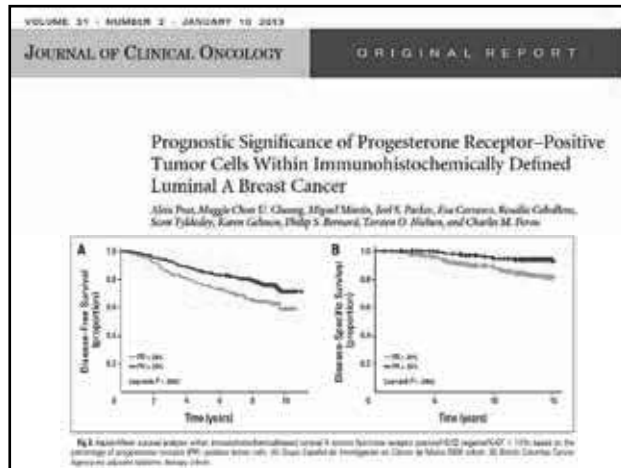


НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2000-2012. n=1188

Таблица 1. Суррогатное определение биологических подтипов РМЖ (St. Gallen – 2013)

| Биологический подтип (по оценке мульти-геной экспрессии) | Клинико-морфологическое (ИГХ) определение |
|--|--|
| Люминальный А | «Люминальный А – подобный» ER – позитивный HER2 – негативный Ki – 67 низкий (< 14% или <20%) [Cheang, 2009] PgR – высокий (≥ 20%) [Prat, 2013] |
| Люминальный В | «Люминально – подобный В (HER2 – негативный)» ER – позитивный HER2 – негативный Ki – 67 высокий (≥ 14% или ≥ 20%) PgR – низкий (<20%). |
| | «Люминально – подобный В (HER2 – позитивный)» ER – позитивный HER2 – сверхэкспрессия или амплификация Любой Ki – 67 Любой PgR |





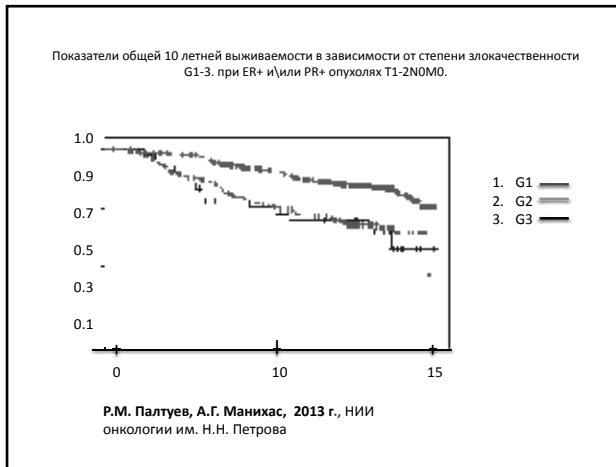


Таблица 2. Рекомендации системного лечения в зависимости от суррогатного подтипа. St. Gallen, 2013

| Суррогатный подтип | Вид терапии | Комментарии по терапии |
|---|--|---|
| «Люминально-подобный А» | Одна эндокринотерапия в большинстве случаев | В некоторых случаях с большим распространением заболевания (например, с множеством метастатических лимфоузлов) химиотерапия дополняется, хотя польза ее остается неясной. |
| «Люминально-подобный В (HER2 – негативный)» | Цитотоксическая терапия для большинства больных, эндокринотерапия для всех | Включение и тип цитотоксической терапии может зависеть от уровня экспрессии рецепторов гормонов, существующего риска рецидива и предпочтений пациента. |

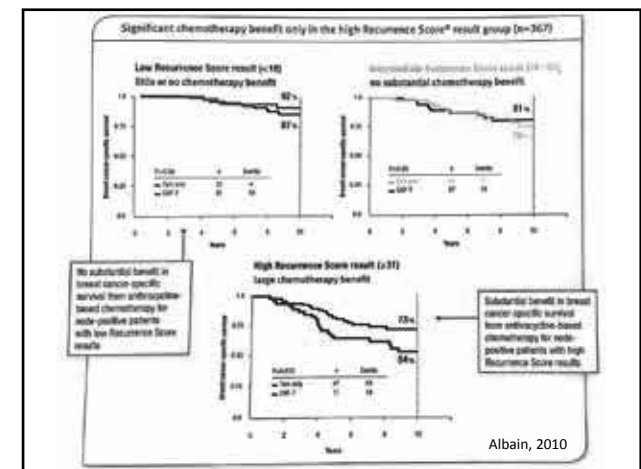
Табл.2 Системная адьювантная терапия РМЖ. St. Gallen, 2013, Golghirsch A. et al (Ann. Oncology, 2013)

| Подтип РМЖ | Вид адьювантной терапии | Примечание |
|-----------------------|---|---|
| Люминально-подобный А | Эндокринотерапия наиболее приемлемое лечение, часто единственное. | Химиотерапия может быть добавлена у части больных. Относительные показания для дополнительной химиотерапии до эндокринотерапии: (I) высокая 21-генная шкала риска (RS>25), (если доступны оценки); (II) высокий риск по 70-генной сигнатуре (если доступны оценки); (III) 3-я степень злокачественности (G3); (IV) метастазы в 4 и > лимфоузла, per se (метастазы в 1 лимфоузле и > по мнению меньшинства Панели). Панель разделилась поровну (1/2) по вопросу, является ли молодой возраст per se показанием для дополнительной химиотерапии. |

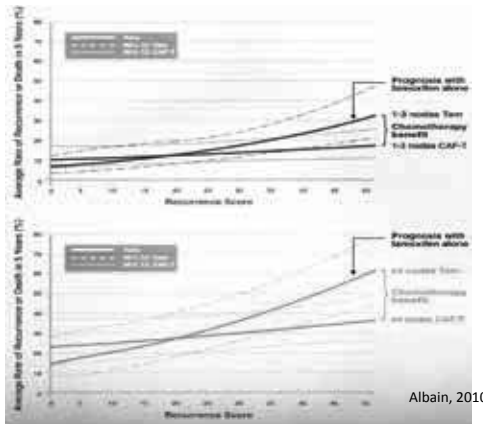
St. Gallen, 2013

| Суррогатный подтип | Вид терапии | Комментарии по терапии |
|---|--|---|
| «Люминально-подобный В (HER2 – позитивный)» | Цитотоксическая терапия + анти HER2 терапия + эндокринотерапия | Нет достаточных данных, позволяющих отказаться от цитотоксической терапии в этой группе. |
| «HER2 – позитивный (не люминальный)» | Цитотоксическая терапия + анти – HER2 терапия | Нижний порог для применения анти – HER2 терапии был определен как p T1b или более крупные опухоли или наличие метастазов в лимфатических узлах. |

- Мульти-генные прогностические сигнатуры:
- 21 gene RS – Oncotype DX
 - 70 gene signature – Mamma Print
 - PAM 50
 - EPclin
 - IHC-4



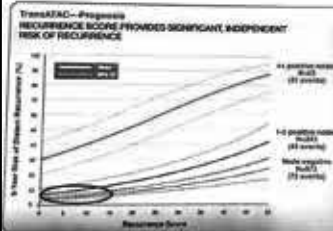
21 gene. Прогноз и польза химиотерапии у больных с pN+ PMЖ. SWOG 8814.



Albain, 2010

Significance of quantitative biology in the Recurrence Score® is supported by a suite of studies

- Consistent data from landmark trials have confirmed clinical validity and utility in node negative breast cancer patients
- Oncotype DX® has been studied in more than 850 node positive patients*
- New data have shown prognostic and predictive value in node positive postmenopausal patients, as demonstrated in the TransATAC and SWOG 8814 studies**



- Recurrence Scores provide clinically useful information for node negative patients and for certain patients with 1 to 3 positive nodes
- Low Recurrence Scores suggest a low risk of recurrence in patients with 1 to 3 positive nodes

Dowsett M., Cuzick G., Wale C. et al.
 Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score (RS) in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen. *Trans ATAC study.* *J Clin Oncol.* 2010 – vol. 28. – p. – 1-7.

21-генная шкала риска и частота отдельных метастазов (pN0 и pN+).

| Величина риска по RS | Больные PMЖ с ER+ опухолью без мтс в л\у pN0 | Больные PMЖ с ER+ опухолью с метастазами в л\у pN1 |
|--------------------------|--|--|
| Низкий риск RS<18 | 4% (C1 3%-7%) | 17% (C1 12%-24%) |
| Промежуточный риск 18-30 | 12% (C1 8%-18%) | 28% (C1 20%-24%) |
| Высокий риск ≥ 31 | 25% (C1 17%-34%) | 49% (C1 35%-64%) |

*Наблюдение 9 лет
 Risk of distant metastases increases linearly with increasing values of the recurrence score (RS). For any given RS risk of distant metastases was higher for pN+ than for pN0 and for patients with more than 4 metastatic lymph nodes compared to 1-2 metastatic lymph nodes.

Dowsett, 2010

The Breast 22 (2012) 400

Contents lists available at ScienceDirect

The Breast

ELSEVIER journal homepage: www.elsevier.com/locate/breast

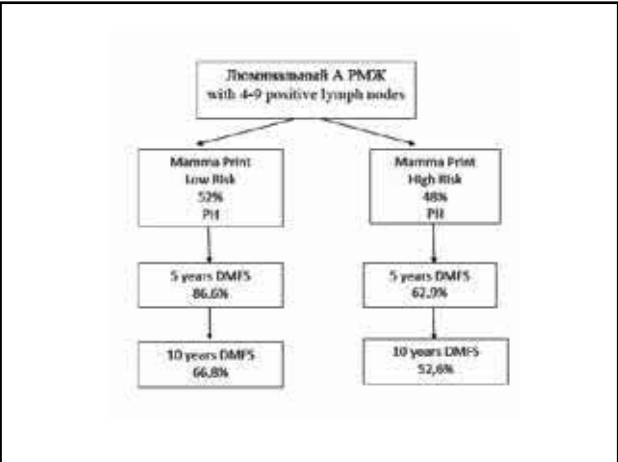
Original article

Additional prognostic value of the 70-gene signature (MammaPrint®) among breast cancer patients with 4–9 positive lymph nodes

M. Saghatelyan^{a,b,c,d}, S. Mook^{b,c,d}, G. Pruseri^{c,d}, G. Viale^{c,d}, A.M. Glas^{c,d}, S. Guerin^{c,d}, F. Cardoso^{c,d}, M. Piccart^{c,d}, T. Tursz^{c,d}, S. Delalogue^{a,b}, L. van't Veer^{b,c,d}

^aNational Cancer Agency, Vilnius, Lithuania
^bNetherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands
^cHungarian Institute of Oncology, EOTC and University of Medicine, Szeged, Hungary
^dAgendia, Inc, Amsterdam, The Netherlands

^eCharité-Campus Cancer Center, Berlin, Germany
^fProstate Unit, Ghent, Belgium



St. Gallen 2013.
 Панель экспертов.
 Какая из мультигенных «сигнатур» предсказывает чувствительность к химиотерапии? (при ER+ PMЖ)

| In an endocrine-responsive cohort (i.e. any expression of ER and/or PgR), selection of patients who might forego chemotherapy can be partially based on: | Да | Нет | Воздержался |
|--|------|------|-------------|
| 21 gene RS? | 88,1 | 7,1 | 4,8 |
| PAM-50? | 28,6 | 50,0 | 21,4 |
| 70 gene signature? | 40,4 | 44,7 | 14,9 |
| EPclin? | 21,7 | 50,0 | 28,3 |



St. Gallen 2013
Панель экспертов.
Назначали ли Вы мультигенный анализ при этих обстоятельствах.

| Multi-Gene Signatures | Да | Нет | Воздержались |
|---|-------------|-------------|--------------|
| Would you ask for one of the multigene signatures (after clinicopathologic assessment): | | | |
| In nearly all cases independently of the 'intrinsic subtype'? | 0 | 97.6 | 2.4 |
| In nearly all ER and/or PgR positive (HER2-neg) cases? | 20.8 | 79.2 | 0 |
| In nearly all 'LuminalB' (her2-neg) but not 'Luminal A' cases? | 44.4 | 51.1 | 4.4 |
| In N-neg. ER positive ' (Her2-neg) cases? | 56.8 | 43.2 | 0 |
| In N-pos. ER positive ' (Her2-neg) cases? | 22.2 | 77.8 | 0 |

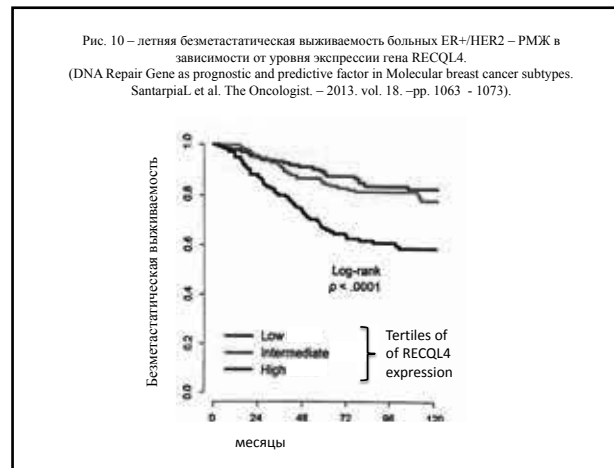
St. Gallen, 2013. Голосование экспертов Панели.
Факторы, аргументирующие назначение адъювантной химиотерапии.

| Chemotherapy: Basic Questions | Да | Нет | Воздержался |
|---|-------------|------|-------------|
| Factors arguing for inclusion of ChT are: | | | |
| Histological grade 3 tumor? | 84.4 | 13.3 | 2.2 |
| Ki-67 high? | 75.5 | 14.3 | 10.2 |
| Low hormone receptor status? | 81.6 | 12.2 | 6.1 |
| Positive Her2 status? | 91.8 | 8.2 | 0 |
| High 21 gene RS(e.g.>25) ? | 93.9 | 4.1 | 2.0 |
| 70 gene High-Risk? | 63.3 | 30.6 | 6.1 |
| Any positive node? | 32.7 | 67.3 | 0 |
| >3 positive nodes? | 93.9 | 6.1 | 0 |
| Lymphovascular invasion? | 32.0 | 64.0 | 4.0 |
| Young age (e.g.<35 yr)? | 46.0 | 54.0 | 0 |

21 – генная шкала риска [21 gene RS] Oncotype DX; TAILOR, PONDER, представляемые Genomic Health (USA).

| Проект | Низкий риск RS | Промежуточный риск RS | Высокий риск RS |
|--|---|--|--|
| Oncotype DX (ретроспективный) | RS<18, отдаленные метастазы у 6.8% больных (Уд. вес. 54% больных) | RS 18 – 30 Отдаленные метастазы у 14.3% больных (уд. вес. 20.5%) | RS>30 Отдаленные метастазы у 30.5% больных (Уд. вес 25%) |
| TAILOR (проспективное исследование. Публикация в 2015г. (ER+ pN0) | RS<11 | RS 11 – 25 Уд.вес. – 40% | RS > 25 |
| PONDER (проспективное исследование. Публикация в 2019 – 2020г? (ER+ pN+) | RS<10 | RS 10 – 25 | RS > 25 |

In conclusion, CART revealed key predictors including proliferation markers, PR and nuclear pleomorphism that correctly classified over two thirds of ER – positive NN cancers into Oncotype DX and TAILORx risk categories. These variables could be used as an alternative to the RT-PCR assay to reduce the number of patients requiring Oncotype DX testing.



X Международная конференция по РМЖ (20-21.06.2013)
Оценка регистра адъювантной химиотерапии рака молочной железы в РФ (2008-2010): соответствие современным стандартам.
В.Ф. Семиглазов, А.А. Божок, В.В. Семиглазов

- Представлены результаты исследования, проведенного в 25 онкологических учреждениях РФ в период 2008-2010 гг. На основании специально разработанных опросников для каждого вновь выявленного случая РМЖ, которые заполняли лечащие врачи, ставилась задача изучить подходы к адъювантной терапии рака молочной железы в России. По результатам анализа 807 случаев, включенных в исследование, установлено, что большинство исследователей при выборе адъювантной терапии руководствовались национальными рекомендациями и «внутренними» локальными стандартами (69% случаев назначения адъювантной терапии), при этом основными факторами, на которые ориентировались онкологи, были традиционные категории T и N, лишь в 20% случаев отмечена значимость биологических характеристик опухоли – уровня экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона и HER2/neu.



В.Ф. Семиглазов

Мемориальная лекция

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Выводы

1. Идентификация молекулярных подтипов РМЖ и применение геномики революционировало подход к отбору пациентов, нуждающихся в химиотерапии. Больные с положительными гормональными рецепторами (лимонально-подобные А РМЖ pT1-2N0) мало выигрывают от дополнения химиотерапии к эндокринотерапии и поэтому могут избегать ее и связанную с ней токсичность.
2. Необходима точная иммуногистохимическая оценка для определения “суррогатных” подтипов РМЖ и последующих показаний для химиотерапии у пациентов с промежуточным риском. Также необходимо внедрение “периферических” маркеров микрометастазирования в общую оценку риска рецидива (диссеминированные опухолевые клетки [DTC] в костном мозге, циркулирующие опухолевые [CTC], cell free – DNA, plasma micro – RNAs).
3. В каких случаях следует дополнительно назначать химиотерапию при ER+ опухолях промежуточного риска ответят проспективные рандомизированные исследования TAILOR (pN0), RxPONDER (pN1) и MINDACT.
4. Сама по себе геномика не может служить указанием для назначения специфического адъювантного режима химиотерапии. Выбор режима химиотерапии должен базироваться как на биологии опухоли, клинических признаках, так же и характеристиках пациента.

**РАК
МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



Гипофракционирование – новый стандарт?

презентация

О. В. Мороз

Гипофракционирование – новый стандарт?

Моров О.В.
Республиканский клинический онкологический диспансер, Казань.

Москва, 22–24 января 2014г.

Актуальные вопросы лучевой терапии первичного РМЖ

- ▶ **Когда?**
- ▶ **Что?**
 - Молочная железа (облучение всей молочной железы – WBI)
 - Ложе опухоли (повышение дозы к ложу опухоли – boost, ускоренное частичное облучение молочной железы – APBI)
 - Грудная стенка
 - Лимфатический коллектор
- ▶ **Как?**
 - Фракционирование **гипофракционирование**
 - Доза
 - Технология (3D-конформная ЛТ, лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT), брахитерапия, томотерапия, использование электронов)

Результаты комбинации лучевой терапии с органосохраняющим хирургическим лечением (T1–2N0)

- ▶ 5-летний риск локальных рецидивов
 - Снижение на 19% (7% в сравнении с 26%)
- ▶ 15-летний риск смерти от рака молочной железы
 - Снижение на 5.4% (30% в сравнении с 35.9%)
- ▶ 15-летний риск общей смертности
 - Снижение на 5.3% (35.2% в сравнении с 40%)

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Lancet 2005

Золотой стандарт

- ▶ Облучение молочной железы (± регионарные зоны) после органосохраняющего хирургического лечения
 - Разовая доза 2Гр
 - Суммарная доза 50Гр
 - 25 фракций
 - 5 раз в неделю
 - 5 недель
- ▶ Повышение дозы к ложу опухоли (boost) 10–16Гр за 5–8 фракций
- ▶ Основной недостаток: длительность лечения (5–7 недель).
 - Неудобство для пациентов
 - Большие затраты ресурсов

Ceiley E et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005

Концепция гипофракционирования

- ▶ Радиобиологическое обоснование (LQ-модель)
 - Аденокарцинома РМЖ: $\alpha/\beta = 3,5-4\text{Гр}$.
 - радиочувствительность ближе к поздно реагирующим тканям,
 - т.е. больше значимость повышения дозы за фракцию
 - Но! Уменьшение суммарной дозы.
- ▶ Экономическое обоснование.
- ▶ Обязательные условия:
 - Сопоставимый онкологический результат (локальный контроль)
 - Сопоставимая частота и выраженность токсических эффектов.

Доказательная база

| Многоцентровые рандомизированные исследования - 7095 | Период набора материала (годы) | n |
|---|--------------------------------|------|
| OSOG (Ontario Clinical Oncology Group) Whelan T.J., 2002, 2010 | 1993-1996 | 1234 |
| RMH/GOC (royal Marsden Hospital/Gloucester Oncology Center). Owen J.R., 2006 | 1986-1998 | 1410 |
| START A (Standardization of Breast Radiotherapy). Bentzen S.M., 2008; Haviland J.S., 2013 | 1999-2000 | 2236 |
| START B. Bentzen S.M., 2008; Haviland J.S. 2013 | 1999-2001 | 2215 |

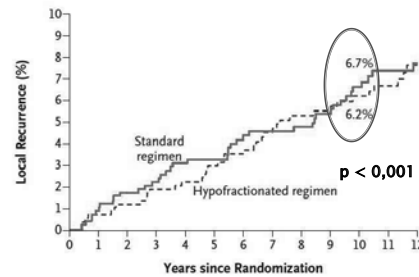


Ontario Clinical Oncology Group (OCOG)

- › 1234 пациентки, среднее время наблюдения 12 лет
- › Стадия pT1–2N0
- › Органосохраняющая операция
- › Рандомизация
 - 612 – традиционное фракционирование
 - 50Гр/2Гр/25 фракций 5 раз в неделю
- › 622 – гипофракционирование
 - 42,5Гр/16 фракций/2,66Гр 5 раз в неделю
- › 10-летние результаты

Whelan T.J. et al., N Engl J Med. 2010 Feb 11;362(6):513–20.

A

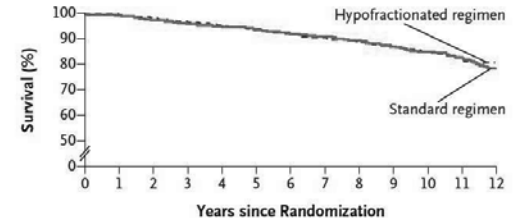


No. at Risk

| | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Standard regimen | 612 | 597 | 578 | 562 | 550 | 553 | 499 | 485 | 470 | 449 | 410 | 317 | 218 |
| Hypofractionated regimen | 622 | 609 | 592 | 569 | 548 | 524 | 500 | 472 | 447 | 430 | 406 | 330 | 214 |

Whelan T.J. et al. N Engl J Med. 2010 Feb 11;362(6):513–20.

B



No. at Risk

| | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Standard regimen | 612 | 606 | 594 | 583 | 573 | 559 | 535 | 519 | 505 | 487 | 453 | 355 | 242 |
| Hypofractionated regimen | 622 | 617 | 605 | 592 | 576 | 562 | 539 | 517 | 495 | 482 | 455 | 369 | 241 |

Whelan T.J. et al. N Engl J Med. 2010 Feb 11;362(6):513–20.

Ontario Clinical Oncology Group (OCOG)

| Фракционирование | РОД (Гр) | Локальный рецидив (%) 10 лет | Отличный/хороший косметический результат (%) 10 лет (0-1 / EORTC) |
|-------------------|----------|------------------------------|---|
| 50Гр/25 фракций | 2 | 6,7 | 71,3 |
| 42,5Гр/16 фракций | 2,7 | 6,2 | 69,8 |

Whelan T.J. et al., N Engl J Med. 2010 Feb 11;362(6):513–20.

RMH/GOC (Owen 2006)

- › 1410 пациентки, среднее время наблюдения 9,7 лет
- › Стадия pT1–3N0–1 (pT1–2: 1342 (95%))
- › Органосохраняющая операция
- › Рандомизация:
 - 470 – 50Гр/2Гр/25 фракций 5 раз в неделю
 - 474 – 39Гр/3Гр/13 фракций 5 раз в неделю
 - 466 – 42,9Гр/3,3Гр/13 фракций 5 раз в неделю
- › 1051 (75%) – получали boost
- › 10-летние результаты

Owen J.R. et al. Lancet Oncol. 2006 Jun;7(6):467–71.

RMH/GOC (Owen 2006)

| Режим фракционирования | n | Локальный рецидив (%) 10 лет | Косметический результат* удовлетворительно/плохо (%) 10 лет |
|-----------------------------|-----|------------------------------|---|
| 50Гр, 25 фракций по 2Гр | 470 | 12,1 | 71 |
| 42,9Гр, 13 фракций по 3,3Гр | 466 | 9,6 | 74 |
| 39Гр, 13 фракций по 3Гр | 474 | 14,8 | 58 |

P=0,027 42,9Гр против 39Гр
p>0,05 42,9Гр; 39Гр против 50Гр

* Four-point scale used to report breast cosmetic in Owen 2006

Owen J.R. et al. Lancet Oncol. 2006 Jun;7(6):467–71.

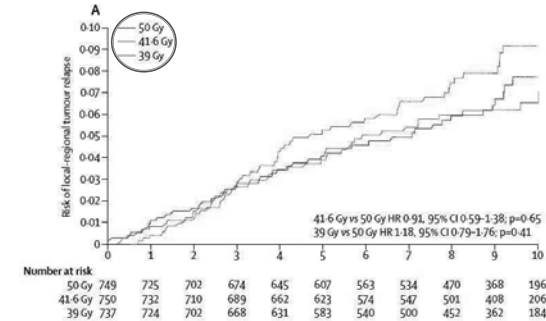


START A

- 2236 больных, среднее время наблюдения 9,3 года
- Стадия pT1-3N0-1 (большинство pT1-2, N0 – 1547 (69%).
- Органосохраняющая операция – 1900 (85%)
- Мастэктомия – 336
- Рандомизация:
 - 749 – 50Гр/2Гр/25 фракций 5 раз в неделю
 - 737 – 39Гр/3Гр/13 фракций 5 раз в неделю
 - 750 – 41,6Гр/3,2Гр/13 фракций 5 раз в неделю
- 1152 (61% от 1900) – получили boost (показания к boost до рандомизации!)
- 10-летние результаты

Haviland J.S. et al. Lancet Oncol. 2013 Oct;14(11):1086-94.

START A



Haviland J.S. et al. Lancet Oncol. 2013 Oct;14(11):1086-94.

START A

| Режим фракционирования | Локальный рецидив (%) | p | Локо-регионарный рецидив (%) | p | Общая выживаемость | p |
|-----------------------------|-----------------------|------|------------------------------|------|--------------------|------|
| 50Гр, 25 фракций по 2Гр | 6,7 | - | 7,4 | - | 80,2 | - |
| 41,6Гр, 13 фракций по 3,2Гр | 5,6 | 0,63 | 6,3 | 0,65 | 81,6 | 0,74 |
| 39Гр, 13 фракций по 3Гр | 8,1 | 0,39 | 8,8 | 0,41 | 79,7 | 0,69 |

Haviland J.S. et al. Lancet Oncol. 2013 Oct;14(11):1086-94.

START A

| | Moderate or marked events (patients, %) | Estimated proportion of patients with event by 5 years (%, 95% CI) | Estimated proportion of patients with event by 10 years (%, 95% CI) | Cox hazard ratio (95% CI) | p value* |
|---|---|--|---|---------------------------|----------|
| Breast shrinkage† | | | | 1.00 | -- |
| 50 Gy | 165/616 (26.8%) | 14.1% (11.5-17.2) | 24.2% (21.8-26.7) | 1.00 | -- |
| 41.6 Gy | 168/627 (26.8%) | 17.8% (14.9-21.1) | 31.4% (27.3-36.0) | 0.98 (0.79-1.21) | 0.83 |
| 39 Gy | 148/602 (24.6%) | 14.7% (12.0-18.0) | 20.4% (17.7-23.8) | 0.86 (0.69-1.06) | 0.19 |
| Breast induration (tumour hard)† | | | | 1.00 | -- |
| 50 Gy | 143/616 (23.2%) | 18.5% (15.6-21.8) | 27.1% (23.3-31.2) | 1.00 | -- |
| 41.6 Gy | 159/627 (25.4%) | 18.9% (16.0-22.3) | 28.2% (24.3-32.7) | 1.01 (0.80-1.27) | 0.95 |
| 39 Gy | 139/602 (23.1%) | 15.9% (13.3-18.9) | 21.6% (18.5-25.7) | 0.74 (0.59-0.92) | 0.034 |
| Teleangiectasia | | | | 1.00 | -- |
| 50 Gy | 427/616 (69.3%) | 4.3% (3.6-5.1) | 7.2% (6.3-8.0) | 1.00 | -- |
| 41.6 Gy | 437/627 (70.0%) | 4.9% (4.1-5.8) | 7.8% (6.9-8.8) | 1.00 (0.85-1.17) | 0.99 |
| 39 Gy | 387/602 (64.3%) | 1.3% (0.9-1.9) | 1.9% (1.5-2.5) | 0.43 (0.32-0.57) | 0.002 |
| Breast redness† | | | | 1.00 | -- |
| 50 Gy | 78/616 (12.7%) | 12.1% (10.7-13.8) | 13.3% (11.9-14.8) | 1.00 | -- |
| 41.6 Gy | 61/627 (9.7%) | 9.2% (7.9-10.7) | 11.8% (10.3-13.4) | 0.82 (0.68-1.00) | 0.34 |
| 39 Gy | 49/602 (8.1%) | 7.3% (6.1-8.7) | 7.9% (6.8-9.1) | 0.54 (0.42-0.70) | 0.002 |
| Shoulder stiffness† | | | | 1.00 | -- |
| 50 Gy | 141/616 (22.9%) | 8.8% (7.7-10.1) | 12.3% (10.9-13.9) | 1.00 | -- |
| 41.6 Gy | 109/627 (17.4%) | 7.1% (6.2-8.1) | 14.8% (13.0-16.8) | 0.76 (0.63-0.90) | 0.009 |
| 39 Gy | 81/602 (13.5%) | 7.3% (6.4-8.4) | 11.0% (9.6-12.6) | 0.74 (0.61-0.90) | 0.009 |
| Arm oedema† | | | | 1.00 | -- |
| 50 Gy | 121/616 (19.6%) | 12.8% (11.2-14.7) | 16.3% (14.6-18.2) | 1.00 | -- |
| 41.6 Gy | 109/627 (17.4%) | 11.9% (10.4-13.6) | 13.1% (11.4-14.9) | 1.01 (0.85-1.16) | 0.45 |
| 39 Gy | 61/602 (10.1%) | 6.4% (5.5-7.4) | 8.2% (7.1-9.4) | 0.50 (0.40-0.63) | 0.002 |
| Other† | | | | 1.00 | -- |
| 50 Gy | 187/616 (30.4%) | 1.3% (1.0-1.6) | 1.4% (1.1-1.7) | 1.00 | -- |
| 41.6 Gy | 207/627 (33.0%) | 1.0% (0.7-1.4) | 1.7% (1.3-2.1) | 1.09 (0.98-1.20) | 0.79 |
| 39 Gy | 147/602 (24.4%) | 2.7% (2.1-3.4) | 3.9% (3.2-4.7) | 1.37 (1.14-1.62) | 0.01 |

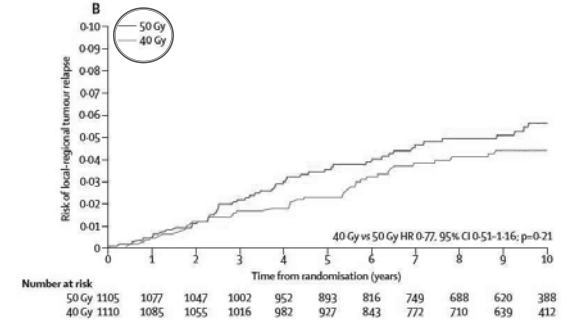
Haviland J.S. et al. Lancet Oncol. 2013 Oct;14(11):1086-94.

START B

- 2215 больных, среднее время наблюдения 9,3 года
- Стадия pT1-3N0-1 (большинство pT1-2, N0 – 1635 (74%)
- Органосохраняющая операция – 2038 (92%)
- Мастэктомия – 177
- Рандомизация:
 - 1105 – 50Гр/2Гр/25 фракций 5 раз в неделю
 - 1110 – 40Гр/2,67Гр/13 фракций 5 раз в неделю
- 868 (43% от 2038) – получили boost (показания к boost до рандомизации!)
- 10-летние результаты

Haviland J.S. et al. Lancet Oncol. 2013 Oct;14(11):1086-94.

START B



Haviland J.S. et al. Lancet Oncol. 2013 Oct;14(11):1086-94.

93

О.В. Мороз

Гипофракционирование – новый стандарт?

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

START B

| Режим фракционирования | Локальный рецидив (%) | p | Локо-регионарный рецидив (%) | p | Общая выживаемость | p |
|----------------------------|-----------------------|-----|------------------------------|------|--------------------|-------|
| 50Гр, 25 фракций по 2Гр | 5,2 | - | 5,5 | - | 80,8 | - |
| 40Гр, 15 фракций по 2,67Гр | 3,8 | 0,1 | 4,3 | 0,21 | 84,1 | 0,042 |

Haviland J.S. et al. Lancet Oncol. 2013 Oct; 14(11):1086-94.

START B

| Moderate or marked events (n/patients; %) | Estimated proportion of patients with event by 5 years (%; 95% CI) | Estimated proportion of patients with event by 10 years (%; 95% CI) | Crude hazard ratio (95% CI) | p value* |
|---|--|---|-----------------------------|----------|
| Breast shrinkage† | | | | |
| 50 Gy 256/1003 (25.5%) | 35.8% (33.6-38.3) | 31.2% (27.9-34.9) | 1.00 | - |
| 40 Gy 223/1006 (22.0%) | 31.4% (9.5-33.6) | 26.2% (23.1-29.6) | 0.80 (0.67-0.96) | 0.015 |
| Breast induration (tumour bed)† | | | | |
| 50 Gy 153/1003 (15.2%) | 32.1% (30.2-34.4) | 37.4% (34.9-39.3) | 1.00 | - |
| 40 Gy 129/1006 (12.8%) | 9.6% (7.9-11.6) | 14.3% (12.3-16.9) | 0.81 (0.64-1.03) | 0.084 |
| Telangiectasia | | | | |
| 50 Gy 52/1081 (4.8%) | 3.8% (2.8-5.2) | 5.8% (4.4-7.7) | 1.00 | - |
| 40 Gy 34/1094 (3.1%) | 1.8% (1.1-2.8) | 4.2% (2.9-5.9) | 0.62 (0.40-0.96) | 0.032 |
| Breast oedemat | | | | |
| 50 Gy 86/1003 (8.6%) | 8.1% (6.6-10.1) | 9.0% (7.3-11.0) | 1.00 | - |
| 40 Gy 49/1006 (4.9%) | 4.7% (3.5-6.2) | 5.1% (3.9-6.7) | 0.55 (0.39-0.79) | 0.001 |
| Shoulder stiffness | | | | |
| 50 Gy 47/1081 (4.3%) | 2.9% (0.7-11.0) | 8.2% (2.9-21.8) | 1.00 | - |
| 40 Gy 3/81 (3.7%) | 3.1% (0.8-11.9) | 3.1% (0.8-11.9) | 0.76 (0.17-3.39) | 0.71 |
| Arm oedemat | | | | |
| 50 Gy 7/73 (9.6%) | 6.0% (2.3-15.3) | 13.5% (6.4-27.0) | 1.00 | - |
| 40 Gy 3/81 (3.7%) | 2.8% (0.7-10.7) | 4.7% (1.5-14.0) | 0.42 (0.11-1.63) | 0.21 |
| Other | | | | |
| 50 Gy 77/1082 (7.1%) | 5.6% (4.3-7.2) | 8.1% (6.5-10.2) | 1.00 | - |
| 40 Gy 53/1095 (4.8%) | 3.3% (2.4-4.6) | 6.4% (4.8-8.4) | 0.65 (0.46-0.93) | 0.018 |

Haviland J.S. et al. Lancet Oncol. 2013 Oct; 14(11):1086-94.

Критика

- 75% (70-79%) – женщины в возрасте 50 и более лет
- 89,8% – опухоли менее 3 см.
- 79% – N0.
- Большинство женщин имело малый и средний размер молочной железы
- 47% – получали «boost». Как это влияет на результат? Оптимальный режим фракционирования?
- 77% (65-90%) не получали химиотерапию
- Для определения риска кардиальной токсичности необходимы более длительные наблюдения
- 92% – органосохраняющие операции
- ? Насколько применимо гипофракционирование при облучении грудной стенки после мастэктомии.

Критика

- Остается под вопросом выбор оптимальной дозы фракционирования
- В исследования не включены пациенты с DCIS.
- Малое количество наблюдений по облучению регионарных зон лимфооттока 14,2% – START A, 7,3% – START B : облучение надключичной зоны ± (аксиллярная зона), никто не получал ЛТ на область парастеральных л/у.
- Сомнительная эффективность при лечении опухолей с дифференцировкой G3. В исследовании OCOG частота локальных рецидивов в течение 10 лет в группе G3 и группе G1-2 составила 15,6% и 4,7% соответственно.
- Стремительно проводится становление методик ускоренного частичного облучения молочной железы (APBI), лучевой терапии с модуляцией по интенсивности (IMRT).

Критика

- Cochrane Collaboration
Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer (Review)
(James M.L. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Nov 10)
- ASTRO
Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline.
(Smith B.D. et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Sep 1; 81(1):59-68.)

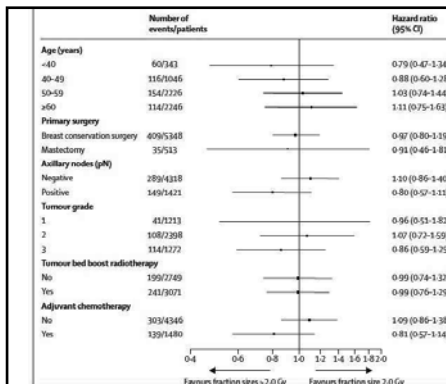


Figure 4: Meta-analysis of local-regional relapse comparing hypofractionated regimens versus 50 Gy in 25 fractions. Includes 5861 patients from the START pilot trial, START-A, and START-B.

Haviland J.S. et al. Lancet Oncol. 2013 Oct; 14(11):1086-94



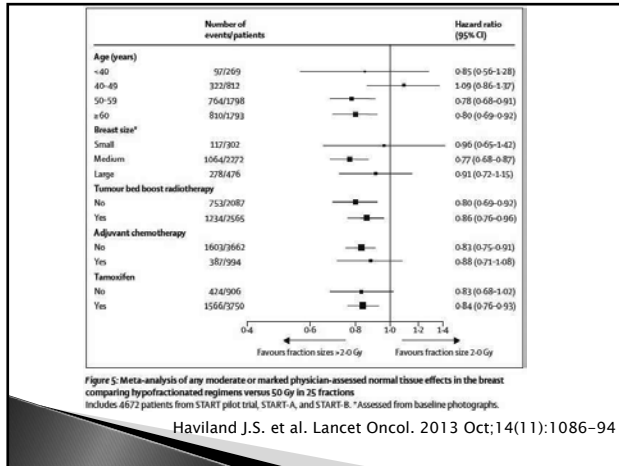


Table 3. Radiotherapy parameters for randomized clinical trials comparing hypofractionated whole breast irradiation to conventionally fractionated whole breast irradiation

| | Canada (18, 19, 21) | RMH/GOC (17, 20) | START A (10) | START B (16) |
|--|---------------------|------------------|----------------|----------------|
| Energy | Co-60, 4 MV or 6 MV | 6 MV* | 6 MV* | 6 MV* |
| Wedges | Yes | Yes | Yes | Yes |
| Inhomogeneity corrections | - | GOC only | Variable | Variable |
| Planning | 2D | 2D-RMH | 2D or 3D | 2D or 3D |
| Central Axis Dose Homogeneity | -7% to +7% | 3D-GOC | -5% to +5% | -5% to +5% |
| Separation | ≤ 25 mm | - | - | - |
| Percent receiving boost | 0% | 75% ¹ | 61% | 39% |
| Boost dose | - | 14 Gy, 7 fr | 10 Gy, 5 fr | 10 Gy, 5 fr |
| Boost modality | - | Electrons | Electrons | Electrons |
| Percent receiving regional nodal irradiation | 0% | 21% | 14% | 7% |
| Target for nodal irradiation | - | SCV ± Ax | SCV ± Ax | SCV ± Ax |
| Use of PAS | - | Yes | - | - |
| Dose to regional nodes | - | Same as breast | Same as breast | Same as breast |

Abbreviations: 2D = two-dimensional; 3D = three-dimensional; Ax = axilla; fr = number of fractions; MV = megavoltage; PAS = posterior

* Cobalt-60 или энергия 10MeV линейного ускорителя использовались для меньшей части пациентов в зависимости от размера молочной железы

¹ - not reported or not applicable.

Smith B.D. et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Sep 1;81(1):59-68.

Выводы

- Метод гипофракционирования (РОД=2,7-3,2Гр, 13-16 фракций, СОД= 39-42,9Гр) при лечении первичного рака молочной определенной группе пациентов является достойной альтернативой традиционному фракционированию и сопоставим по эффективности и безопасности.
- Существующая доказательная база не позволяет полностью отказаться от традиционного фракционирования.
- Оптимально применение гипофракционирования пациентам старше 50 лет, стадией pT1-2N0, после проведения органосохраняющих операций, при отсутствии показаний облучения зон регионарного лимфатического коллектора и проведения адьювантной химиотерапии. Применение повышения облучения ложа опухоли (boost) возможно.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

95

О.В. Мороз

Гипофракционирование – новый стандарт?

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Основные сигнальные пути при раке молочной железы, роль в клинике

презентация

Е. Н. Имянитов

Основные сигнальные пути при раке молочной железы, роль в клинике

Е.Н. Имянитов
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова
С.-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова
Санкт-Петербург

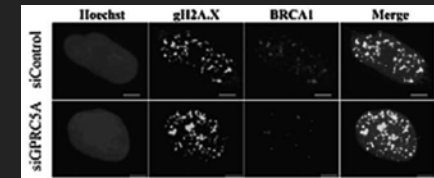
Сигнальные пути

- Синонимы: signal transduction (передача сигнала), signaling pathways (сигнальные пути), signaling cascades (сигнальные каскады)
- Последовательная модификация (активности) молекул (цепочка (ферментативных) модификаций)

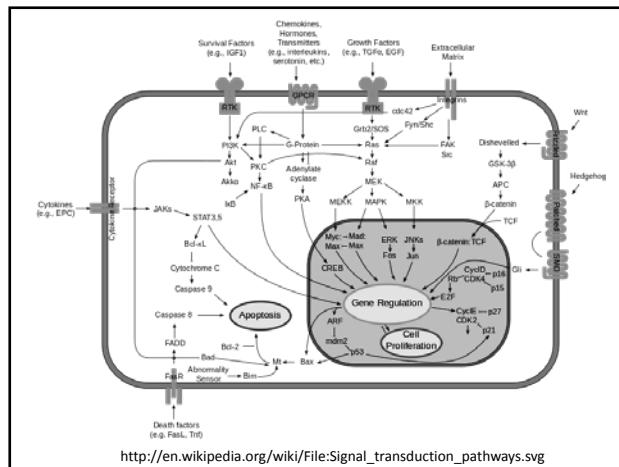


Сигнальные пути

- Ответ клетки на «приказы» многоклеточного организма или реакция на изменившиеся условия
- Изучаются в модельных экспериментах с клетками или очищенными ферментами



Sokolenko et al., 2014

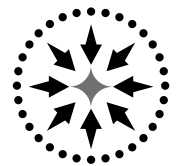


Методические подходы

- Детекция (модификаций) молекул («диагностические» антитела)
- Выявление избирательного взаимодействий между белками (ферментами, ...)
- Направленные экспериментальные воздействия, направленное изменение свойств биомолекул
-

Основные биологические процессы

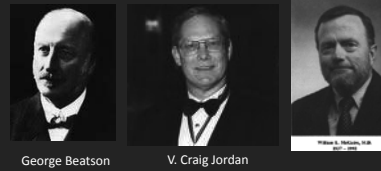
- Клеточное деление (клеточный цикл)
- Поддержание жизнеспособности / программируемая клеточная гибель
- Поддержание целостности генома
- Метаболизм
-



- Норма: сигнальные пути реагирует на потребности организма
- Злокачественная трансформация: накопление клеток вне потребностей организма; автономность сигнальных каскадов пролиферации, апоптоза и т.д.; перестройка «вспомогательных» процессов (метаболизм и т.д.)

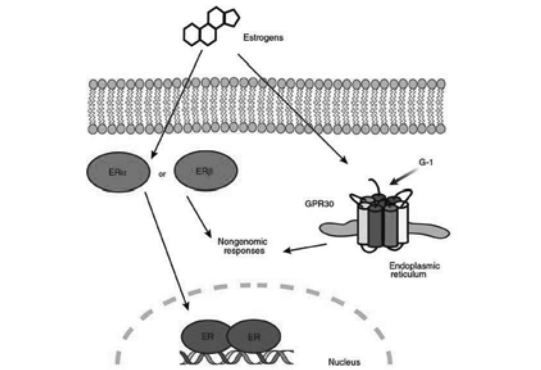
Рецептор эстрогенов

- ER-альфа (ESR1)
- Фактор транскрипции (связывается с ДНК, с другими сигнальными молекулами)
- Активируется эстрогенами (пролиферация клеток)
- ~60-70% РМЖ



George Beatson V. Craig Jordan Hilmar A. Matuschik

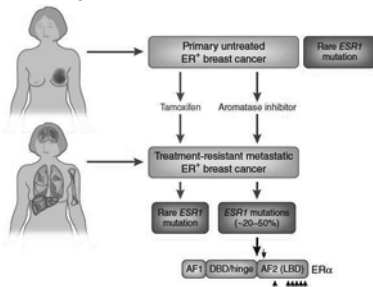
Сигнальный каскад эстрогенов



<http://www.nature.com/nchembio/journal/v2/n4/images/nchembio0406-175-F1.jpg>

Activating *ESR1* mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer

Dan R Robinson^{1,2,12}, Yi-Mi Wu^{1,2,12}, Pankaj Vats^{1,2}, Fengyun Su^{1,2}, Robert J Lonigro^{1,3}, Xuhong Cao^{1,4}, Shanker Kalyana-Sundaram^{1,3}, Rui Wang^{1,2}, Yu Ning^{1,2}, Lynda Hodges¹, Amy Cursky^{1,2}, Javed Siddiqui^{1,2}, Scott A Tomlins^{1,2}, Sameek Roychowdhury⁵, Kenneth J Pienta⁶, Scott Y Kim⁷, J Scott Roberts⁸, James M Rae⁹, Catherine H Van Poznak⁹, Daniel F Hayes⁹, Rashmi Chugh⁹, Lakshmi P Kunju^{1,2}, Moshe Talpaz², Anne F Schott⁹ & Arul M Chinnaiyan^{1-4,10,11}



Oesterreich S, Davidson NE. Nat Genet. 201345(12):1415-6.

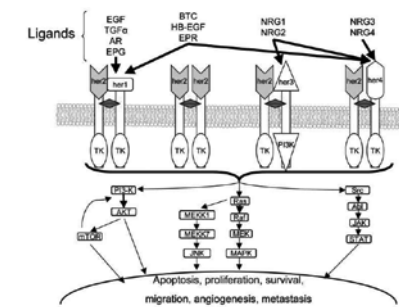
HER2

- Рецепторная тирозинкиназа
- Гомодимеры и гетеродимеры с другими HER-рецепторами
- Свойства злокачественности (пролиферация, mts, ангиогенез, резистентность к апоптозу)
- Маркер плохого прогноза



Dennis Slamon

Сигнальный каскад HER2



<http://breast-cancer-research.com/content/figures/bcr2324-1-1.jpg>

Е.Н. Имянитов

Основные сигнальные пути при раке молочной железы, роль в клинике

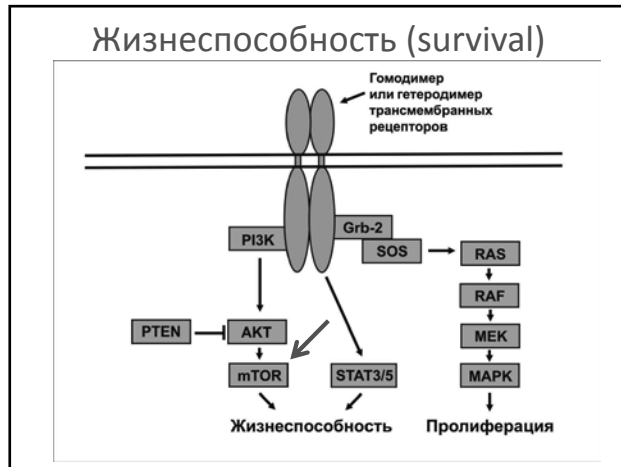
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

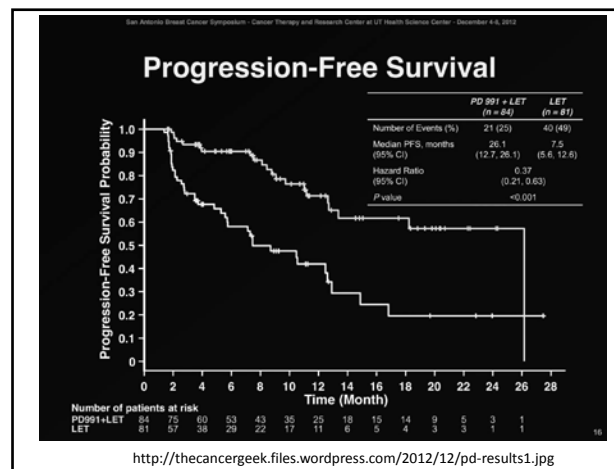
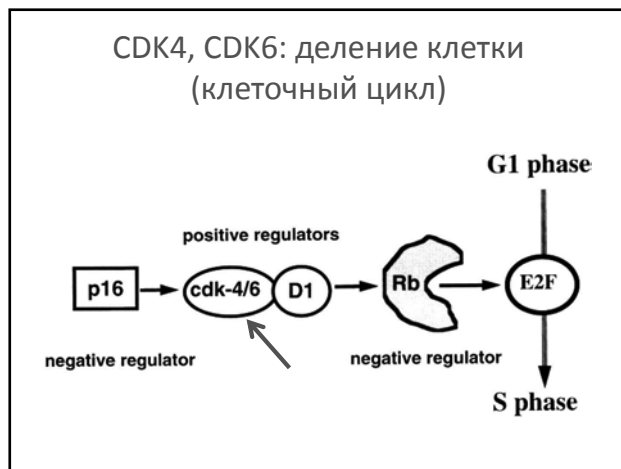
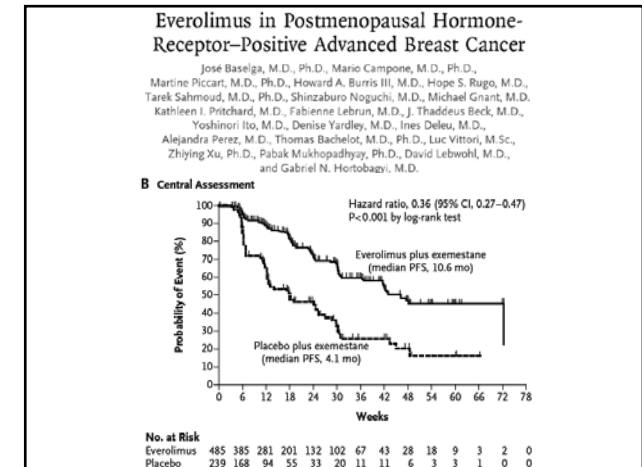
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ



- ### mTOR каскад
- Жизнеспособность клетки
 - Проводит сигналы от мембранных рецепторов
 - Взаимодействие с каскадом эстрогенов
 - Активирует рецептор эстрогенов вне зависимости от лиганда
 - Синтез белков (деление клетки)
 - Ангиогенез



- ### BRCA1: поддержание стабильности генома (репарация ДНК)
- 20% 3- РМЖ + другие категории РМЖ
 - В организме: инактивация одного аллеля BRCA1
 - В опухоли: инактивация обоих аллелей BRCA1
 - Исключительная чувствительность к препаратам платины
 - Резистентность к «золотому стандарту» лечения РМЖ – таксанам
 - PARP-ингибиторы
-

Е.Н. Имянитов
Основные сигнальные пути при раке молочной железы, роль в клинике

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
 БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



BRCA1+ AT-резистентный РМЖ: уникальная чувствительность к цисплатину!



Moiseyenko et al., 2010



Bert Vogelstein



100

Е.Н. Имянитов

**Основные сигнальные пути
при раке молочной железы,
роль в клинике**

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Послеоперационный буст на ложе опухоли: за и против

презентация

Т. М. Шарбура

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ БУСТ НА ЛОЖЕ ОПУХОЛИ: ЗА И ПРОТИВ

Т.М.Шарабура
Челябинский областной клинический онкологический диспансер

Москва, 22 января, 2014

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак молочной железы: статистика в 2012г

| | Выявлено впервые | I-II ст |
|---------------------|------------------|--------------|
| Россия | 56154 | 64,5% |
| Челябинская область | 1404 | 61,9% |

Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году //под редакцией А.Д. КАПИРИНА, В.В., СТАРИНСКОГО, Г.В. ПЕТРОВОЙ

American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria
CONSERVATIVE SURGERY AND RADIATION —
STAGE I AND II BREAST CARCINOMA, 2011

Цель органосохраняющего лечения РМЖ

1. Обеспечение локального контроля и выживаемости эквивалентных мастэктомии;
2. Использование умеренных доз ЛТ для эрадикации микроочагов рака после удаления опухоли;
3. Достижение максимального качества жизни за счет обеспечения высокого косметического результата при минимальной токсичности лечения.

Роль ЛТ в органосохраняющем лечении рака молочной железы

Оценка результатов лечения 10 801 пациентки в мета-анализе 17 рандомизированных исследований

Органосохраняющая операция + ЛТ:
10-летний риск всех рецидивов ↓ с 35,0% до 19,3%
15-летний риск смерти ↓ с 25,2% до 21,4%

Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials // Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Lancet. 2011 November 12; 378(9804): 1707-1716.

Рак молочной железы I-II стадия

Результаты органосохраняющего лечения (лампэктомия + ЛТ) эквивалентны мастэктомии

↓

Лучевая терапия является обязательным компонентом органосохраняющего лечения РМЖ

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005;366:2087-2106.

КОМПОНЕНТЫ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ РМЖ I-II ст

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩАЯ ОПЕРАЦИЯ
Радикальная резекция молочной железы
Секторальная резекция с подмышечной лимфаденэктомией
Квадрантэктомия, лампэктомия, туморэктомия

± ХИМИОТЕРАПИЯ / ГТ
+ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ:



Облучение всей молочной железы ± boost

Т.М. Шарабура
Послеоперационный буст на ложе опухоли: за и против

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Локализация рецидива
после органосохраняющей операции

| | Число больных | Число рецидивов | Рецидив в том же квадранте |
|---------------------|---------------|-----------------|----------------------------|
| Vilcog, 1981 | 314 | 13 | 4 (31%) |
| Clark, 1982 | 680 | 87 | 84 (96%) |
| Schnitt, 1984 | 154 | 12 | 10 (83%) |
| Clarke, 1985 | 436 | 15 | 9 (60%) |
| Leung, 1986 | 493 | 48 | 36 (75%) |
| Van Limbergen, 1987 | 238 | 22 | 19 (86%) |
| Всего | 2325 | 197 | 162 (82%) |

Большая часть рецидивов - в том же квадранте, что и удаленная опухоль !

Риск локальных рецидивов после органосохраняющих операций

| Объем операции | Край отступа | Частота рецидива после ОСО + ЛТ | |
|-----------------|--------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | | Veronesi et al, 1990 (n=705) | Ghosssein et al, 1992 (n=503) |
| квадрантэктомия | 3 – 4 см | 2,2% | 5% |
| лампэктомия | до 2,0 см | 7% | 7% |
| туморэктомия | < 2 см | - | 15% |

Увеличение отступа улучшает локальный контроль, но ухудшает косметический результат

ФАКТОРЫ ЛОКАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ ПОСЛЕ ОСО + ЛТ

Факторы больной // Факторы опухоли // Факторы лечения

Факторы риска локального рецидива:

- Молодой возраст (Taghian 2004; Bartelink, 2007; Kreike, 2009)
- Положительный или близкий (< 2mm) край резекции (Veronesi 1995; Freedman 1999; Park 2000)
- + EIC (Veronesi 1995; Freedman 1999; Park 2000; Voogd, 2001)
- Лимфоваскулярная инвазия (Borger 1994; Veronesi 1995; Voogd, 2001)
- “Triple negative” фенотип (Nguyen, 2008; Millar, 2010; Voduc, 2010)
- Размер опухоли (Канаев, 2002)

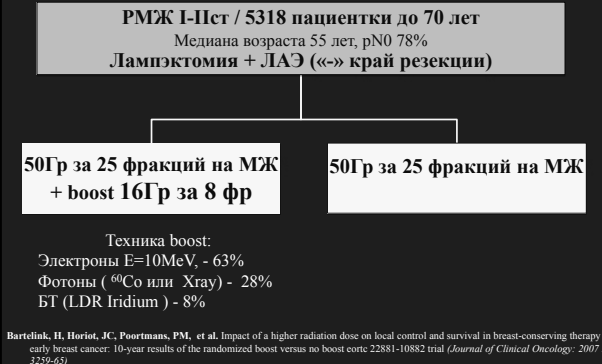
Результаты рандомизированных исследований:
boost улучшает локальный контроль

| Lyon (France) (1986-92) n=1024 Опухоль ≤ 3 см Лампэктомия 82% Квадрантэктомия 16% | 5-летний результат | |
|---|---------------------------------------|--------------------------|
| | 50Гр за 25 фракций на МЖ + boost 10Гр | 50Гр за 25 фракций на МЖ |
| Локальные рецидивы | 3,6% | 4,5% |

Boost: 10 Гр за 4 фракции
Техника: Электроны с E= 9 - 12 MeV
Средний размер поля 8x8см

Romestaing P et al. "Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. // J Clin Oncol. 1997 Mar;15(3):963-8.

EORTC 22881-10882: boost vs no boost (1989 – 1996)



Bartelink, H, Horiot, JC, Poortmans, PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost eortc 22881-10882 trial (Journal of Clinical Oncology: 2007; 25:3259-65)

Результаты рандомизированных исследований:
boost улучшает локальный контроль

| EORTC 22881-10882: boost vs no boost | 10-летний результат | |
|---|---------------------------------------|--------------------------|
| | 50Гр за 25 фракций на МЖ + boost 16Гр | 50Гр за 25 фракций на МЖ |
| Локальные рецидивы | 6,2% | 10,2% |

p < .0001

Bartelink, H, Horiot, JC, Poortmans, PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost eortc 22881-10882 trial (Journal of Clinical Oncology: 2007; 25:3259-65)

Т.М. Шарабура

Послеоперационный буст на ложе опухоли: за и против

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

EORTC 22881-10882: возраст и эффект boost

10-летнее наблюдение

Частота рецидива в возрастных группах

| Возраст | «-» boost | «+» boost 16Гр |
|---------------|-----------|------------------|
| До 40 лет | 23,9% | 13,5% (p= 0,014) |
| 41 – 50 лет | 12,5% | 8,7% |
| 51 – 60 лет | 7,8% | 4,9% |
| Старше 60 лет | 7,3% | 3,8% |

Boost 16Гр
 ↑ локальный контроль во всех возрастных группах!
 Максимальное абсолютное ↓ риска рецидива - до 40 лет!
 Нет различий в выживаемости (ОВ 82%)

Bartelink, H, Horiot, JC, Poortmans, PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost eortc 22881-10882 trial. //Journal of Clinical Oncology: 2007;25:3259-65

EORTC 22881-10882: boost vs no boost

Значимые факторы риска

Jones, HA, Antonini, N, Hart, AA, Peterse, JL, Horiot, JC, Collin, F, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: A subgroup analysis of the eortc boost versus no boost trial (Journal of Clinical Oncology: 2009;27:4939-47)

| Значимые факторы локального рецидива | Медиана наблюдения 10 лет локальные рецидивы | |
|--|--|--------------|
| | «-» boost | + boost 16Гр |
| Повторный морфологический анализ у 1616 пациенток с «-» краем резекции | | |
| Возраст до 50 лет (p< 0,0001) | 19,4% | 11,4% |
| Инвазивная протоковая карцинома Grade III (p=0,026) | 18,9% | 8,6% |

Boost 16Гр существенно снижает риск рецидива, связанный с возрастом и Gr III

EORTC 22881-10882: boost vs no boost

Эффект boost в зависимости от края резекции

Jones, HA, Antonini, N, Hart, AA, Peterse, JL, Horiot, JC, Collin, F, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: A subgroup analysis of the eortc boost versus no boost trial (Journal of Clinical Oncology: 2009;27:4939-47)

| Повторный морфологический анализ у 1616 пациенток с «-» краем резекции | Пятилетний риск % | DCTS % |
|--|-------------------|--------|
| + край резекции | 3,4 | 14 |
| Вблизи край резекции: ≤ 2 мм | 20 | 27 |
| «-» край резекции: > 2 мм | 76 | 59 |

Многофакторный анализ показал отсутствие значимого влияния состояния края резекции на локальный контроль!

Мета-анализ 21 исследования

Результаты органосохраняющего лечения 14 571 пациентки РМЖ I-II ст

«+» или < 1 мм край резекции увеличивает риск рецидива
 Ширина края > 1 мм не влияет на частоту рецидива¹

EORTC 22881-10882 + MARGINS (2000):
Ширина негативного края резекции не является значимым прогностическим фактором
 Увеличение края резекции не улучшает локальный контроль
Необходимо совершенствовать технику буста²

¹Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. // Eur J Cancer. 2010;46:3219-32.
²W.Chen, J.Stroom, J.Sonke, H.Bartelink, A.C. Schmitz, K.G. Gilhuijs. Impact of negative margin width on local recurrence in breast conserving therapy. // Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 2012;104(2):148-54.

Нужен ли boost при подтвержденном «-» крае резекции ?

Arthur DW. "Tumor bed boost omission after negative re-excision in breast-conservation treatment." //Ann Surg Oncol. 2006 Jun;13(6):794-801.

Ретроспективно: (1983 – 1999) 205 пациенток РМЖ I-II ст

Лампэктомиа + Резекция (нет признаков опухоли) → Рецидивы в ложе опухоли – 2%
 Рецидивы вне ложа – 3%
 ЛТ на всю МЖ **без boost** → 15-летний ЛК – 93%
 Без истинных рецидивов – 97,6%

Boost не нужен после резекции с подтвержденным «чистым» краем

Veronesi U, et al, 1993; Kurtz JM., 2001; Arthur DW., 2006

EORTC 22881-10882: «+» край резекции: значение boost ?

Poortmans, PM, Collette, L, Horiot, JC, Van den Bogaert, WF, Fourquet, A, Kuten, A, et al. Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised eortc boost trial (Radiotherapy and Oncology: 2009;90:80-5)

Техника boost:
 • Электроны
 • Со-60 / фотоны
 Внутритканевая БТ

Медиана наблюдения 11,3 лет

| n=251 Доза boost | Локальный рецидив | Выраженный фиброз | |
|---------------------|-------------------|-------------------|----------------|
| | | В молочной железе | В ложе опухоли |
| + 10Гр | 17,5% | 1% | 3% |
| + 26Гр | 10,8% p > 0,1 | 5% | 13% |

Увеличение дозы Boost от 10Гр до 26Гр: Нет достоверных различий в локальном контроле и выживаемости при нарастании фиброзов



EORTC 22881-10882: «+» край резекции: значение boost ?

Частота рецидивов в 2 раза больше, чем в основной группе
(«+» край)15% ↔ 8% («-» край)
Положительный край резекции увеличивает риск рецидива !

**ЛТ не заменит плохую операцию
При «+» крае необходима повторная операция
2 мм - достаточный отступ**

Poortmans, PM, Collette, L, Horiot, JC, Van den Bogaert, WF, Fourquet, A, Kuten, A, et al. Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised eortc boost trial. // *Radiotherapy and Oncology*. 2009; 90: 80-5.

Надо ли увеличивать дозу boost?

| 2000 – 2008гг n=2093 Livi L., 2013 | Медиана наблюдения 5,2 г | | |
|--|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| | Край >5мм Boost: 10 Гр | Край 2-5 мм Boost: 16 Гр | Край < 2 мм или«+» Boost: 20Гр |
| Локальный рецидив | 1,8% | 2,6% | 2,3% |

Эскалация дозы boost нивелирует влияние края резекции, но не позволяет преодолеть эффект независимых предикторов локального рецидива:
Grade III (p=0,045)
(ER-, PR-, Her2/neu-) triple negative subtype (p=0.036)
Большой размер опухоли (p=0.02)

Livi L, Mahtani J, Franceschini D, et al. Radiotherapy boost dose-escalation for invasive breast cancer after breast-conserving surgery: 2093 Patients treated with a prospective margin-directed policy. // *Radiother. Oncol.* 2013 Aug;108(2):273-8.

DCIS: влияние boost на локальный контроль

| 373 пациентки ≤ 45 лет (Omlin et al, 2006) | BCS | BCS + WBI | BCS + WBI + boost |
|---|-----|-----------|-------------------|
| 10-летняя безрецидивная выживаемость | 46% | 72% | 86% p 0.0001 |

Независимые предикторы локального контроля:
доза ЛТ, состояние края резекции
Наибольший эффект от boost - молодой возраст (≤ 39 лет)

DCIS: Буст показан до 50 лет

M.Amicchetti, C. Vidali. Radiotherapy after Conservative Surgery in Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: A Review. // *International Journal of Surgical Oncology* Volume 2012 (2012).

EORTC 22881-10882 Boost: влияние на косметический результат наблюдение 6,5 лет

| Группа | отличный/хороший | Удовл./плохой |
|-----------|------------------|---------------|
| Без boost | 86% | 14% |
| Boost | 71% | 29% |

Poortmans, PM, Collette, L, Bartelink, H, Struikmans, H, Van den Bogaert, WF, Fourquet, A, et al. The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of eortc 22881-10882 "Boost versus no boost" Trial. // *Cancer/Radiotherapy*. 2008; 12: 565-70.

EORTC 22881-10882 Boost и косметический результат

| Наблюдение 10 лет | «-» boost | «+» boost | | |
|-------------------|-----------|-----------|------|-------|
| | | 10Гр | 16Гр | 26Гр |
| Фиброзы 4 ст | 1,6% | 3,3% | 4,4% | 14,4% |

BOOST увеличивает риск умеренных и тяжелых фиброзов
p<0.0001

Poortmans, PM, Collette, L, Bartelink, H, Struikmans, H, Van den Bogaert, WF, Fourquet, A, et al. The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of eortc 22881-10882 "Boost versus no boost" Trial. // *Cancer/Radiotherapy*. 2008; 12: 565-70.

EORTC 22881-10882 Факторы риска фиброза

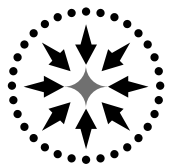
Collette, S, Collette, L, Budiharto, T, Horiot, J, Poortmans, PM, Struikmans, H, et al. Predictors of the risk of fibrosis at 10 years after breast conserving therapy for early breast cancer – a study based on the eortc trial 22881-10882 "boost versus no boost" (*European Journal of Cancer*: 2008; 44: 2587-99)

↑ риск фиброзов

- Облучение всей молочной железы (p<0.01)
- Сопутствующая ХТ
- Boost (p<0.01)
- Послеоперационный отек или гематома (p<0.01)

↓ риск фиброзов

- ДЛТ фотонами > 6 MV



EORTC 22881-10882

Влияние техники boost на результаты

Poortmans, P, Bartelink, H, Horiot, J-C, Struikmans, et al.
The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the eortc boost versus no boost randomised trial (Radiotherapy & Oncology; 2004; 72:25-33)

| 2661 женщин PMЖ T1-2N0-1M0 Техника boost | 5-летняя частота рецидивов | Частота фиброзов |
|--|----------------------------|---------------------|
| Электроны n=1635 | 4,8% 3,6 – 5,9% | Нет различий |
| БТ (LDR) n=225 | 2,5% 0,3 – 4,6% | |
| Фотоны n= 753 | 4,0% 3,4% - 5,5% | |

Косметический результат и локальный контроль: влияние типа boost и АХТ

Budrukicak, A., et al
Cosmesis, late sequelae and local control after breast-conserving therapy: influence of type of tumour bed boost and adjuvant chemotherapy (Clinical Oncology (Royal College of Radiologists); 2007; 19: 596-603)

1022 женщины PMЖ T1-2N0-1M0

| Группы: техника boost | 5-летний локальный контроль | Осложнения (умеренные или тяжелые) |
|-----------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| (A) БТ (LDR) | 90% | 12% |
| (B) БТ (HDR) | 92% | 22% |
| (C) электроны | 93% | 9% |

БТ (HDR): наибольшее количество осложнений
Многофакторный анализ:
ХТ ухудшает косметический результат

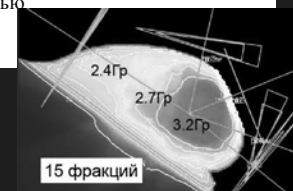
p=0.03

Техника boost: перспективы

Совершенствование техники ДЛТ →

- ☐ Сокращается применение БТ
- ☐ IMRT (ЛТ с модуляцией интенсивности):

- улучшение дозного распределения
- ограничение дозы в органах риска
- эскалация дозы с возможностью одновременного интегрированного boost



15 фракций

Hartmans CW, Meijer GJ, Van Vliet-Voogindevoet J, Van der Sangen MJ, Cassee J. High-dose simultaneously integrated breast boost using intensitymodulated radiotherapy and inverse optimization. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:923-30.
Van der Laan HP, Dolsma WV, Muijers JH, Korevaar EW, Hollander M, Langendijk JA. Three-dimensional conformal simultaneously integrated boost technique for breast-conserving radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:1018-23.

Результаты рандомизированных исследований:

После органосохраняющих операций облучение всей МЖ в стандартном режиме и гиподифракционировании ± boost сопоставимы по локальному контролю и осложнениям

| | Режимы ЛТ | Кол-во пациенток | ОСО % / boost % | Локальный рецидив |
|--------------------------|---|------------------|-----------------|---------------------|
| RMH/GOC 1986–1998 | 50.0/25/5.0 (2.0) 39.0/13/5.0 (3.0) 42.9/13/5.0 (3.3) | 1410 | 100 / 74.5 | 12,1 14,8 9,6 |
| Ontario 1993–1996 | 50.0/25/5.0 (2.0) 42.5/16/3.2 (2.66) | 1234 | 100 / 0 | 6,7 6,2 |
| START A 1998–2002 | 50.0/25/5.0 (2.0) 39.0/13/5.0 (3.0) 41.6/13/5.0 (3.2) | 2236 | 85 / 60 | 3,2 4,6 3,2 |
| START B 1999–2001 | 50.0/25/5.0 (2.0) 40.0/15/3.0 (2.67) | 2215 | 92 / 42,6 | 3,3 2,0 |

JYARNOLD, S.M. BENITZEN, C. COLES, et al. HYPOFRACTIONATED WHOLE-BREAST RADIOTHERAPY FOR WOMEN WITH EARLY BREAST CANCER: MYTHS AND REALITIES //Int J. Radiation Oncology Biol. Phys. Vol. 79, No. 1, pp. 1-9, 2011

RTOG 1005:

Boost при гиподифракционировании

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) of the American College of Radiology (ACR)
стартовало в 2011г

| Режимы | Вся молочная железа СОД / фр | Boost СОД / фр | Кол-во фракций | Продолжительность лечения |
|--|------------------------------|----------------|----------------|---------------------------|
| I Стандартный режим | 50Гр / 25 | 14Гр / 7 | 32 | 6,5 неделя |
| II Гиподифракционирование с последовательным бустом | 42,7Гр / 16 | 14Гр / 7 | 23 | 4,5 неделя |
| III Гиподифракционирование с одновременным бустом | 40Гр / 15 | 48Гр / 15 | 15 | 3 недели |

RTOG 1005 A PHASE III TRIAL OF ACCELERATED WHOLE BREAST IRRADIATION WITH HYPOFRACTIONATION PLUS CONCURRENT BOOST VERSUS STANDARD WHOLE BREAST IRRADIATION PLUS SEQUENTIAL BOOST FOR EARLY-STAGE BREAST CANCER, 2011

Рекомендации

ОСО + ЛТ на МЖ: 45-50Гр за 25-28 фр/42,5Гр за 16фр ± boost

Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
E. Senkus, S. Kyriakides, F. Penault-Llorca, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Annals of Oncology 0: 1-17, 2013

Инвазивный рак МЖ I-II ст [I, A]
Показания для boost :

- ❖ Возраст до 50 лет
- ❖ G III
- ❖ Сосудистая инвазия
- ❖ «+» край резекции

NCCN National Comprehensive Cancer Network **NCCN Guidelines Version 2.2013 Invasive Breast Cancer**

Показания для boost:

- ❖ Возраст до 50 лет
- ❖ G III
- ❖ (сосудистая инвазия, близкий край резекции)

Boost: 10 – 16 Гр за 5-8 фракций

Т.М. Шаратура
Послеоперационный буст на ложе опухоли: за и против

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



Radiotherapy Boost Prediction Models
EORTC 22881-10882

Home IBR Fibrosis Terms of Use About

Клинический пример: Пациентка П., 45 лет
 Диагноз: Рак левой молочной железы pT1bN0M0
 Операция 07.11.2013: PCP
 Инвазивный протоковый рак 7 мм, GII, 4 см от края резекции
 ИИХ: ER (TSS), PR (TSS), Her2neu 1, Ki67 25%
 Тамоксифен +

Номограмма для расчета риска фиброза

Номограмма для расчета 10-летней БРВ

| | | |
|--|------------------|-----------|
| Age (years) | 45 | median 54 |
| Diameter (mm) | 7 | median 15 |
| Tamoxifen | Yes | |
| Chemotherapy | No | |
| DCIS presence adjacent to the invasive tumor | No | |
| Histologic grade | Low/Intermediate | |

Calculate Cqpec

| | | |
|--|-----------------|---------|
| Age (years) | 45 | 25 - 78 |
| Hormonal status | No | |
| Oedema | Yes | |
| Menopausal status | Post-menopausal | |
| Tamoxifen (for post-menopausal only) | Tamoxifen | |
| Concomitant chemotherapy (not including adjuvant chemotherapy) | No | |
| Radiation quality WBI | Co60 | |
| Type of Boost | Co60 | |
| Electron beam energy boost (MeV) | 0 | 4 - 24 |
| Maximum WBI dose known | Yes | |
| Maximum WBI dose (Gy) | 50 | 40 - 55 |

Calculate Cqpec

Given the variables above, the estimated 10-Year IBR-free probability
without boost: 95%
and with boost: 98%

The estimated 10-year probability of moderate or severe fibrosis is
with boost: 45% and without boost: 6%.

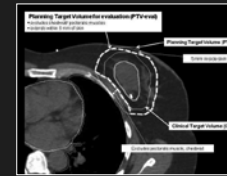
Nomogram to predict ipsilateral breast relapse based on pathology review from the EORTC 22881-10882 boost versus no boost trial. *Radiotherapy and Oncology*, 100 (2011), no. 101-107

Как делать boost

1. Клипирование ложа опухоли
2. КТ – стандарт визуализации ложа опухоли
Планирование по рубцу не обеспечивает адекватного покрытия в 53%
3. Разметочная КТ выполняется после 40Гр или через 4 недели после операции

Объем послеоперационной полости ↓ в процессе ЛТ

3. Отступы:
CTV= полость + 1,0см
PTV=CTV + 0,8 см (0,5-1,0)



Oh KS et al., IROBP 2006;
Sharma R et al., IROBP 2009;
Vicini F et al., IROBP 2004

Заключение

Условия эффективности boost при органосохраняющем лечении РМЖ

- Принятие единого внутреннего протокола, обеспечивающего общие подходы, преемственность и последовательность на всех этапах лечения;
- Индивидуальное планирование послеоперационной ЛТ ± boost с учетом риска рецидива и осложнений;
- Выбор техники boost с учетом имеющихся возможностей и опыта;
- Изучение результатов лечения, анализ неудач.

Т.М. Шаратура

Послеоперационный буст на ложе опухоли: за и против

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Значение стволовых клеток при раке молочной железы

презентация

Н. В. Чердынцева

Значение стволовых клеток при раке молочной железы (проблемы и перспективы)

Чердынцева Н.В.

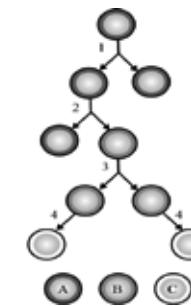


НИИ онкологии СО РАМН, Томск

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Опухолевые стволовые клетки

- Общие сведения
 Происхождение
 Пластичность, факторы регуляции
 Патологическое значение CSC при РМЖ
- Внутриопухолевая гетерогенность
 - Молекулярное стадирование
 - Рецидивирование
 - Метастазирование
 - Ответ на терапию
- Терапевтические подходы
- Элиминация CSC
 - Терапия метастатических ниш



Стволовые клетки
 недифференцированные (незрелые) клетки, способные самообновляться, образуя новые стволовые клетки, делиться посредством митоза и дифференцироваться, превращаясь в клетки различных органов и тканей.

1908: термин «стволовая клетка» (Stammzelle, гемопоэтические КС)
Александр Максимов (1874—1928).

1970: **Фриденштейн Александр Яковлевич** выделил из костного мозга морских свинок, фибробласто-подобные клетки – мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки

A — стволовая клетка. **B** — клетка-предшественник. **C** — дифференцированная клетка.
 с сайта en.wikipedia.org.

2012 г. Нобелевская премия
 Открытие возможности перепрограммирования дифференцированных клеток в плюрипотентные



John Bertrand Gurdon Shinya Yamanaka

Лауреаты Нобелевской премии по физиологии и медицине 2012 года Джон Гердон и Синъя Яманака
 Фото с сайтов www.smh.com.au и www.ucsf.edu

Начало эпохи клонирования

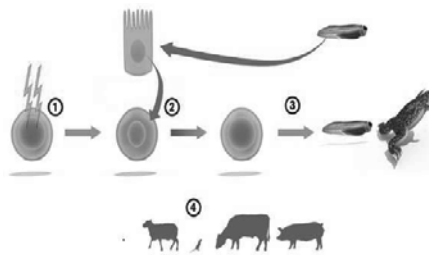
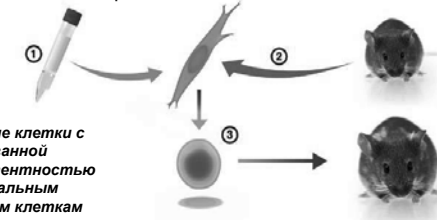


Схема экспериментов Д. Гердона (1962). Он уничтожил ультрафиолетом ядро в икринке шпорцевой лягушки *Xenopus laevis* (1), пересадил туда ядро, взятое из дифференцированной клетки кишечника головастика того же вида (2), в результате чего из икринки развился головастик, а затем и взрослая лягушка (3). Таким же образом можно получать и организмы млекопитающих (4).
 Изображение с сайта www.nobelprize.org

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки

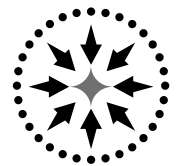


Стволовые клетки с индуцированной плюрипотентностью = эмбриональным стволовым клеткам

Схема экспериментов С. Яманаки. Гены четырех белков (*Oct3/4*, *Sox2*, *Klf4* и *c-Myc*) помещаются в дифференцированный фибробласт, полученный от мыши. Этот фибробласт превращается в плюрипотентную стволовую клетку (3), из которой можно получить взрослый мышинный организм.

Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors

Kiatsubank Takahashi^{1,2}, Aoyi Tanabe¹, Masahito Ohnuki¹, Megumi Nishita^{1,2}, Takanobu Ichikawa^{1,2}, Kiyohito Tomiyama^{1,2} and Shinya Yamanaka^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11}
¹Department of Stem Cell Biology, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan
²RIKEN, Japan Science and Technology Agency, Tsukuba 305-8565, Japan
³National Institute of Child Health and Development, Seto Yamada, Chiba 260-8616, Japan
⁴Yoshida Institute of Integrative Cell Matrix Science, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan
⁵Center for Genome Dynamics, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan
⁶DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.019



Опухолевые стволовые клетки =иницирующие опухоль

The cancer stem cell model

The stochastic model

1937 г. Furth& Kahn: индукция лейкемии у мышей

Метод лимитирующих разведений культур опухолевых клеток

Редкие популяции клеток давали начало опухолям при имплантации мышам

Стохастическая модель: любые соматические клетки дают начало новой опухоли, опухолевая прогрессия в результате появления клонов, которые приобретают преимущество благодаря онкогенным мутациям или эпигенетической модификации.

Иерархическая модель: Опухоли поддерживаются стволовыми раковыми клетками, подобно тому, как обычные стволовые клетки строят нормальные ткани: 1977 г для миелоидного лейкоза и некоторых нейробластом (Hamburger A.W., Salmon S.E. // Science, 1977).

Технология изучения гистогенеза (lineage tracing)

Гетеротопическая трансплантация: возможность изменения свойств и поведения клеток при трансплантации в новом микроокружении

- Какова физиологическая судьба этих клеток в «родном» микроокружении?
- Действительно ли эти клетки могут дать в нем начало новым опухолям?

Научное кредо «Увидеть, чтобы поверить», Генетическая технология анализа гистогенеза (lineage tracing): позволяет выявить паттерн клеток, делящихся в ткани, то есть в условиях их естественного микроокружения, и наблюдать динамику процесса в микроскоп.

Cédric Blanpain (Université Libre de Bruxelles, Belgium)

Развитие папиллом и карцином кожи у мышей из стволовых клеток

Мышам трансфицировали генетическую конструкцию. Стволовые клетки кожи и их потомки при введении тамоксифена, продуцировали белок YFP и флуоресцировали под действием ультрафиолета желтым светом.

K14-CREER-Rosa-YFP

Индукция ДМБА и промотором TPA

Показано, что образование папиллом и плоскоклеточных карцином происходит за счет стволовых клеток.

Индукция ДМБА и промотором TPA плоскоклеточных карциномы кожи мышей

No tamoxifen

Tamoxifen 0.35 mg

Driessens G., Beck B., Cauwe A., Simons B.D., Blanpain C. Defining the mode of tumour growth by clonal analysis // Nature. – 2012. – Vol.488. – P.527-530

Стволовые клетки молочной железы

A

А. Зрелый проток молочной железы

Стволовые клетки CD49f+ErCAM+ALDH+ находятся в базальном компартменте

B

В. Развитие молочной железы мышм в жировой ткани. Стволовоподобные поверхностные клетки инвазируют и формируют миоэпителиальные клетки.

B.Tiede, Y Kang. Cell Research (2011)

Опухолевые стволовые клетки (CSC: Cancer Stem Cells) инициируют рост опухоли молочной железы

CD44+CD24-/low клетки от больных РМЖ формировали опухоли у иммунодефицитных мышей

Получали серийные пассажи (способность CSC к формированию вторичных опухолей)

a

CD24+ site

b

CD24- site

c

Non-Tumorigenic

d

Tumorigenic

Иньекция CD44CD24+клеток – нет опухоли

CD44CD24-/low - есть опухоль

(Ali-Hajji et al, 2003, PNAS)

Маркеры стволовых клеток рака молочной железы

CD44 high и CD24 low, ALDH+ CSC

CD44 – рецептор гиалуроновой к-ты и ко-рецептор для тирозинкиназного рс, ассоциирован со «стволовым» состоянием.
CD24 – мембранный гликопротеин, его высокая экспрессия ассоциирована с дифференцированными клетками.
ALDH – альдегиддегидрогеназа (тестирование активности).

A

Aldefluor

B

CD24

C

Mammosphere

Функциональная валидация CSC РМЖ:
Оценка экспрессии генов
Формирование маммосфер
Формирование опухолей у иммунодефицитных мышей

McDermott, Wicha, Mol Oncol, 2010



Происхождение опухолевых стволовых клеток

1. Stem cell → 2. Progenitor cell → 3. Differentiated cell

Внутри- и межопухолевая гетерогенность CSC

Возможен переход между фенотипами клеток (трансдифференцировка)

- Мутационные события в стволовых клетках
- Мутации в клетках предшественниках
- Несколько мутаций в дифференцированных клетках (дерепрессия стволового состояния)

2009 Terese Winslow

Возможность фенотипических переходов между клетками (in vitro, in vivo)

1) Linear hierarchy → 2) "Evolved" Cancer Stem Cell

S. Yamanaka: индуцированные плюрипотентные клетки

Oct3/4, Sox2, Klf4 и c-Myc трансдукция: нетуморогенные клетки MCF10A приобретают фенотип CSC (Nishi et al., Oncogene, 2013)

Показана возможность «перехода» дифференцированных соматических клеток в стволовые (Chaffer et al, PNAS, 2011, Friedmann-Morvinski et al. Science, 2012)

1. формирование CSC из стволовых клеток или предшественников
2. формирование CSC из дифференцированных клеток под влиянием факторов микроокружения

(T.Owens, M.Naylor, Frontiers in Physiology 2013)

Факторы, способствующие формированию опухолевых стволовых клеток

Гипоксия, радиация, воспалительные клетки, цитокины, терапия. EMT (epithelial-mesenchymal transition). Транскрипционные факторы (регуляция генной экспрессии FOXC2, Slug и др.). Эпигенетическая модификация (метилирование гистонов: EZH2 - гормональная регуляция)

Опухолевые клетки в EMT: CD44 high и CD24 low, ALDH фенотип, образование маммофер, инициация опухоли in vivo, самовозобновление

Meyer et al Breast Cancer Res 2009, Wendt et al., 2009, VanVlierken et al. Stem Cells Transl. Med. 2013)

Mechanism of nonCSC-to-CSC plasticity

Microenvironmental cues e.g. TGFβ

Bivalent/Poised → Active (Zeb1)

Basal non-CSCs → Basal CSCs

Repressed (Zeb1) → No effect

Luminal non-CSCs

Ген ZEB1 – критический фактор перехода неCSC в CSC
Клетки базально клеточного РМЖ легко переходят в состояние CSC (ген ZEB1 сверх экспрессирован под влиянием TGF-beta, транскрипционный репрессор E-кадгерина)
Клетки люминального подтипа – нет (ген ZEB1 ингибирован)

WEINBERG LAB, CELL, JULY 3, 2013

Чрезвычайно высокая пластичность и гетерогенность опухолевых стволовых клеток

Патологическое значение CSC при РМЖ

- Внутриопухолевая гетерогенность
- Молекулярное стадирование
- Рецидивирование
- Метастазирование
- Ответ на терапию

Межопухолевая гетерогенность vs Внутриопухолевая гетерогенность

Межопухолевая гетерогенность (Intertumour heterogeneity)

Внутриопухолевая гетерогенность (Intratumour heterogeneity)

Subclone 1, Subclone 2, Subclone 3

Clonal heterogeneity

Intracellular genetic and non-genetic heterogeneity

Внутриопухолевая гетерогенность - сосуществование в пределах одной опухоли клеток (опухолевых и стромальных) с различными биологическими свойствами

В 1930-х – функциональная и фенотипическая гетерогенность: стволовые клетки

Высокая неоднородность ОСК в пределах одной опухоли, разные субклоны, возможность клональной эволюции.

Проблемы диагностики и терапии

CSC и молекулярные субтипы PMЖ

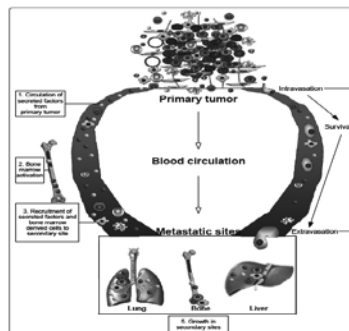
- CD44 high и CD24 low, ALDH+ CSC ассоциирован с базально-подобным субтипом, BRCA1+ (66 греки).
- В низкодифференцированном раке в 3-4 раза больше CSC.
- Claudin-low PMЖ: высокая частота CD44 high и CD24 low ALDH+ CSC, активация FOXC2.
- ALDH+ CSC выше в трипл-негативном PMЖ (59, 64).
- HER2 экспрессия коррелирует с ALDH, плохим прогнозом.
- Наличие CSC ассоциировано с прогностически неблагоприятными субтипами

CSC и рецидивирование

Опухолевые стволовые клетки обеспечивают рецидивирование после терапии

McDermott, Wicha, Mol Oncol, 2010, T.Owens, M.Naylor, Frontiers in Physiology 2013

Метастазирование



У 30% пациентов после удаления опухоли обнаруживаются опухолевые клетки в кровотоке
У 20-60% – в костном мозге

A. Santamaria-Marti'nez & J. Huelsken, The niche under siege: novel targets for metastasis therapy. J Intern Med 2013

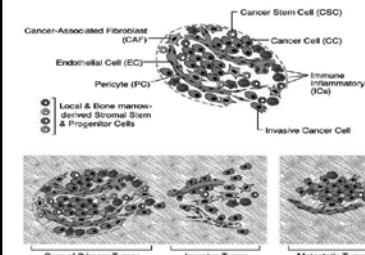
Наличие опухолевых клеток в циркуляции и в сайтах метастазирования не является достаточным условием для реализации макromетастаза (в 50% случаев они не развиваются)

Процесс метастазирования определяется не только свойствами опухолевых клеток, но и условиями среды, которые обеспечивают подвижность, миграцию и выживание в отдаленных сайтах.

Place et al. Breast Cancer Research 2011

Микроокружение – фактор регуляции метастазирования

Обнаружены гены, супрессирующие метастазирование, но не влияющие на рост клеток опухоли в первичном узле.



Полагают, что эти гены обеспечивают восприятие сигналов выживания от микроокружения, таким образом определяя будут ли метастатические клетки развиваться или рост опухоли будет ингибирован

Stoeg, P. S. Metastasis suppressors alter the signal transduction of cancer cells. Nature Rev. Cancer 3, 55-63 (2003); 89 Vaidia, K. S. et al. Breast cancer metastasis suppressor-1 differentially modulates growth factor signaling. J. Biol. Chem 283, 28354-28360 (2008).

Метастатические ниши

Концепция «семян и почвы», Paget, 1889, (Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. Cancer Metastasis Rev 1889; 8: 98-101).

Концепция метастатических ниш, D.Lyden, 2001

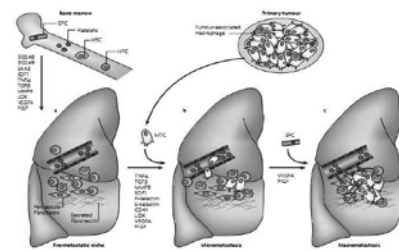
(D.Lyden, Impaired recruitment of marrow-derived VEGFR1 hematopoietic and VEGFR2 endothelial precursor cells block tumor angiogenesis and growth. Nat. Med., 2001, 7)

Метастатические ниши - это совокупность клеток предшественников костномозгового происхождения, опухоль-ассоциированных макрофагов, фибробластов, лимфоцитов и молекул межклеточного матрикса, с которыми взаимодействует опухолевая

клетка (M. H. Barcellos-Hoff, D. Lyden and T. C. Wang. The evolution of the cancer niche during multistage carcinogenesis. Nature Reviews Cancer | AOP, published online 13 June 2013

CSC и метастатические ниши

Модель развития метастатических ниш



Опухолевые клетки через кровотока поступают в уже сформированные преметастатические ниши, образуя микрометастатические ниши.

Покоящееся состояние клеток опухоли в кровотоке и микрометастатических нишах обеспечивается стволовыми свойствами клеток и условиями среды

VEGF, фибробласты, макрофаги, гемопоз. предшественники, фибронектин, МСК + клетки опухоли + сосуды
Bethan Psaila and David Lyden, 2009

ПОКОЯЩИЕСЯ ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ (TUMOR CELL DORMANCY)

Причиной высокой жизнеспособности и персистенции покоящихся опухолевых клеток могут быть ниши:

защита от иммунной системы (наличие миелоидных ЕСК);

CSC резистентны к стандартной цитостатической терапии

(C. Coghlin, G. I. Murray, Current and emerging concepts in tumour metastasis. J Pathol 2010, 222: 1-15)

Каковы клеточные и молекулярные события, обеспечивающие формирование метастатических ниш покоя и активации опухолевых клеток?



В.М.Перельмутер «Метастатические ниши», 22.11.2013.

Н.В. Чердынцева

Значение стволовых клеток при раке молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

БИОХИМИЯ, 2012, том 77, вып. 1, с. 130 – 139
 РИСКОВАННЫЕ ГИПОТЕЗЫ
 DOI: 10.1006/04-033.2.001.89

ПРЕНИША КАК ОТСУТСТВУЮЩЕЕ ЗВЕНО КОНЦЕНЦИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ НИШ, ОБЪЯСНЯЮЩЕЕ ИЗБЫРАТЕЛЬНОЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ И ФОРМУ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ*

© 2012 г. В.М. Перельмутер¹, В.Н. Манский^{2,3,4}

¹НИИ онкологии СО РАМН, 634028 Томск, ул. Савинко, 12/1
²ФГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, Медицинский факультет, Россия, 650058 Барнаул,
 ул. Мухоморова стрит, 2, 3-этажный корпус, gms@yandex.ru
³Федеральный научный центр радиационной биологии и биомедицины
 МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991 Москва,
 Ленинский проспект, 28/29/30/31

Прениша – совокупность клеточных и молекулярных событий, развивающихся в месте будущего развития метастаза до поступления в него костномозговых клеток предшественников. Основой прениши является активация эндотелия микроциркуляторного русла органов мишеней в очаге будущего метастаза в условиях хронического персистирующего продуктивного воспаления, которое может быть индуцировано поступающими из первичной опухоли цитокинами и независимо от нее. Прениша особенно легко возникает в органах, богатых органспецифическими макрофагами (легкие, печень, мозг и т.д.), где эндотелий имеет врожденную способность к интенсивному рекрутированию миелоидных клеток-предшественников макрофагов, особенно в условиях воспаления. На основе гипотезы можно сформулировать ряд предсказаний для экспериментальной проверки и пути для возможной профилактики метастазирования у части онкологических больных.

CSC и эффективность химиотерапии

- После конвенциональной ХТ - обогащение опухоли CSC (т.е. резистентность к ХТ).
- Уровень CSC коррелирует с резистентностью к ХТ (58 греки)
- НАХТ не в состоянии устранить опухолевые клетки, подвергшиеся ЕМТ (Michal Mego, et al. Int. J. Cancer: 130, 808-816 (2012))
- Рецидивирование опухоли после ХТ за счет CSC.

Причины резистентности CSC к ХТ

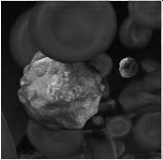
- CSC находятся в состоянии покоя (не делятся), резистентны к цикл-зависимой ХТ
- Резистентность к апоптозу – экспрессия bcl2 и др. (45 греки)
- Экспрессируют гены множественной лекарственной устойчивости (ABC транспортеры – ABCG2, ABCB1)
- ALDH метаболизирует (инактивирует) ЦФ и др. алкилирующие средства

CSC и ответ на радиотерапию

- Резистентность CSC: низкий уровень реактивных форм кислорода - нет повреждающего эффекта на ДНК.
- Экспрессия антиоксидантных генов (ALDH);
- Снижение экспрессии проапоптотического гена p21.
- Увеличение активности теломеразы – избегание остановки клеточного цикла.
- Усиление репаративных процессов. (Diehn et al. Nature, 2009; Lagadic et al. Breast Cancer Res, 2010)

CSC и эффективность гормонотерапии

- Тамоксифен-резистентный рак – выражены «стволовые» свойства.
- Наличие CSC связано с резистентностью к гормонотерапии (Kabos et al. Breast Cancer Res Treat, 2011)



Перспективы терапевтических подходов

1. Элиминация опухолевых стволовых клеток
1. Комбинированное воздействие на стволовые и другие опухолевые клетки
3. Воздействие на микроокружение (стромальные и воспалительные компоненты)
4. Воздействие на ниши

(M. Banys, A. Hartkopf, N. Krawczyk, T. Kaiser, F. Meier-Stiegen, T. Fehm, H. Neubauer Dormancy in breast cancer. Breast Cancer: Targets and Therapy 2012;4 183–191)

Элиминация опухолевых стволовых клеток. Поиск потенциальных анти-CSC агентов. Доклинические исследования

Биоинформатический поиск. In vitro на обогащенных популяциях CSC. Подбор доз, не действующих на нормальные стволовые клетки



Активность тестируется на моделях первичных ксенографтов (обогащенных CSC) у иммунодефицитных мышей

- 1 - введение агента при пальпируемой опухоли : эффект анти-CSC умеренный. Комбинация агентов- регрессия опухоли.
- 2 - введение анти-CSC агента сразу после трансплантации CSC-обогащенной опухоли: предотвращение роста опухоли

Оценивается воздействие на опухоль без оценки прогрессии (McDermott, Wicha, Mol Oncol, 2010)

Элиминация опухолевых стволовых клеток. Комбинированное воздействие на стволовые и другие опухолевые клетки

Мишени: мембранные маркеры, генетические, эпигенетические нарушения в сигнальных путях CSC

1. Воздействие на мембранные маркеры
2. Notch сигнальный путь (абберантен в протоковой карциноме, особенно HER2/neu+);
3. PI3K/Akt/mTOR, STAT3, PTEN сигнальные пути
4. Wnt-бета катенин сигнальный путь.
5. Hh (Hedgehog) сигнальный путь
6. Воздействие на апоптоз
7. Регуляция асимметричности деления (ингибировать самообновление)
8. Регуляция свойств стволовости (MIPNK)
9. РНК-интерференция (RNAi) - процесс подавления экспрессии гена на стадии транскрипции, трансляции, деаденилирования или деградации мРНК при помощи малых молекул РНК. (McDermott, Wicha, Mol Oncol, 2010; Economopoulou et al. Oncologist 2012; T.Owens, M.Naylor, Frontiers in Physiology 2013; Sale et al. Nat Cell Biol.2013; Gu et al. Cell Stem Cell, 2013)

Препараты по новому назначению

- Метформин
- Салиномицин
- Репертаксин (ингибитор рецептора к ИЛ-8 при трансплантации)
- Ингибитор секретазы (болезнь Альцгеймера)

Включены в клинические исследования

McDermott, Wicha, Mol Oncol. 2010; Economopoulou et al. Oncologist.2012; T.Owens, M.Naylor, Frontiers in Physiology 2013; Sale et al, Nat Cell Biol.2013; Madjd et al, Asian Pac J of Cancer Prev, 2013

Проблемы поиска эффективных антиCSC агентов

- ❖Механизмы регуляции сходны в нормальных и опухолевых стволовых клетках: анти CSC агенты не должны повреждать нормальные SC
- ❖Нет убедительных клинических доказательств мажорного вклада CSC в исход – необходимо воздействие и на другие факторы
- ❖В преclinical исследованиях не учитывается опухолевая прогрессия (метастазирование, рецидивирование)
- ❖Терапия формирует условия для селекции резистентных клеток и стимуляции формирования CSC

Чрезвычайно высокая пластичность и гетерогенность опухолевых стволовых клеток

Клинические исследования анти-CSC противоопухолевых препаратов: проблемы

- ❖ Объективный маркер эффективности лечения: показатели выживаемости (3-я фаза исследований- длительно, дорого)
- ❖ Суррогатный маркер: уменьшение опухоли (2-я фаза) считается клиническим выигрышем – для выбора на 3-ю фазу
- ❖ Нет корреляции объективного ответа опухоли с выживаемостью: в связи с наличием резистентных CSC, гетерогенности опухолевых клеток и микроокружения
- ❖ Более выраженный эффект: анти-CSC агент с химиотерапией (одновременное воздействие на CSC и остальные опухолевые клетки)

Из сотен потенциальных агентов, отобранных в доклинических исследованиях, лишь единицы доходят до клиники, их эффективность ограничена

(Blabietz, Lyden et al, Nat Med 2013; Z Madjd et al, 2013, McDermott, Wicha, Mol Oncol, 2010; Economopoulou et al, Oncologist.2012)

Терапия метастатических ниш

- ✓Стратегия лечения рака, основанная на ингибции aberrantных сигнальных путей CSC и других опухолевых клеток, не является оптимальной
- ✓Необходимо использовать методы лечения, направленные на метастатические ниши.
- Терапия ниш, направленная против хронического воспаления.

Стратегия профилактики и терапии рака может быть связана с повреждением ниши, у которой довольно ограниченный фенотипический репертуар в пределах организма и у разных людей.

(M. H. Barcellos-Hoff, D. Lyden and T. C. Wang, The evolution of the cancer niche during multistage carcinogenesis. Nature Reviews Cancer 2013; A. Santamaria-Marti' nez & J. Huelsken. The niche under siege: novel targets for metastasis therapy. J Intern Med 2013)

В.М.Перельмутер «Метастатические ниши», 22.11.2013.

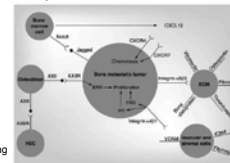
Состояние метастатической ниши может меняться: «созревание ниши» приводит к реализации метастазирования.

Факторы созревания ниши

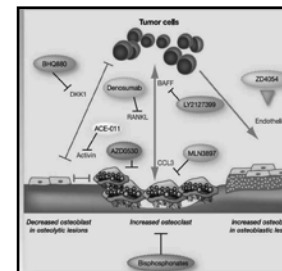
Развитие провоспалительного микроокружения (хроническое воспаление :Th2 лимфоциты, альтернативно-активированные макрофаги M2, набор цитокинов, индуцированных CD4 + T КЛЕТКАМИ (Muller-Hermelink N. et al. TNFR1 signaling and IFN-gamma signaling determine whether T cells induce tumor dormancy or promote multistage carcinogenesis. Cancer Cell. 2008;13(6):507-518.)

Процессы повреждения (травмы, операции) с активацией процессов регенерации

Активация покоящихся опухолевых клеток может происходить под влиянием стресса или болезни и таким образом запускать цепь изменений, приводящих к развитию метастазов. C. Coghlin, G. I. Murray. Current and emerging concepts in tumour metastasis. J Pathol 2010



Молекулы, вовлеченные в хоминг опухолевых клеток в костный мозг (Patel et al, Future oncol, 2011)



Новые потенциальные мишени

- репертаксин (ингибитор рецептора к ИЛ-8 CXCR1) инициирует апоптоз CSC, ингибирует метастазирование
- Lerdelimumab, анти TGF-beta AT, ингибирует TGF-beta сигнальный путь в стромальных клетках костного мозга (EMT)
- специфические ингибиторы миелоидных клеток, экспрессирующих VEGFR1, ингибиторы LOX или fibronectin (Bethan Paalis and David Lyden. Nature Reviews - Cancer 2009. Yamamoto, M. et al. Cancer Res. 2008).

Vallet et al. Clin Cancer Res 2010

Предполагают, что бисфосфонаты могут быть эффективными для элиминации **покоящихся** в костном мозге опухолевых клеток (Solomayer EF, Gebauer G, Hirrie P, et al. Ann Oncol. Epub March 1, 2012.)

Бисфосфонаты влияют на микроокружение, изменяя образование ростовых факторов и цитокинов, ингибируют клеточную адгезию, инвазию и пролиферацию, вызывают апоптоз (Cleazardin P et al, Cancer Res. 2005;65(12):4971-4974.)



Проблемные вопросы

Таргетные препараты, направленные на отдельные молекулы межклеточного матрикса и интегрины не могут быть эффективными !?

Мишенью должны быть «клеточные процессы»: управление типом воспалительных иммунных эффекторных реакций, являющиеся основой прениш, имеющих значение в активации покоящихся (микростатических) опухолевых клеток и развитии макрометастазов

Требуется разработка схем предоперационной, предлучевой, предхимиотерапевтической противовоспалительной терапии с целью профилактики развития прениш и метастатических ниш.

В.М.Перельмутер. «Метастатические ниши». 22.11.2013

ПЕРСПЕКТИВЫ

Воздействие на «семена» и «почву»

1. Элиминация опухолевых клеток
2. Регуляция микроокружения
3. Воздействие на метастатические ниши

(M. Banys, A. Hartkopf, N. Krawczyk, T. Kaiser, F. Meier-Stiegen, T. Fehm, H. Neubauer Dormancy in breast cancer. Breast Cancer: Targets and Therapy 2012;4 183–191)



Благодарности:
В.М.Перельмутеру
Н.В.Литвякову
Е.В.Денисову
М.В.Завьяловой

Благодарю за внимание!

115

Н.В. Чердынцева

**Значение стволовых
клеток при раке
молочной железы**

**РАК
МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Повторное облучение при локальных рецидивах

презентация

Ж.А. Старцева

Лучевая терапия в комплексном лечении и профилактики местных рецидивов рака молочной железы

Старцева Ж.А.
Великая В.В.,
Мусабаева Л.И., Лисин В.А.
ФГБУ «НИИ онкологии», г. Томск

Актуальность

ОПЕРАЦИЯ →

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ →

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ →



Актуальность

Метаанализ (42 000 пациентки) выявил статистически значимое влияние локального контроля на общую выживаемость больных за период наблюдения 15 лет

предотвращение каждых 4 случаев рецидива в течение 5 лет послеоперационного периода позволяет избежать смерти 1 пациентки в течение 15 лет (соотношение 4:1).

EVCTCG, 2005

Основные клиничко - морфологические факторы, определяющие риск развития рецидива у больных РМЖ

- Размер первичной опухоли
- Отечно-инфильтративная форма
- Мультицентричный характер роста
- Степень злокачественности опухоли
- Наличие опухолевых клеток по краю кожных поскутов после РМЭ
- Прорастание опухоли капсулы лимфоузла
- Лимфоваскулярная инвазия
- Отрицательный рецепторный статус

Возраст

Состояние менструально-овариальной функции



Valli M. 2012, Nagao T. 2013, Moo T. 2013, Paul S. 2013

Актуальность

Местные рецидивы РМЖ

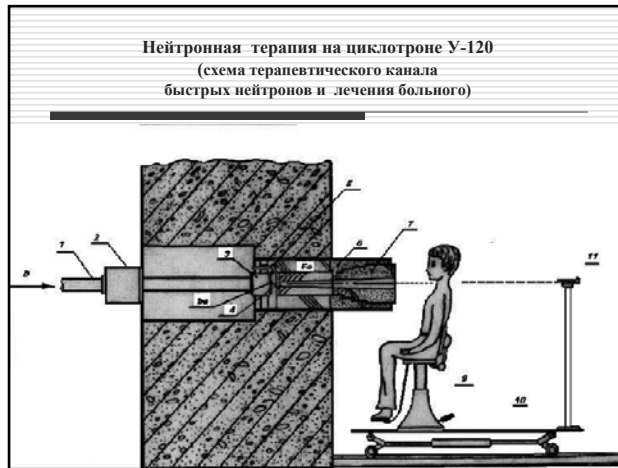
- Отличаются большой вариабельностью по чувствительности к проводимой химиолучевой терапии
- Возникают на фоне измененных тканей после проведенного хирургического и/или лучевого лечения первичного опухолевого процесса
- Рецидивы, появляющиеся после полного курса лучевой терапии, обладают радиорезистентностью и характеризуются меньшей чувствительностью опухоли к ионизирующему излучению
- Фотонная терапия дает благоприятные непосредственные результаты, но не гарантирует возникновения повторных радиорезистентных форм местных рецидивов РМЖ

Актуальность



- В ФГБУ «НИИ онкологии» г.Томска лучевая терапия быстрыми нейтронами 6,3 МэВ на циклотроне У-120 применяется с 1984 года
- Разработаны способы нейтронной терапии в комплексе с системными методами воздействия и операцией для лечения больных МР РМЖ (патенты РФ)
- Создана компьютерная программа для расчета доз нейтронной и смешанной гамма-нейтронной терапии на основе модификации математической модели ВДФ
- Нейтронная терапия применяется примерно у 25 % больных и рассматривается как один из возможных путей повышения эффективности лучевой терапии ЗНО, резистентных к фотонному излучению





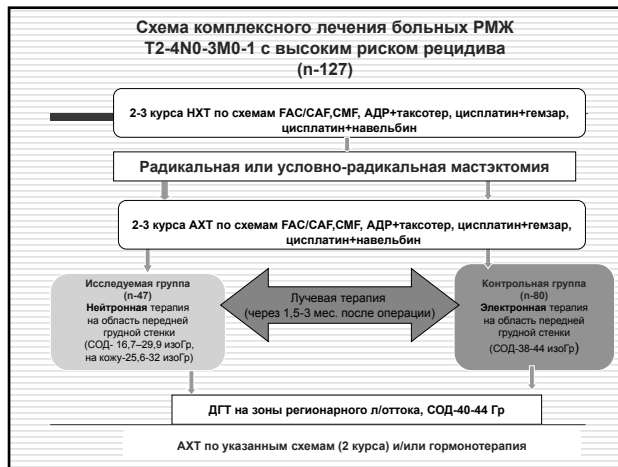
Таким образом...

✓ Учитывая преимущество плотнионизирующего излучения перед радионизирующим, актуальным является возможность использования нейтронной терапии на область передней грудной стенки у больных с неблагоприятным прогнозом РМЖ Т2-4N0-3M0-1 после радикальной мастэктомии.

✓ Ввиду трудностей, связанных с наличием выраженной атрофии кожи у больных после ранее проведенного оперативного лечения или в развитии радиорезистентности опухоли после проведенного курса фотонной и электронной терапии, в лечении местного рецидива РМЖ может использоваться лучевая терапия быстрыми нейтронами.



- Отдаленные результаты эффективного применения быстрых нейтронов 6,3 МэВ для профилактики и комплексного лечения местных рецидивов РМЖ



Методика нейтронной терапии у больных с высоким риском рецидива РМЖ (Патент РФ № 2444386 от 10.03.12)

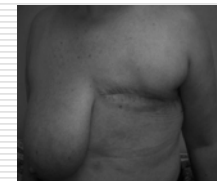
После радикальной или условно-радикальной мастэктомии на область передней грудной стенки проводится нейтронная терапия на циклотроне У-120 в режиме: 2 раза в неделю.

Применяется 2 горизонтальных к передней грудной стенке поля облучения размерами 8x6 см² и 10x10 см² (площадь облучения быстрыми нейтронами - 96 см² - 200 см²). Размеры полей облучения соответствуют длине послеоперационного рубца (от 10 см до 20 см) с включением окружающих тканей на расстоянии 5 см в разные стороны. Пучок быстрых нейтронов направляется перпендикулярно к грудной стенке, РИП - 110 см. Расчет очаговой дозы проводится по 80 % изодозе (h = 2,0-2,5 см). Разовая очаговая доза - 1,4-1,76 Гр, (ОБЭ - 2,99-2,85), на кожу - 1,75-2,2 Гр, 3-4 сеанса, суммарная очаговая доза - 16,7-29,9 изоГр, на кожу - 25,6-41 изоГр.



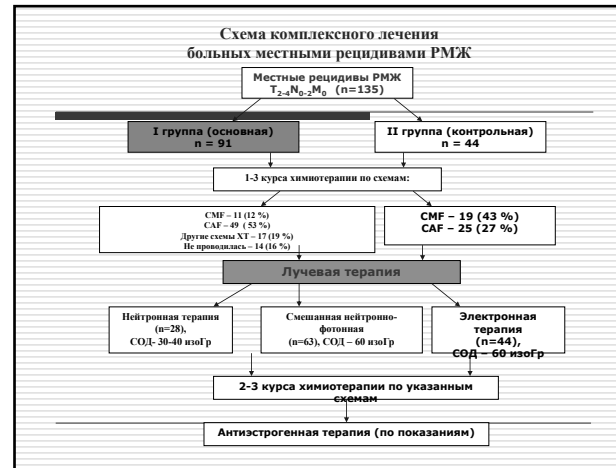
Дополнительно на зоны регионарного лимфооттока - дистанционная лучевая терапия РОД 2 Гр до СОД 40-44 Гр.

Лучевые реакции и повреждения нормальных тканей у больных после нейтронной терапии на область передней грудной стенки



- Лучевые реакции кожи были умеренными, не требовали дополнительного лечения
- В 2 (4 %) случаях из 47 пациенток отмечался влажный элидермит, что требовало назначения магнитолазерной терапии
- Лучевые пневмофиброзы были диагностированы только у 4 (9 %) из 47 больных РМЖ
- Коррекция проводилась антибактериальными, гормональными препаратами





Способ лечения местных рецидивов РМЖ (Патент РФ № 2286818)

1-4 поля облучения, размером от 6x8 см до 10x10 см. Площадь облучения соответствует распространенности местного рецидива РМЖ и составляет 96 см² – 248 см², РИП-110см.

Расчет дозы для патологического очага по 80 % изолизе (h = 2,0-2,5 см), разовая очаговая доза (РОД) – 1,6-1,76 Гр (ОБЭ-2,91-2,79), на кожу – 2,0-2,2 Гр. (ОБЭ – 2,79-2,73).

3 - 5 сеансов нейтроновой терапии. Показатель средней СОД - 6,62±1,5 Гр (27,7±5,8 изоГр), на кожу – 8,3±1,3 Гр (35,4±8,0 изоГр).

По показаниям на втором этапе после нейтроновой терапии проводится гамма-терапия по стандартной методике.

Нейтроновую терапию в СОД-30-40 изоГр получили 28 больных.

Нейтроно-фотонную терапию в СОД - 55-60 изоГр - 63 пациентки местными рецидивами РМЖ.

Непосредственная эффективность лучевой терапии местных рецидивов РМЖ (n=135)

| Эффективность лечения | Нейтроновая (n=28) СОД - 30-40 изоГр | Нейтроно-фотонная (n=63) СОД - 50- 60 изоГр | Электронная (n=44) СОД - 60 изоГр |
|---|--------------------------------------|---|-----------------------------------|
| Полная регрессия рецидивной опухоли (100 %) | 28 (100 %) | 60 (95 %) | 27 (61 %) |
| Частичная регрессия рецидивной опухоли (>50 %, < 100 %) | - | 3 (5 %) | 11 (25 %) |
| Стабилизация процесса (< 50 %) | - | - | 6 (14 %) |
| Прогрессирование процесса | - | - | - |

Мониторинг показателей опухолевого маркера СА 15-3 (N=0-35 ед/мл) для оценки эффективности нейтроновой и нейтроно-фотонной терапии местных рецидивов РМЖ

Средний показатель СА 15-3 составил 94,87±10,9 ед/мл. После нейтроновой и нейтроно-фотонной терапии среднее значение СА 15-3 – 39,1±11,4 ед/мл.

Клинический пример: нейтроновая терапия местного рецидива рака молочной железы

- Местный рецидив РМЖ (аденокарцинома) через 6 месяцев после комбинированного лечения в НГОД: предоперационного курса гамма - терапии крупными фракциями (СОД - 44 Гр) и радикальной мастэктомии;
- Получила 4 курса монохимиотерапии (кселода) – без эффекта.
- Проводилась нейтроновая терапия на циклотроне У-120, 2 поля облучения 10x10 см, 4 сеанса: РОД – 1,76, СОД – 7,04 Гр, что соответствует по изоэффекту 35 Гр стандартного курса фотонной терапии.

Полная регрессия местного рецидива РМЖ.

Больная наблюдалась в течение 3 лет без повторного рецидива опухоли.

Клинический пример: нейтроновая терапия в лечении местного рецидива РМЖ

Местный рецидив РМЖ через три года после комплексного лечения с предопер. гамма-терапией крупными фракциями на область молочной железы.

Через месяц после нейтроно-фотонной терапии (СОД - 60 изоГр)

Полная регрессия опухолевого очага через 3 месяца нейтроно-фотонной терапии

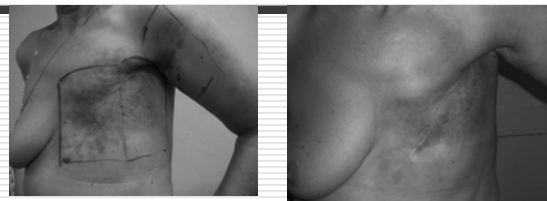
Ж.А. Старцева
Повторное облучение при локальных рецидивах

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



Клинический пример: нейтронная терапия в лечении местно-распространенного рецидива РМЖ



Больная Б., 57 лет. Местно-распространенный рецидив. Состояние после комбинированного лечения РМЖ ТЗН1М0.

Больная Б., 57 лет. Полная регрессия (срок наблюдения 4 месяца) после нейтронно-фотонной терапии на область рецидива РМЖ в СОД-60 изоГр

Острые лучевые реакции кожи после нейтронной и нейтронно-фотонной терапии



**1 степень
48/91 (53 %)**

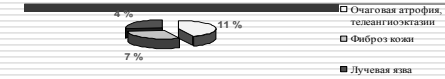
**2 степень
20/91 (22 %)**

**2-3 степень
12/91 (13 %)**

Без ОПР – 11/91 (12 %).
Использовался гель «Тизоль»,
магнитолазеротерапия.

Поздние лучевые повреждения нормальных тканей после нейтронной и нейтронно-фотонной терапии у больных местными рецидивами РМЖ

Частота и степень поздних лучевых повреждений кожи после применения быстрых нейтронов 6.3 МэВ у больных местными рецидивами РМЖ (n=20 (22 %) из n=91)



Озонотерапия

1. Озонирование 100 мл. стерильной дистиллированной воды в течение 35 мин. на аппарате «MEDOZONS» и промывание раны.
 2. Обработка язвенного дефекта кожи в условиях вакуумного контейнера в течение 10 мин. газобарным озоном для очищения от бактериального гнойного содержимого.
 3. Наложение озонированного водного компресса.
- Сеансы озонотерапии проводились 3-5 раз в неделю, 10-15 дней, 2-3 курсами.
После очищения язвенного дефекта и появления грануляций применялись мазевые аппликации озонированного очищенного оливкового, растительного масла 1-2 раза в день.
- Данная методика была апробирована у 4 больных РМЖ с лучевыми язвами кожи размерами 2x3 см в области передней грудной стенки после нейтронной и нейтронно-фотонной терапии (Протокол справки № 107.702 от 11.01.2013).

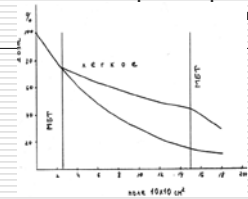


(Лучевая язва кожи через 3 года после нейтронной терапии)



Заживление язвы. Контрольный осмотр через 1 год.

Зависимость фотонэквивалентной дозы (ФЭД) в легком (с учетом его гетерогенности) от разовой очаговой дозы и количества сеансов облучения у больных местными рецидивами РМЖ при нейтронной терапии на область передней грудной стенки



| РОД быстрых нейтронов (Гр) Уровень 80 % излучения (глубина 5-2,5 см) | Поглощенная доза быстрых нейтронов в легочной ткани (Гр) за один сеанс облучения 70 % излучения (h=4 см) | Количество сеансов нейтронной терапии | ФЭД (суммарная) в легочной ткани (Гр) на h=4 см |
|---|--|---------------------------------------|---|
| 1,6 | 1,4 | 3 | 16,5 |
| | | 4 | 22 |
| | | 5 | 29 |
| 1,76 | 1,54 | 3 | 20 |
| | | 4 | 27 |
| | | 5 | 33 |

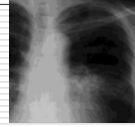
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ НЕЙТРОНОВ

При РОД - 1,6-1,76 Гр; входная разовая доза быстрых нейтронов в легком на глубине 4 см от поверхности передней грудной стенки (начало легочной ткани) у больных местными рецидивами РМЖ после радикальной мастэктомии по данным КТ ОГК составила 1,4-1,54 Гр.

С увеличением РОД быстрых нейтронов и количества сеансов нейтронной терапии увеличивается ФЭД на уровне: суммарная ФЭД в легком (на глубине 4 см) составила 16,5 – 33 Гр, что находится в пределах токсичной дозы (30-40 Гр) для одного легкого.

Анализ частоты лучевых пневмофиброзов в зависимости от величины изoeffективных курсовых доз в условиях планирования ВДФ

Нейтронную терапию в СОД-30-40 изоГр получили 28 больных и нейтронно-фотонную терапию в СОД-60 изоГр (ВДФ-99 ед) – 63 пациентки местными рецидивами РМЖ



После нейтронной терапии у 7 (25 %) из 28 больных местными рецидивами РМЖ отмечались пневмофиброзы, преимущественно I-II степени (RTOG/EORTC).

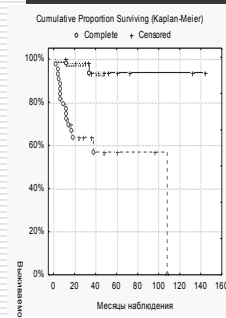
Факторы: Площадь облучения более 148 см², РОД-1,76 Гр, количество сеансов – более 5. При этом на легкое ФЭД-33 Гр (ВДФ – 55 ед).



При нейтронно-фотонной терапии лучевая нагрузка на легочную ткань увеличивается.

В случае смешанного облучения у 20 (32 %) из 63 больных местными рецидивами лучевые пневмофиброзы наблюдались: у 5 (8 %) – I степени, у 12 (19 %) – II степени, у 3 (5 %) – III

Восьмилетняя выживаемость без повторных рецидивов РМЖ

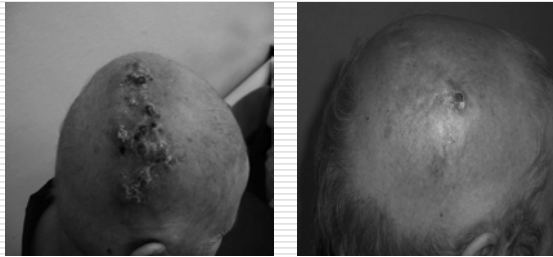


В исследуемой группе наблюдалось 2 случая повторного рецидива по краям ранее проведенной нейтронной и нейтронно-фотонной терапии.

В контрольной группе повторные местные рецидивы РМЖ отмечены у 17 (39 %) из 44 больных.

Выживаемость без повторных рецидивов РМЖ за восьмилетний период (96 мес.) наблюдения: – 93,7 ± 4,6 % (электронная) – 56,6 ± 9,4 % (p=0,0001).

Паллиативная нейтронная терапия при метастазах РМЖ в волосистую часть головы



Контрольный осмотр через год после нейтронной терапии пациентки с метастазами РМЖ в волосистую часть головы



Таким образом..

- **Применение нейтронной терапии на область передней грудной стенки в комплексном лечении больных РМЖ с высоким риском местного рецидива показало вполне удовлетворительную переносимость данного вида лечения.**
- **Выживаемость больных местно-распространенным РМЖ в исследуемой группе без признаков местного рецидива за четырехлетний период наблюдения составила $92,7 \pm 4,9$ %, в контрольной группе (электронная терапия) – $92,5 \pm 2,9$ %.**

Таким образом...

- **При местно-распространенных формах рецидива РМЖ нейтронная терапия нередко является уникальным, единственным методом лечения, который дает надежду многим больным на продление жизни.**
- **Применение быстрых нейтронов в комплексном лечении местных рецидивов РМЖ позволяет продлить безрецидивный период, а в совокупности с химиотерапией – общую продолжительность жизни сложного контингента больных**
- **Выживаемость без повторных рецидивов больных РМЖ за восьмилетний период наблюдения в исследуемой группе достоверно выше – $93,7 \pm 4,6$ %, в контроле – $56,6 \pm 9,4$ % ($p=0,0001$).**

Таким образом...

- **Лучевые реакции и повреждения нормальных тканей были преимущественно I – II степени выраженности.**
- **При планировании нейтронной терапии больных учитывается величина суммарной дозы быстрых нейтронов на область прилегающего легкого для снижения риска лучевых повреждений. При смешанном нейтронно-фотонном облучении проводится коррекция суммарной дозы на патологический очаг с учетом увеличения лучевой нагрузки на легочную ткань.**
- **Для прогноза вероятности возникновения и степени тяжести лучевых повреждений нормальных тканей планируется провести оценку суммарных изоэффективных доз на основе ЛКМ.**



Тактика лечения больных с метастазами рака молочной железы в головном мозге

презентация

Е.С. Половников

Тактика лечения больных с метастазами рака молочной железы в головном мозге.

ФГБУ ННИИПК им. академика Е.Н. Мешалкина
(г. Новосибирск)

к.м.н. Половников Е.С.

Рак молочной железы является второй наиболее распространенной причиной метастазов в головной мозг.

10-30% больных раком молочной железы имеют метастазы в головной мозг.

Число страдающих метастазами в головной мозг растет.

Причины:

- старение населения;
- улучшение обнаружения субклинического заболевания;
- более эффективный контроль системного заболевания.

Метастазы в центральную нервную систему (ЦНС)

- являются основной причиной смертности;
- нейрокогнитивные расстройства;
- нарушения речи;
- нарушение координации;
- изменения поведения;
- ухудшения качества жизни.

Лечение интракраниальных опухолей вторичного генеза

- Хирургическое лечение (Нейрохирургия, микрохирургическое удаление)
- Лучевое лечение
- Поддерживающая терапия, симптоматическое лечение
- Химиотерапия, таргетная терапия

Лечение интракраниальных опухолей вторичного генеза

- Хирургическое лечение (Нейрохирургия, микрохирургическое удаление)
- Лучевое лечение
- Поддерживающая терапия, симптоматическое лечение
- Химиотерапия, таргетная терапия



Хирургическое лечение

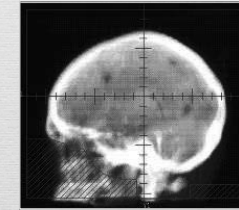
- | | |
|---|--|
| <p>Микрохирургическое удаление</p> <ul style="list-style-type: none"> - единичные метастазы - образования более 3 см - устранение масс-эффекта - устранение дислокации - морфологическое подтверждение | <p>Биопсия (СТБ)</p> <ul style="list-style-type: none"> - морфологическое подтверждение |
|---|--|

Лучевое лечение

- Облучение всего головного мозга
- Локальное (стереотаксическое) облучение

Облучение всего головного мозга

- 4 Gy × 5
- 3 Gy × 10
- 2.5 Gy × 15
- 2 Gy × 20

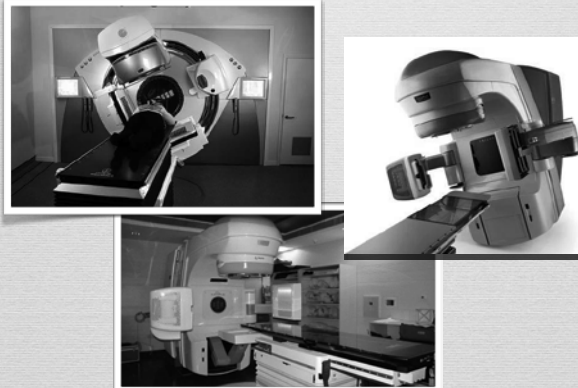


Нейрокогнитивные расстройства, нарушения памяти

Аппаратное обеспечение



Аппаратное обеспечение

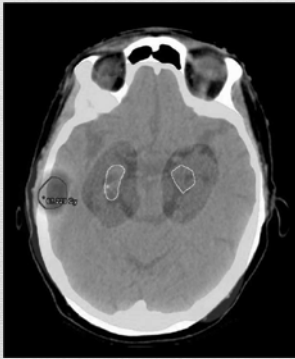


Медиана выживаемости у пациентов пролеченных WBRT

| RPA | Клиническая характеристика | mts в головной мозг (все опухоли) | mts в головной мозг (РМЖ) |
|-----|---|-----------------------------------|---------------------------|
| 1 | ИК ≥ 70 возраст <65 и контролируемая первичная опухоль отсутствие экстракраниальных mts | 7.1 | 15 |
| 2 | ИК ≥ 70 возраст ≥ 65 или неконтролируемая первичная опухоль или экстракраниальные mts | 4.2 | 11 |
| 3 | ИК < 70 | 2.3 | 3 |



WBRT - HA - SIB



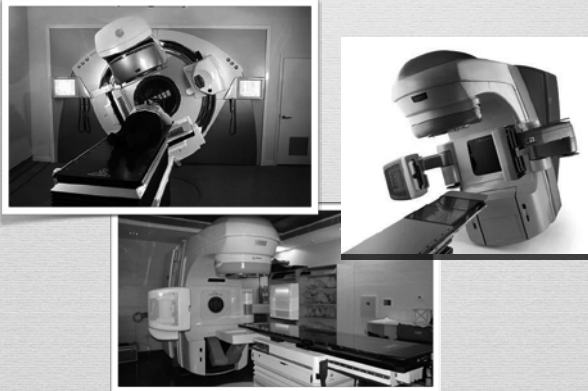
Локальное облучение



Аппаратное обеспечение



Аппаратное обеспечение



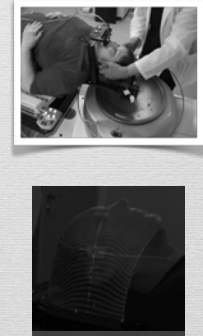
Локальное облучение SRS

- Размер очага до 3 - 3,5 см
- Количество очагов...
 - 3, 4, 10 - ?
 - 15 - 24 Gr



Локальное облучение HSRT/ HR

- Размер очага более 3 см
- Наличие критических структур
 - 21 Gy x 3
 - 24 Gy in 4
 - 30 Gy in 5



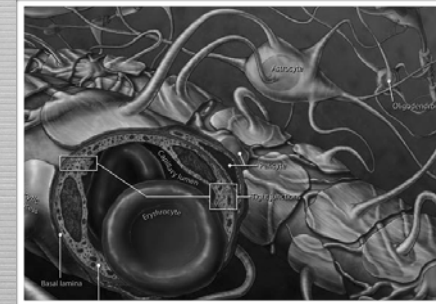
Поддерживающая терапия

- Дексаметазон 4 - 16 мг
- Противосудорожная терапия

Системная терапия



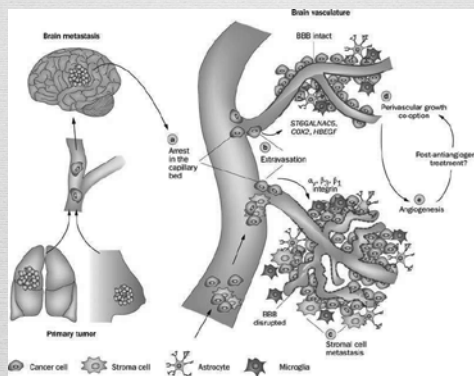
Гемато-энцефалический барьер



Многие из имеющихся в настоящее время методов лечения не в состоянии пересечь гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), даже если этот барьер нарушается опухолевой инвазией.

<http://www.33dsquare.com/2013/02/researchers-may-have-found-key-to.html>

Гематогенное метастазирование в головной мозг



Eichler, A. F. et al. (2011) The biology of brain metastases—translation to new therapies. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* doi:10.1038/nrclinonc.2011.58

Режимы химиотерапии при метастазах в головной мозг

| Chemotherapy | New or recurrent | N | RR (%) | OS (m) | Study (year) |
|-----------------|------------------|----|--------|--------|----------------------|
| CTX + SFU + PDN | New | 52 | 52 | NR | Rosner et al. (1986) |
| CMF + VCR + PDN | New | 35 | 54 | NR | Rosner et al. (1986) |
| AC | New | 6 | 17 | NR | Rosner et al. (1986) |
| CMF or CAF | New | 22 | 55 | 6 | Boogard (1992) |
| CDDP + VP-16 | New | 56 | 38 | 8 | Franciosi (1999) |
| CBDCA + CCNU | Both | 26 | 34 | NR | Colleoni (1997) |
| Topotecan | New | 24 | 37 | 6.2 | Oberhoff (2001) |
| | New | 19 | 19 | NR | Lorusso (2006) |
| TMZ | Recurrent | 19 | 0 | NR | Toussaint (2006) |
| TMZ + VNR | Recurrent | 21 | 11 | NR | Ormann (2006) |
| TMZ + CDDP | Recurrent | 15 | 40 | 5.5 | Christodolou (2005) |
| TMZ + Capec. | Both | 24 | 18 | NR | Rivera (2006) |
| Capecitabine | Recurrent | 20 | 45 | NR | Kurt (2007) |
| HD MTX | NR | 9 | 33 | 6 | Lassman (2006) |

CTX cyclophosphamide, SFU 5-fluorouracil, PDN prednisone, CMF cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil, CA cyclophosphamide and doxorubicin, CAF cyclophosphamide, doxorubicin, and 5-fluorouracil, CDDP cisplatin, CBDCA carboplatin, CCNU lomustine, OS overall survival, NR not reported, RR response rate, TMZ temozolomide, VNR vinorelbine, VP-16 etoposide, HD MTX high-dose methotrexate

Эффективность терапии при HER2 + с метастазами в головной мозг

| N | Study | Treatment | RR (%) | OS (m) | TTP (m) | p value |
|-----|-----------------------|-------------------|--------|-------------|---------|---------|
| 29 | Retrop. | With TZ | NR | 13.6 | NR | <0.001 |
| 39 | | Without | | 5.5 | | |
| 258 | Observational, prosp. | With TZ | NR | 17.5 | NR | <0.001 |
| 119 | | Without | | 3.8 | | |
| 15 | Retrop. | TZ + LPT | NR | Not reached | NR | <0.001 |
| 28 | | TZ | | 13 | | |
| 9 | | CT | | 9 | | |
| 28 | | No systemic treat | | 3 | | |
| 22 | Retrop. | TZ + LPT + CPT | 31.8 | 27.9 | 5.1 | 0.01 |
| 23 | | TZ | NR | 16.7 | | |
| 34 | Phase IV | LPT | 21 | 9 | 5.1 | |
| 240 | Phase II | LPT | 6 | 6.4 | NR | |
| 50 | Post WBRT | LPT + CPT | 20 | NR | 3.6 | |
| 44 | Phase II | LPT + CPT | 67 | 17 | | |
| | Pre WBRT | | | | | |
| 22 | Phase II Rando | LPT + CPT | 38 | NR | NR | |
| | Post WBRT | LPT + TT | 0 | | | |

TZ trastuzumab, BM brain metastases, CT chemotherapy, RR response rate, LPT lapatinib, CPT capecitabine, NR not reported, TT topotecan, WBRT whole-brain radiotherapy

Е.С. Половников

Тактика лечения больных с метастазами рака молочной железы в головном мозге

РАК
МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ

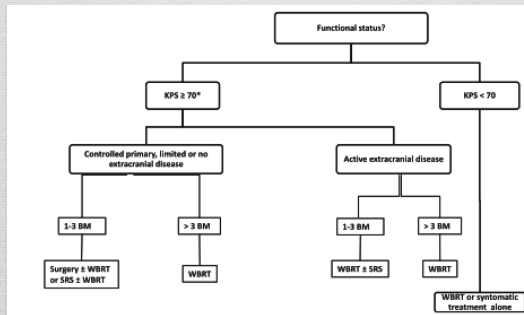
22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Алгоритм лечения метастазов в головной МОЗГ



- Определение общего статуса пациента и неврологическая симптоматика имеют важное значение для определения надлежащей тактики лечения
- Необходимо полноценное обследование включая МРТ головного мозга и МСКТ всего тела
- При подозрении на солитарный метастаз в головной мозг рекомендуется морфологическая верификация посредством СТБ или удаления
- Решение о проведении локальной или системной терапии необходимо принимать с участием разных специалистов
- Пациентам RPA I следует рекомендовать локальные методы лечения (хирургия/ радиохирургия) общее облучение головного мозга при этом может быть отложено
- 3 и более метастазов в головном мозге при HER2 отрицательной опухоли является показанием для WBRT
- С учётом общего статуса пациента, гистологической структуры опухоли, рецепторной принадлежности, распространённости заболевания и т.д. могут рассматриваться различные варианты системного лечения. Требуется дальнейшее исследование.



Е.С. Половников

Тактика лечения больных с метастазами рака молочной железы в головном мозге

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Морфологические особенности основных подтипов рака молочной железы

презентация

Я. В. Вишневская

Современный взгляд на морфологию рака молочной железы. Молекулярные подтипы рака молочной железы.

Вишневская Я.В.
2013

Морфологические параметры, формирующие категории риска и определяющие тактику лечения при раке молочной железы

(St. Gallen, 2005, 2007, 2009, 2011, 2013)

- **T** – опухолевый узел
- **G** - ст. злокачественности (в инвазивном компоненте)
- **эмболы** – перитуморальная сосудистая инвазия
- **ER, PR** - «+» или «-»
- **Her2/neu** - гиперэкспрессия/амплификация «+» или «-»
- **Ki67** – пролиферативная активность
- **N** – регионарные лимфоузлы

Гистологическая классификация рака молочной железы (WHO 2012г.)

Инвазивный рак

- Инвазивный рак неспецифического типа (No Special Type)
инвазивный протоковый рак (WHO 2003г.)
Плеоморфный рак
Рак с остеокластоподобными стромальными гигантскими клетками
Рак с хориокарциноматозными структурами
Рак с меланотическими структурами
- Инвазивный дольковый рак
Классический
Солидный
Альвеолярный
Плеоморфный
Тубулобулярный
Смешанный

Гистологическая классификация рака молочной железы (WHO 2012г.)

- Тубулярный рак
- Криброзный рак
- Муцинозный рак
- Медулярный рак
(типичный, атипичный, NST с медулярными структурами)
- Рак с апокринной дифференцировкой
- Рак с перстневидноклеточной дифференцировкой
- Инвазивный папиллярный рак
- Инвазивный микропапиллярный рак
- Миоэпителиальный рак
- Рак с нейроэндокринной дифференцировкой
(хорошо дифференцированный, плохо дифференцированный - мелкоклеточный)
- Секреторный рак
- Ацинарноклеточный рак
- Мукоэпидермоидный рак
- Полиморфный рак
- Онкоцитарный рак
- Lipid-rich рак
- Glycogen-rich рак
- Себацеозный рак

Гистологическая классификация рака молочной железы (WHO 2012г.)

- **Метапластический рак неспецифического типа**
Low-grade железисто-плоскоклеточный рак
Фиброматозно-подобный метапластический рак
Плоскоклеточный рак
Веретенноклеточный рак
Метапластический рак с
Мезенхимальной дифференцировкой
(хондроидной, остеонной, другой)
- Смешанный метапластический рак

Гистологическая классификация рака молочной железы (WHO 2012г.)

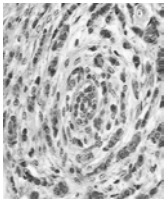
Рак in situ

- Протоковый рак in situ
- Дольковый рак in situ

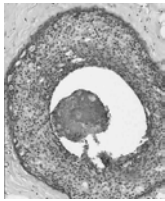
Болезнь Педжета соска



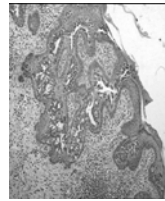
Характер роста РМЖ



Инвазивный
рост рака

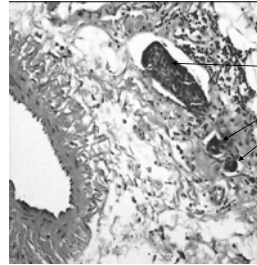


In situ рост рака



Рак Педжета
соска

Наличие перитуморальной ангиолимфатической инвазии



Раковые
эмболы в
просвете
лимфатическ
ого сосуда

Степень злокачественности инфильтративного РМЖ

Для оценки степени злокачественности в инвазивном раке NST и других гистологических вариантах инвазивного рака молочной железы используют 3 схемы:

- Patey&Scarff (1928)
- Bloom&Richardson (1957)
Scarff-Bloom-Richardson (SBR)
- Elston&Ellis(1991) - Nottingham grading system

Степень злокачественности инфильтративного РМЖ

1. Образование тубулярных структур:

- более 75% ----- 1 балл
- 10-75% ----- 2 балла
- менее 10% ----- 3 балла

2. Клеточный полиморфизм:

- мелкие клетки одного размера и формы с дисперсным распределением хроматина, без ядрышек или с наличием одиночного ядрышка в некоторых клетках ----- 1 балл
- небольшой полиморфизм ядер некоторое укрупнение клеток, наличие в некоторых клетках одного или нескольких ядрышек ----- 2 балла
- крупные ядра различной формы с одним или несколькими ядрышками, грубым хроматином, перстевидные клетки ----- 3 балла

3. Число митозов в 10 полях зрения (увел. 40x):

- 0 – 9 митозов в 10 полях зрения ----- 1 балл
- 10 – 19 митозов в 10 полях зрения ----- 2 балла
- более 20 митозов в 10 полях зрения ----- 3 балла

Степень злокачественности определяется по сумме баллов:

- I (низкая степень) ----- 3 – 5 баллов
- II (умеренная степень) ----- 6 – 7 баллов
- III (высокая степень) ----- 8 – 9 баллов

Степень злокачественности внутрипротокового рака

(Cancer grading manual. Springer, 2007)

- **G1** – ядерная атипия 1-2ст., нет комедо-некрозов
- **G2** – ядерная атипия 1-2ст., есть комедо-некрозы
- **G3** – ядерная атипия 3ст., нет или есть комедо-некрозы

ЯДЕРНАЯ АТИПИЯ

- **1** - ядра мелкие, округлые, однообразные, соотношение с эритроцитом 1:1 – 1:1,5, единичные митозы
- **2** - соотношение ядра с эритроцитом 1:1,5 – 1:2, немногочисленные митозы
- **3** - соотношение с эритроцитом 1:2,5 и более, ядра с неровными контурами, содержат 1 или несколько ядрышек, везикулы, митозы единичные или множественные

Зачем определяют ER и PR?

- Рецепторы стероидных гормонов - это белки, специфически и избирательно связывающие соответствующие стероиды после их проникновения в клетку и определяющие их биологические эффекты.
- Иммуногистохимическая методика основана на том, что активная форма стероидного гормона проникает через мембрану клетки, в цитоплазме связывается с рецептором, образовавшийся комплекс переходит в ядро, что определяет специфический ответ клетки; в ядре рецептор, имеющий белковую природу, выявляется иммуногистохимически.



- Присутствие рецепторов эстрогенов (**ER**) в первичной опухоли свидетельствует о ее потенциальной чувствительности к лечебным мероприятиям, направленным на удаление источника эстрогенов из организма или на противодействие их эффектам (*овариэктомия, лучевое воздействие, применение Золадекса в сочетании с использованием антиэстрогенов, ингибиторов ароматазы*).
- Рецепторы прогестерона (**PR**) служат молекулярным маркером рака молочной железы, являясь первым звеном реакции клетки на прогестины. Синтез прогестерона в клетках рака индуцируется эстрогенами, поэтому наличие PR может свидетельствовать о функциональной активности ER.

Как оценивать ER и PR (D.C.Allred, 1999)

$$PS + IS = X \text{ балл}$$

PS (proportion score) –
% окрашенных клеток

IS (intensity score) –
интенсивность окрашенных
клеток (+)

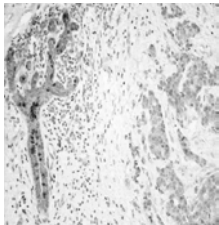
| % | Балл | -/+ | Балл |
|----------------------------|------|----------------------------|------|
| 0% - нет окрашенных клеток | 0 | нет окрашенных клеток (-) | 0 |
| 1% окрашенных клеток | 1 | слабое окрашивание (+) | 1 |
| 2-10% окрашенных клеток | 2 | умеренное окрашивание (++) | 2 |
| 11-33% окрашенных клеток | 3 | сильное окрашивание (+++) | 3 |
| 34-66% окрашенных клеток | 4 | | |
| 67-100% окрашенных клеток | 5 | | |

Позитивным считается показатель (X) ≥ 3 баллов

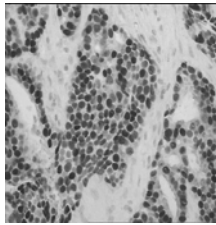
Рецепторный статус опухоли

- ER+/PR+
- ER+/PR-
- ER-/PR+ составляет $\leq 4\%$ *артифициально может быть:*
 - ложнонегативная реакция при использовании анти-ER антител клона 1D5;
 - ложнопозитивная реакция при использовании анти-PR антител клона SP2
 - использовании старой системы подсчета в H-баллах
- ER-/PR-

Рецепторы эстрогенов (ER)

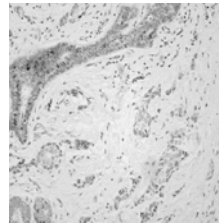


ER -

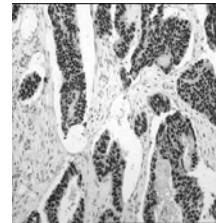


ER +

Рецепторы прогестерона (PR)



PR -



PR+

Her-2/neu

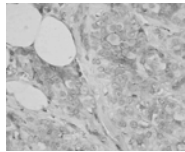
C-erbB-2 (Her 2/neu) - один из наиболее важных онкопротеев, являющийся независимым прогностическим фактором. Он впервые обнаружен в нейробластомах крыс (Schtechter et al., 1984). Гиперэкспрессия (амплификация) этого онкогена в молочной железе впервые была выявлена Dr. Yakota в 1986 году.



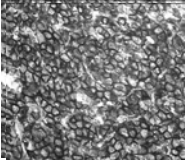
Зачем определяют Her-2/neu?

Протоонкоген **Her 2/neu** локализуется в 17q21 хромосомы и кодирует 185kD трансмембранный гликопротеин, имеющий активность тирозин киназы рецептора фактора роста. Это играет важную роль в прогрессии рака, так как **Her 2/neu**, имея биологическую активность рецептора фактора роста, участвует в дифференцировке клеток, адгезии и подвижности. Амплификация этого онкогена может быть выявлена с помощью *in situ* гибридизации (флуоресцентной - FISH), а экспрессия кодируемого им белка 185kD – иммуногистохимически.

ИГХ Her-2/neu

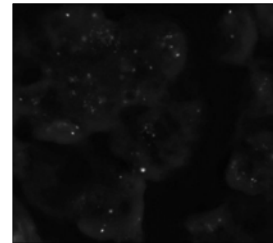


Нет гиперэкспрессии Her-2/neu



Гиперэкспрессия Her-2/neu

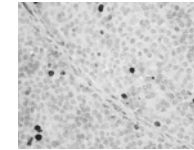
Амплификация гена Her2/neu (FISH-реакция)



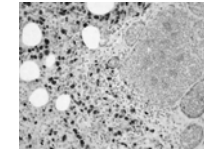
Сигнал зеленого цвета - центромера 17 хромосомы.
Сигнал красного цвета - Her2/neu.

Зачем определяют Ki67

Маркер пролиферативной активности (ПА) **Ki-67** относится к прогностическим факторам, ответственным за опухолевую дифференцировку клетки, определяется в ядре клеток во всех фазах клеточного цикла, кроме G0. Низкая экспрессия Ki67 характерна для клеток в G1 фазе и ранней S фазе, максимальная экспрессия – M фазе.



Низкая ПА - Ki67 <20%



Высокая ПА - Ki67 ≥ 20%

Строение молочной железы



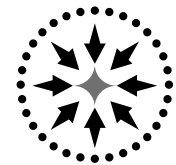
Формирование подтипов РМЖ в зависимости от профиля экспрессии генов

- **ER+** опухоли экспрессируют гены, специфические для люминальных клеток.
- **ER-** опухоли экспрессируют гены, характерные для миоэпителиальных клеток.
- **Базальные** (базальноподобный, базалоидный) опухоли экспрессируют миоэпителиальные «базальные» гены (кератины 5, 6, 14, 17).
- **Her-2 позитивные** опухоли характеризуются гиперэкспрессией и/или амплификацией гена Her-2.

- Классификация, основанная на подтипах в зависимости от профиля экспрессии генов (молекулярных подтипах) является наиболее точной для оценки клинического течения и прогноза РМЖ.
- Последняя версия биологических подтипов представлена на международной конференции в St.Gallen в 2011г., уточнена в 2013г.

Я.В. Вишневская

Морфологические особенности основных подтипов рака молочной железы



Молекулярные подтипы РМЖ

- Люминальный А
- Люминальный В, Her-2/neu – негативный
- Люминальный В, Her-2/neu – позитивный
- Her-2/neu – позитивный (не люминальный)
- Тройной негативный (7 подтипов)
 - с базальным фенотипом
 - без базального фенотипа

Специальный гистологический тип:
 - эндокринный ER и/или PR+
 - эндокринный ER и/или PR-

Частота встречаемости молекулярных подтипов (Prat A., Perou C., Molecular Oncology 2011)

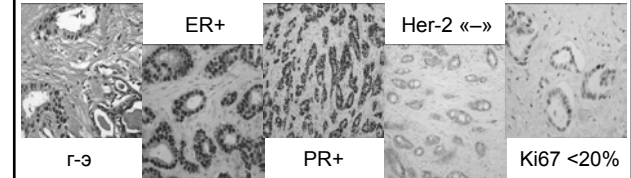
| Luminal A | Luminal B Her2- | Luminal B Her2+ | Her2 | Triple negative | Endocrine ER+ | Endocrine ER- |
|-----------|-----------------|-----------------|------|-----------------|---------------|---------------|
| 11% | 58% | 7% | 3% | 11% | 4% | 6% |

Люминальный А

St. Gallen 2011

St. Gallen 2013

- ER и/или PR – позитивный
 - Her-2/neu – негативный (0, 1+)
 - Ki67 < 14%
- ER позитивный, PR > 20%
 - Her-2/neu – негативный (0, 1+)
 - Ki67 < 20%

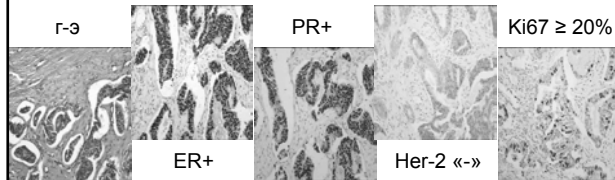


Люминальный В, Her-2/neu – негативный

St. Gallen 2011

St. Gallen 2013

- ER– позитивный
уровень экспрессии PR значения не имеет
 - Her-2/neu – негативный (0, 1+, 2+ без амплификации)
 - Ki67 ≥ 14%
- ER– позитивный
уровень экспрессии PR значения не имеет
 - Her-2/neu – негативный (0, 1+, 2+ без амплификации)
 - Ki67 ≥ 20%

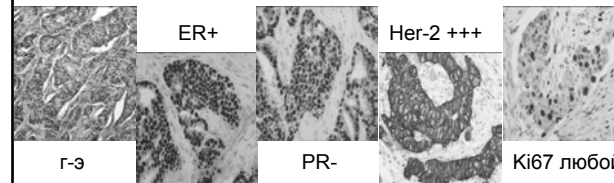


Люминальный В, Her-2/neu – позитивный

St. Gallen 2011

St. Gallen 2013

- ER– позитивный
 - Her-2/neu – позитивный (3+, 2+ с амплификацией)
 - Ki67 - любой
- ER– позитивный
 - Her-2/neu – позитивный (3+, 2+ с амплификацией)
 - Ki67 - любой

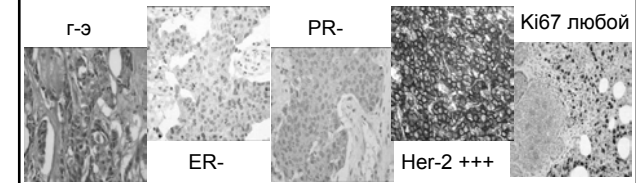


Her-2/neu – позитивный (не люминальный)

St. Gallen 2011

St. Gallen 2013

- ER/PR – негативный
 - Her-2/neu – позитивный (3+, 2+ с амплификацией)
 - Ki67 - любой
- ER/PR – негативный
 - Her-2/neu – позитивный (3+, 2+ с амплификацией)
 - Ki67 - любой



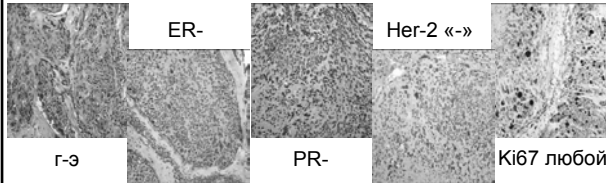
Тройной негативный (TNBC)

St. Gallen 2011

- ER/PR – негативный
- Her-2/neu – негативный (0, 1+, 2+ без амплификации)
- Ki67 – любой

St. Gallen 2013

- ER/PR – негативный
- Her-2/neu – негативный (0, 1+, 2+ без амплификации)
- Ki67 – любой



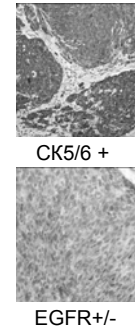
Тройной негативный без базального фенотипа

St. Gallen 2011, 2013

- ER/PR – негативный
- Her-2/neu – негативный (0, 1+, 2+ без амплификации)
- Ki67 – любой
- CK5 (CK5/6), EGFR, C-Kit – негативный

Тройной негативный с базальным фенотипом

- ER/PR – негативный
- Her-2/neu – негативный (0, 1+, 2+ без амплификации)
- Ki67 – любой
- CK5 (CK5/6) > 5%
- EGFR – позитивный (1+, 2+, 3+)
- C-Kit – позитивный (1+, 2+, 3+)



Подтипы TNBC

(Brian D. Lehmann et al, The Journal of Clinical Investigation, 2011)

- Два базальноподобных подтипа (BL1 и BL2)
- Иммуномодуляторный подтип (IM)
- Мезенхимальный подтип (M)
- Мезенхимальный STEM-like подтип (MSL)
- Люминальный AR (androgen receptor) подтип (LAR)
- Нестабильный (unstable) подтип (UNS)

Идентификация TNBR

| TNBC subtype | Cell line | Mutations |
|----------------------------------|--|---|
| Basal-like | | |
| BL1 | HCC2157, HCC1599, HCC1937, HCC1143, HCC3153, HCC38, MDA-MB-468 | BRCA1; STAT4; UTX; BRCA2; TP53; CTNND1; TOP2B; CAMK1G; MAPK13; MDC1; PTEN; RB1; SMAD4; CDKN2A |
| BL2 | SUM149PT, HCC70, CAL-851, HDQ-P1, HCC1806 | BRCA1, RB1; TP53, PTEN, CDKN2A; UTX, |
| IM | HCC1187, DU4475 | TP53; CTNNA1; DDX18; HUWE1; NFKBIA, APC; BRAF; MAP2K4; RB1 |
| Mesenchymal-like | | |
| M | BT-549, CAL-51, CAL-120 | PTEN; RB1; TP53, PIK3CA |
| MSL | HS578T, MDA-MB-157, SUM159PT, MDA-MB-436, MDA-MB-231 | CDKN2A; HRAS; TP53, NF1; PIK3CA; BRCA1; BRAF; KRAS; NF2; PDGFRA |
| Luminal androgen receptor | | |
| LAR | MDA-MB-453, SUM185PE, HCC2185, CAL-148, MFM223 | PIK3CA; CDH1; PTEN, RB1; TP53 |
| Unclassified | HCC1395, BT20, SW527 | FGFR1; CDKN2A; PTEN; PDGFRB; TP53, PIK3CA, ATR; BRCA2 |

Состояние аксиллярных лимфатических узлов

- Общее количество обнаруженных л/у с метастазами: 0 1-3 4-9 ≥10
- Объем поражения л/у
 - Изолированные опухолевые клетки (ITC) – менее 0,02см
 - Микрометастаз – 0,02-0,2см
 - Макрометастаз – более 0,2см
 - Конгломерат из 2 и более л/у

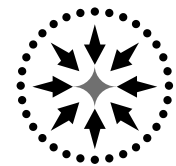
Я.В. Вишневская

Морфологические особенности основных подтипов рака молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Персонализированная лучевая терапия в зависимости от подтипа

презентация

Н. В. Деньгина

Персонализированная лучевая терапия в зависимости от подтипа

Н.В.Деньгина
Ульяновск

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
(Lancet 2005; 366:2087-2106)
послеоперационная лучевая терапия:

- Снижение абсолютного риска локального рецидива за 5 лет на 19%
- Снижение риска смертности от рака молочной железы на 5% за 15 лет
- На каждые 4 предотвращённых за 5 лет рецидива – 1 жизнь пациентки, перешагнувшей 15-летний рубеж

В настоящее время показания к проведению лучевой терапии при РМЖ определяются:

- TNM
- Особенности морфологии и наличием факторов риска
- Типом оперативного вмешательства

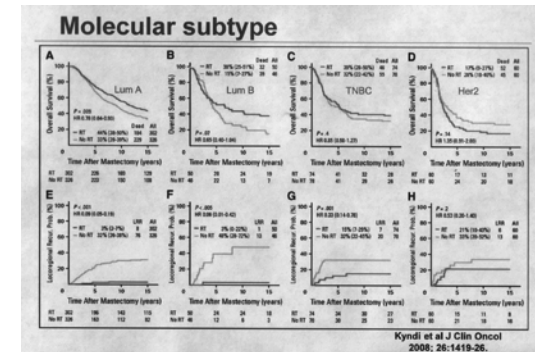
2014: радиотерапевты интересуются

- Определение показаний к послеоперационной лучевой терапии: **только TNM или TNM + молекулярный профиль?**

2014: радиотерапевты интересуются

- Может ли подтип РМЖ быть предиктором ответа на ЛТ?
- Влияет ли это на тактику лечения?
 - применение ЛТ или отказ от нее
 - особенности облучения (объёмы, дозы, режим фракционирования, предпочтительное применение радиосенсибилизаторов и др.)

Kyndi 2008: влияние ЛТ на результаты лечения РМЖ в зависимости от подтипа



Н.В. Деньгина

**Персонализированная
лучевая терапия
в зависимости от подтипа**

**РАК
МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

22-24 января 2014, Москва

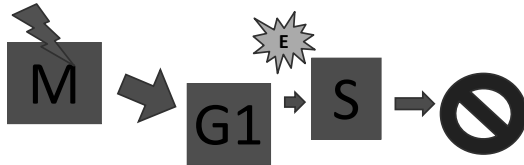
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Люминальные подтипы

- Kyndi 2008: гипотеза радиочувствительности люминального РМЖ – зависимость от эстрогенов



Luminal A

- C.Bankhead, 2012: Lum.A N0 – 25% больных РМЖ в США, большая часть которых может безопасно избежать послеоперационной ЛТ = \$400 млн. ежегодно
- **COG-2012-LUMINA trial**: проспективное исследование по оценке риска локального рецидива после оперативного лечения и гормонотерапии у больных с Luminal A РМЖ
- Hughes 2013: n=636, >70 лет, стадия I результаты: вполне достаточно тамоксифена

Luminal A&B

- AACR 2012: результаты исследования из Princess Margaret Hospital
- n=769, pT1 – 83% больных
- медиана наблюдения – 10 лет.
- BCS+Tam+WBRT vs BCS+Tam

| | Локальные рецидивы | |
|----------------------------------|--------------------|-------------|
| | BCS+Tam+WBRT | BCS+Tam |
| Luminal A | 4,6% | 8% |
| Luminal A (старше 60 лет) | 6% | 4,3% |
| Luminal B | 3,9% | 16,1% |

Shi et al. Cancer Research: April 15, 2012; Volume 72, Issue 8, Supplement 1

HER2/neu+

- In vitro: больше данных за радиорезистентность, но! Добавление анти-HER2 МАБ увеличивает радиочувствительность опухолевых клеток! (Pirolo, 1993; Pietras, 1999)
- Horton, IJRPB 2010, исследование II фазы (местнораспространённый или рецидивный HER2+ РМЖ, ЛТ 50Гр + трастузумаб 2 мг/кг в/в еженедельно):
 - Приемлемая токсичность
 - pCR или микроскопич.резидуальная опухоль – у **43%**
 - Медиана ОВ – **39 месяцев**

HER2/neu+

- NSABP протокол B-42, исследование III фазы, инициировано в 2008: ожидаются результаты



Тройной негативный РМЖ

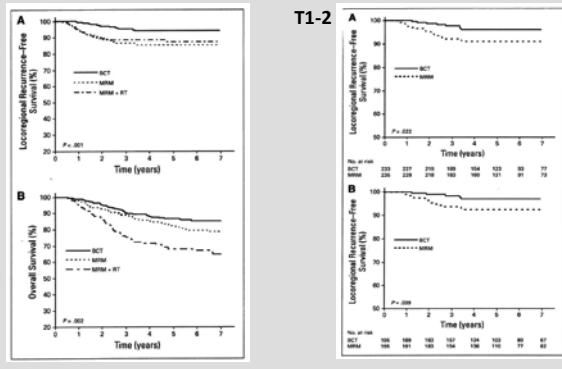
- Высокая пролиферативная активность
- Агрессивность
- Потенциальная радиорезистентность



Влияние ЛТ на результаты лечения ТН-РМЖ?

- Abdulkarim et al. JCO, 2011: влияние ЛТ на риск развития локо-регионарных рецидивов ТН-РМЖ
- N= 768
- Органосохраняющая операция или РМЭ ± послеоперационная ЛТ

Влияние ЛТ на результаты лечения ТН-РМЖ?



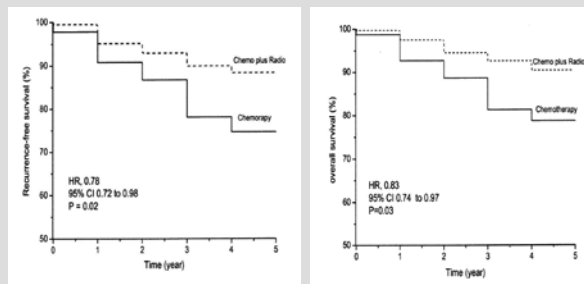
- При ТН-РМЖ показания к послеоперационной ЛТ нужно расширить?..
- Необходимы проспективные исследования

Wang et al. Radiother Oncol. 2011

- Проспективное рандомизированное мультицентровое исследование III фазы
- N=681 ТН-РМЖ стадия I-II после РМЭ
- 86,1% - N0
- Период наблюдения – 86,5 мес.

| | РМЭ + адъюв.ПХТ N=315 | РМЭ + ПХТ + ЛТ N=366 |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 5-летняя безрецидивная выж-ть | 74,6% | 88,3% |
| 5-летняя общая выживаемость | 78,7% | 90,4% |

Wang et al. Radiother Oncol. 2011



Альтернативные режимы фракционирования и эскалация дозы?..

- ESTRO 31 abstracts: Cabezon-Pons et al. n=261 больных после органосохр.опер. (преимущественно T1N0) + гипофракционир. ЛТ (25-27 фракций по 2,35Гр)
3-летний локальный контроль:

LumA/B 99,8% vs TNBC/HER2+ 97,1%



Парциальное облучение: осторожно! ТН-РМЖ!

- Высокий риск резидуальной опухоли после лампэктомии, но это не противопоказание для органосохраняющего лечения
- Исследований мало, результаты противоречивы
- **ASTRO рекомендации (Smith, 2009): крайне осторожный отбор ER-негативных пациенток для APBI**
- NSABP B-39/RTOG 0413 (WBRT vs APBI): малое число больных с ER-

Выводы:

- **2014 год:** основные показания к проведению лучевой терапии при РМЖ по-прежнему определяются на основании стадии, морфологии, наличия факторов риска и объемом оперативного вмешательства
- Наилучшие результаты лечения с ЛТ – при люминальных подтипах РМЖ

Выводы:

- Весьма вероятно, что у части больных РМЖ (Lum.A, >60 лет, T1-2 N0) послеоперационной ЛТ можно безопасно избежать
- Высока вероятность, что при ТН-РМЖ более **ранних стадий** послеоперационная ЛТ приводит к увеличению безрецидивной и общей выживаемости
- Возможно, одновременное применение ЛТ и трастузумаба позволит преодолеть радиорезистентность HER2+ РМЖ

Н.В. Деньгина

**Персонализированная
лучевая терапия
в зависимости от подтипа**

**РАК
МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Предоперационная системная терапия: от экспериментального подхода к стандартной практике

презентация

С . А . Т ю л я н д и н

Предоперационная системная терапия:
от экспериментального подхода к стандартной практике

Тюляндин С.А.

Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина,
Москва

Январь 2014 года

Предоперационная системная терапия

- Что мы уже знаем
pCR как суррогатный критерий эффективности
- Потенциальные достоинства
 - Исследовательские
 - Клинические
- Недостатки

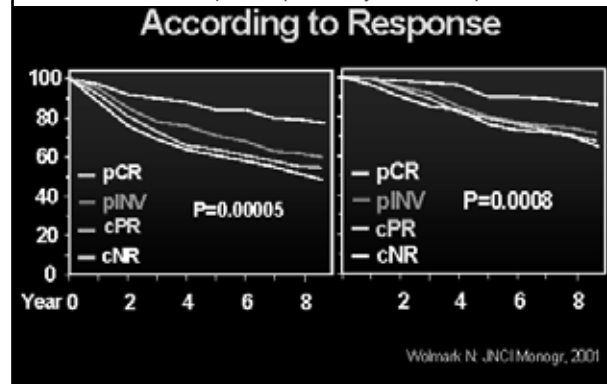
Предоперационная ≠ неоадьювантная терапия

- Предоперационная терапия проводится больным операбельным РМЖ I – II стадии (T1-3N0-1)
 - Неоадьювантная терапия = предоперационная + индукционная (для лечения больных местно- распространенным РМЖ)

Достоинства предоперационной химиотерапии

- Одинаково эффективна по сравнению с адьювантной терапией по показателям безрецидивной и общей выживаемости
- Улучшает прогноз больных, у которых достигнута полная морфологическая регрессия.
- Увеличивает (умеренно) частоту выполнения органосохранных операций.
- Повышает (умеренно и недостаточно) риск развития местных рецидивов у больных молодого возраста.

NSABP-18:
безрецидивная и общая выживаемость в зависимости от ответа на предоперационную химиотерапию



Какие больные операбельным раком молочной железы являются кандидатами для проведения предоперационной химиотерапии?

- Любая больная с впервые диагностированным операбельным раком молочной железы, нуждающаяся в получении системной химиотерапии адьювантно, может получить ее на предоперационном этапе без ухудшения отдаленных результатов лечения.
- Для проведения предоперационной химиотерапии используются стандартные режимы адьювантной химиотерапии и достаточное число курсов (не менее 6)

Gralow JR et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer. JCO 26: 814-19, 2008

С.А. Тюляндин

Предоперационная системная терапия:
от экспериментального подхода к стандартной практике

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Обязательные исследования перед проведением предоперационной системной терапии

- Core (тканевая) биопсия для получения достаточного объема опухолевой ткани с целью определения:
 - Морфология с оценкой степени дифференцировки и инвазии в сосуды;
 - Определение рецепторов стероидных гормонов и экспрессии HER-2, Ki-67.
- Адекватная оценка распространенности опухоли:
 - Маммография + ультразвук молочной железы и регионарных зон;
 - Установка клипа для определения краев резекции после проведенной терапии;
 - Исключение диссеминации процесса.

Недостатки предоперационной химиотерапии

- Потеря информации о морфологическом строении и стадии заболевания:
 - Игольчатая биопсия не учитывает возможность гетерогенности опухоли;
 - Теряется информация о состоянии региональных лимфоузлов на момент постановки диагноза.
- Необходимость координированной работы различных специалистов-онкологов (хирург, химиотерапевт, радиолог, лучевой терапевт, морфолог).
- Трудности в выборе объема удаления первичной опухоли при эффективности предоперационной терапии.
- Целесообразность назначения постхирургической лучевой терапии на локорегиональные зоны.

Предоперационная системная терапия не показана

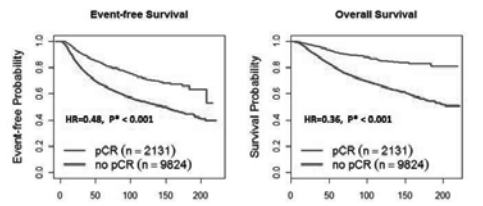
- Если неясна целесообразность проведения системной химиотерапии;
- Нет возможности динамической радиологической и морфологической оценки состояния первичной опухоли и регионарных лимфоузлов;
- Отсутствует мультидисциплинарность, как принцип принятия решений и проведения лечения больных раком молочной железы.
- Согласие больного на проведения более сложного лечения.

Достоинства предоперационной системной терапии

- Исследовательские:
 - Время
 - Размер
 - Скрининг новых лекарств
 - Прогностические и предсказывающие биомаркеры
 - Открытие механизмов резистентности

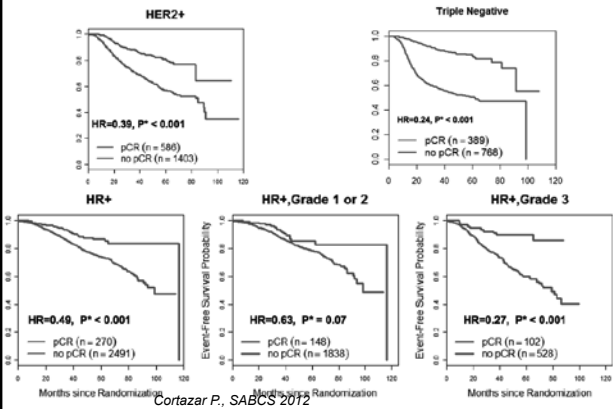
Достоинства предоперационной системной терапии: время

Основной критерий эффективности – частота морфологически полных регрессий



Cortazar P., SABCs 2012

Основной критерий эффективности – частота морфологически полных регрессий зависит от фенотипа опухоли



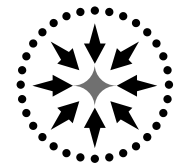
Cortazar P., SABCs 2012

С.А. Тюляндин

Предоперационная системная терапия: от экспериментального подхода к стандартной практике

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



Определение pCR

The absence of any residual invasive cancer on hematoxylin and eosin evaluation of the resected breast specimen and all sampled ipsilateral lymph nodes following completion of preoperative systemic therapy (i.e. ypT0ypN0).

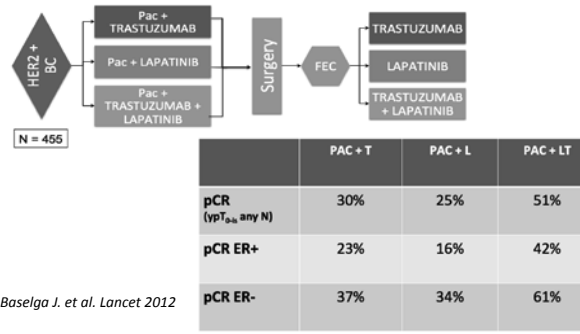
FDA, 2013

Отсутствие признаков инвазивного рака при окраске гематоксилином и эозином в удаленной ткани молочной железы и всех ипсилатеральных подмышечных лимфоузлах после окончания предоперационной системной терапии.

FDA, 2013

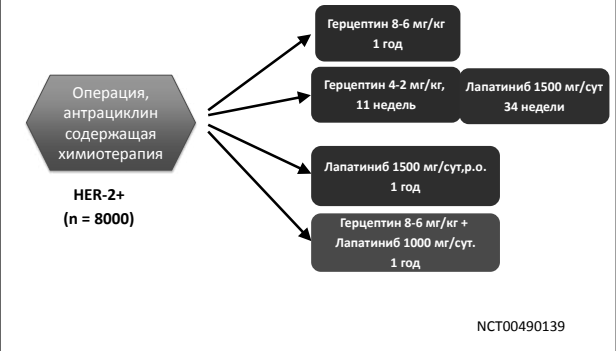
Достоинства предоперационной системной терапии: время

NeoALTTO



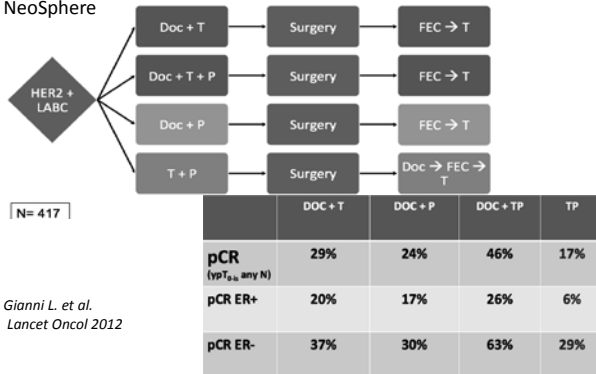
Достоинства предоперационной системной терапии: время

ALTTO



Достоинства предоперационной системной терапии: время

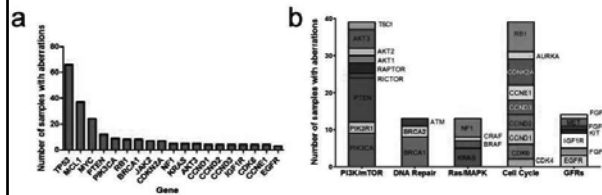
NeoSphere



Достоинства предоперационной системной терапии: определение высокого риска прогрессирования

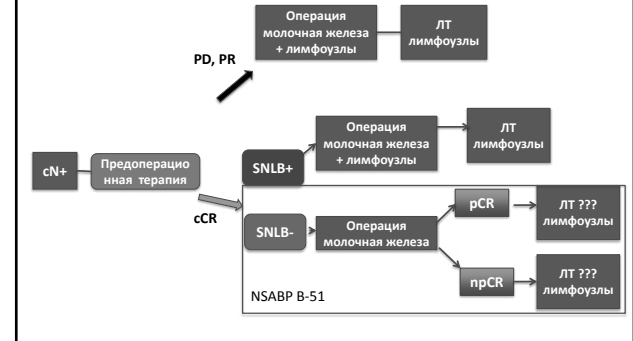
Molecular profiling of the residual disease of triple-negative breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies actionable therapeutic targets

Justin M Balko, Jennifer Giltman, Kai Wang, et al. Cancer Discovery Published OnlineFirst December 19, 2013.



Достоинства предоперационной системной терапии: уменьшение объема локорегиональной терапии

- Мастэктомия → органосохранная операция
- Подмышечные лимфоузлы???



С.А. Тюляндин

Предоперационная системная терапия: от экспериментального подхода к стандартной практике

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ



Достоинства предоперационной системной терапии:
ранняя оценка чувствительности к проводимой терапии.

¹⁸F-FDG PET/CT for Early Prediction of Response to Neoadjuvant Lapatinib, Trastuzumab, and Their Combination in HER2-Positive Breast Cancer: Results from Neo-ALTO

Geraldine Gebhart¹, Cristina Glancez², Eileen Holmes³, Javier Robles⁴, Camilo Garcia¹, Montserrat Cortés⁵, Evandro de Azavedo⁶, Karine Fauria⁷, Verle Van Dooren⁸, Gerard Akman⁹, Maria Antonia Cocco-Portugal¹, Sung-Bae Kim¹⁰, Peter Vajntak¹¹, Hervé Curet¹², Holger Eickmann¹³, José Boudjé¹⁴, Marlene Poeschl¹⁵, Patrick Pham¹⁶, and Semra D. Cosimó^{1,16}

J Nucl Med 2013; 54:1862-1868

- Недостатки pCR как суррогатной оценки эффективности предоперационной системной терапии
- Преимущества в предоперационных режимах не всегда реализуются в адьювантных:
 - Бевацизумаб
 - Лапатиниб
 - pCR как критерий эффективности работает при быстро пролиферирующих опухолях (тройной негативный, HER2+) и не работает при низкопролиферативных (люминальный A).
 - Достижение pCR сочетается с улучшением прогноза у конкретного больного, но мы не знаем на сколько нужно увеличить частоту pCR, чтобы заметить улучшение общей выживаемости:
 - Исследование NOAN (увеличение pCR с 19% до 38% привело к улучшению общей выживаемости)
 - Исследование В-27 (увеличение pCR с 14% до 27% не привело к улучшению общей выживаемости).

- Заключение
- Предоперационная терапия стала стандартом лечения для больных с агрессивным течением рака молочной железы:
 - Тройной негативный
 - HER2+
 - люминальный В (?);
 - Предоперационная терапия открыла новые возможности в исследовании биологии опухолевого роста, прогностических и предсказывающих биомаркеров, механизмов резистентности;
 - Эффективный скрининг новых противоопухолевых препаратов;
 - Разработка новых подходов в лечении:
 - Индивидуальная таргетная предоперационная терапия
 - Индивидуальная таргетная адьювантная терапия

С.А. Тюляндин
Предоперационная системная терапия: от экспериментального подхода к стандартной практике

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
 БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



Гетерогенность рецепторов половых гормонов: связь с прогрессией болезни

презентация

В. М. Перельмутер

Гетерогенность рецепторов половых гормонов, связь с прогрессией рака молочной железы

Перельмутер В.М.

Гетерогенность экспрессии рецепторов –
одно из проявлений внутриопухолевой
гетерогенности

- Генетическая и фенотипическая гетерогенность свойственна не только злокачественным опухолям. Прототипом этого явления служит генетический и соматический мозаицизм у практически здоровых особей, включая людей.

Subhajyoti D. Somatic mosaicism in healthy human tissues. Trends in Genetics June 2011, Vol. 27, No. 6, 217-223

Соматический мозаицизм характеризуется присутствием в организме генетически различных популяций соматических клеток. Мозаицизм может быть обусловлен мутациями ДНК, эпигенетическими изменениями, хромосомными нарушениями

(Yousoufian H, Pyeritz RE. Mechanisms and consequences of somatic mosaicism in humans. *Nat Rev Genet.* 2002 Oct;3(10):748-58).

Полученные в последнее время молекулярные данные показали, что в тканях предшествующих образованию опухоли существуют клоны клеток, несущие генетические и эпигенетические отклонения, которые, однако, не приобрели еще морфологических признаков неоплазии. Эти факты рассматривают как доказательство эмпирической концепции опухолевого поля. (Tycko B. Genetic and epigenetic mosaicism in cancer precursor tissues. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Mar;983:43-54).

Для объяснения внутриопухолевой гетерогенности привлечены две гипотезы

- Согласно гипотезе ОСК, или иерархической гипотезе, при асимметричном делении ОСК образуются стволовые клетки и различные опухолевые субклоны.

Michor, F., and Polyak, K. (2010) The Origins and Implications of Intratumor Heterogeneity *Cancer Prev. Res. (Phila)*, 3, 1361–1364.

- Гипотеза клональной эволюции, или стохастическая гипотеза, предполагает, что опухолевая трансформация и, собственно, внутриопухолевая гетерогенность обусловлены генетическими повреждениями соматических клеток.

Nowell, P.C. (1976) The clonal evolution of tumor cell populations *Science*, 194, 23–28.

В.М. Перельмутер

**Гетерогенность рецепторов
половых гормонов:
связь с прогрессией болезни**

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



Внутриопухолевая гетерогенность, скорее всего, является кумулятивным результатом событий, происходящих в рамках представлений обеих гипотез.

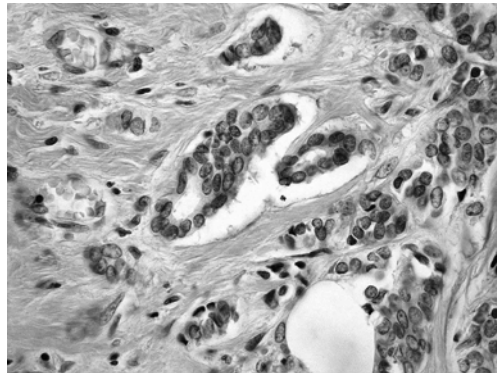
Denison, T.A., and Bae, Y.H. (2012). Tumor heterogeneity and its implication for drug delivery. *J. Control Release*, 164, 187–191.

- Внутриопухолевая гетерогенность в существенной степени снижает ценность молекулярной классификации РМЖ.
- Возможным путем повышения эффективности классификации является усиление репрезентативности анализируемого материала посредством получения нескольких образцов из разных участков опухоли.

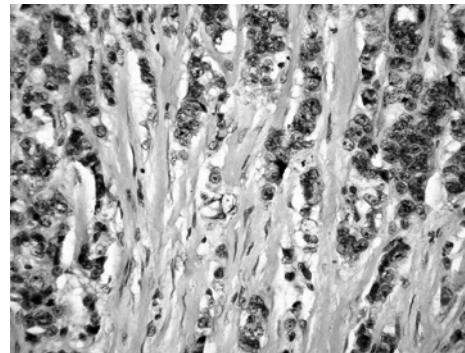
Marusyk, A., Almendro, V., and Polyak, K. (2012) Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer? *Nat.Rev. Cancer*, 12, 323–334.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ТИПА

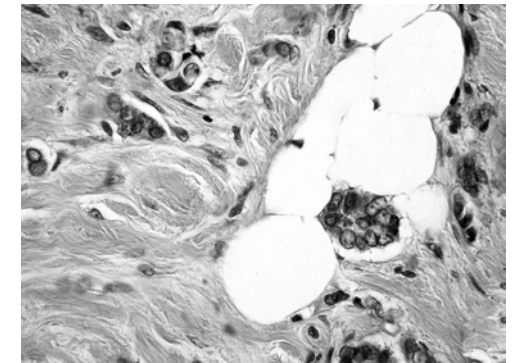
Инвазивный рак неспецифического
типа



Инвазивный рак неспецифического
типа



Инвазивный рак неспецифического
типа



В.М. Перельмутер

**Гетерогенность рецепторов
половых гормонов:
связь с прогрессией болезни**

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

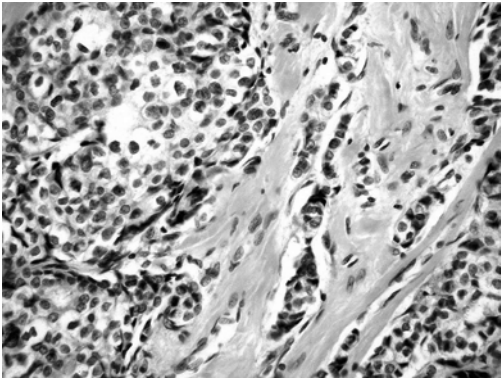
22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

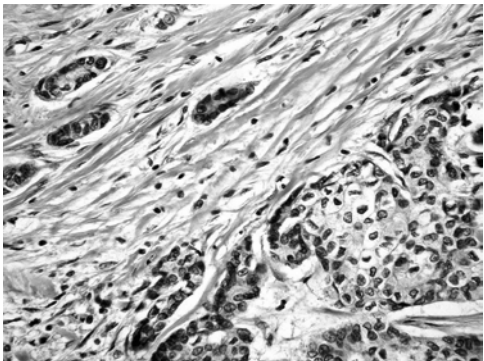


ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

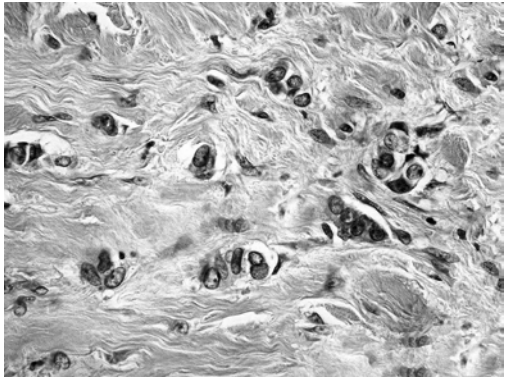
Инвазивный рак неспецифического типа



Инвазивный рак неспецифического типа



Инвазивный рак неспецифического типа



Phenotypic Drift as a Cause for Intratumoral Morphological Heterogeneity of Invasive Ductal Breast Carcinoma Not Otherwise Specified

The Presence of Alveolar Structures in Invasive Ductal NOS Breast Carcinoma is Associated with Lymph Node Metastasis

Матвей С. Завьялова^{1,2}, Елена В. Филкина^{1,2}, Татьяна А. Тарасова^{1,2}, Ирина В. Завьялова^{1,2}, Наталья В. Лаврова^{1,2}, Елена А. Завьялова^{1,2}, Ирина В. Филкина^{1,2}, Светлана В. Павлова^{1,2}, Елена В. Завьялова^{1,2}, Елена В. Завьялова^{1,2}, Елена В. Завьялова^{1,2}

ФЕНОТИПИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ИНВАЗИВНОЙ КАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ТИПА

альвеолярные структуры

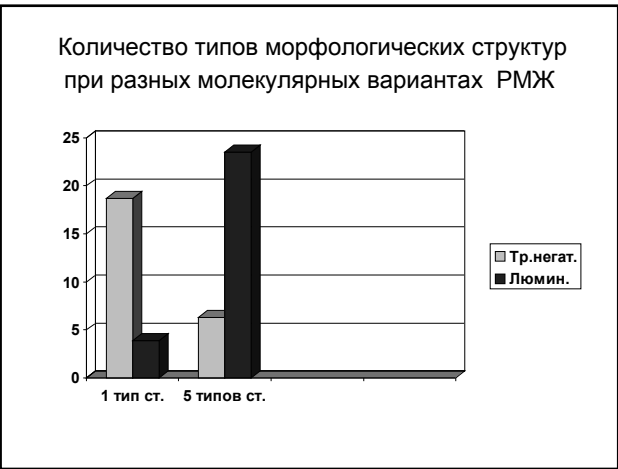
группы клеток структуры

трабекулярные структуры

солидные структуры

тубулярные структуры

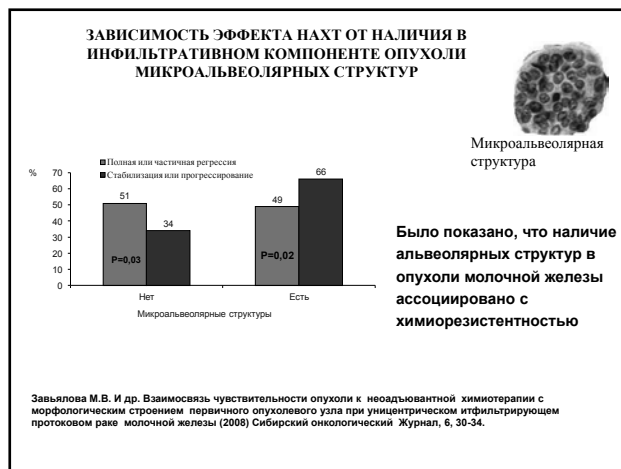
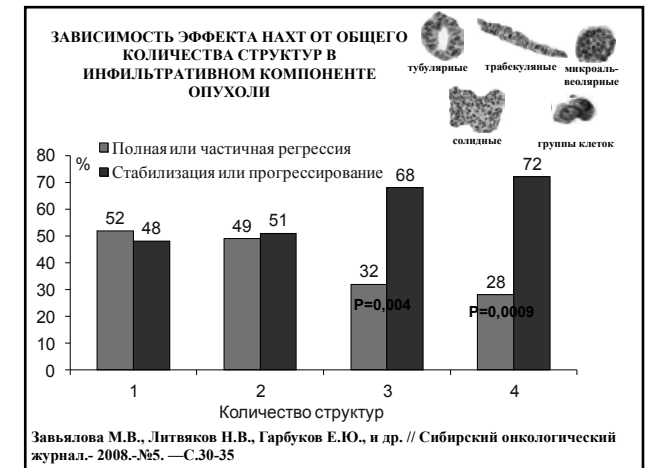
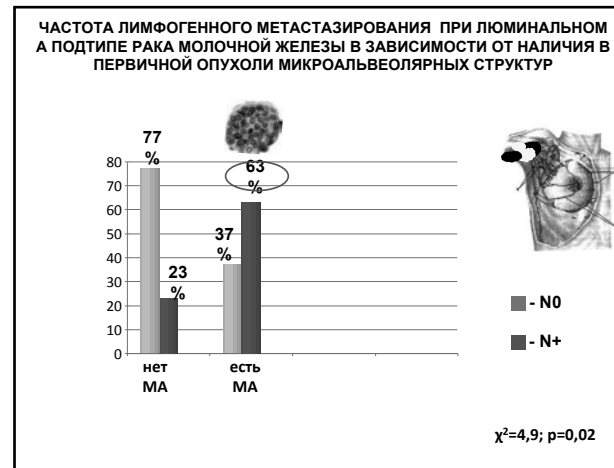
Показана связь вариантов прогрессии с количеством типов морфологических структур



Внутриопухольевая морфологическая гетерогенность была отмечена и в лимфогенных метастазах. При увеличении степени замещения лимфоидной ткани опухолевой морфологическое разнообразие метастазов, в частности, представленность различных типов морфологических структур, возрастало [34].

Zavyalova, M. et al. (2013) Phenotypic Drift as a Cause for Intratumoral Morphological Heterogeneity of Invasive Ductal Breast Carcinoma Not Otherwise Specified *Biores. Open Access*, 2, 148–154.





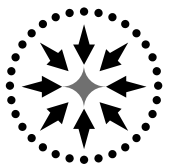
Генотипические различия между вариантами морфологических структур опухоли молочной железы

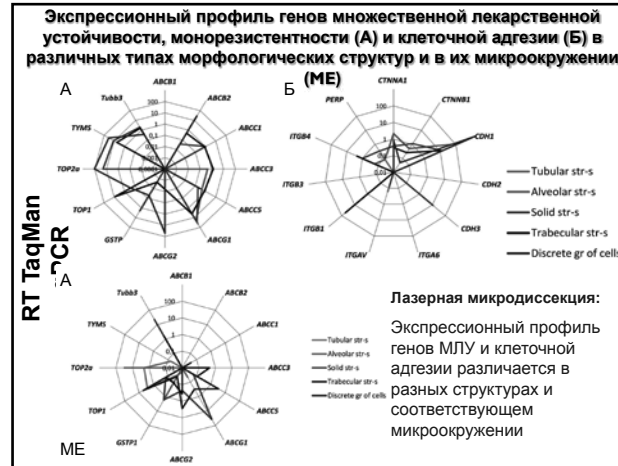
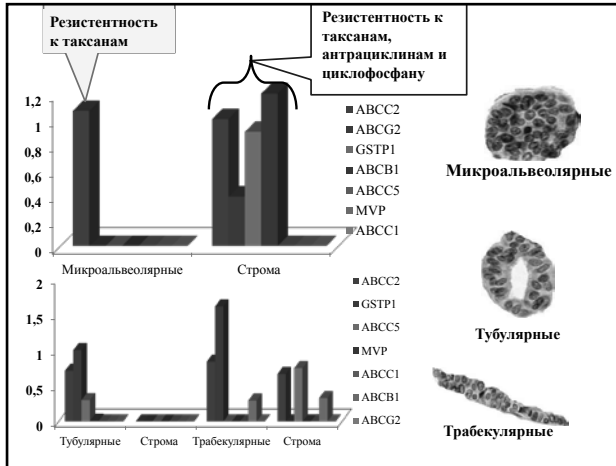
| TaqMan SNP analysis | Генотипические различия между вариантами морфологических структур опухоли молочной железы | | | | |
|----------------------------|---|----|-----|----|-----|
| | TS | AS | TrS | DS | GrG |
| rs2981582 (<i>FGFR2</i>) | TT | TT | TT | TT | TT |
| rs1801133 (<i>MTHFR</i>) | CT | TT | - | TT | CT |
| rs13181 (<i>ERCC2</i>) | GG | GT | - | GT | GT |
| rs1042522 (<i>TP53</i>) | GG | GG | GC | CC | GG |
| rs1805419 (<i>Bax</i>) | GG | GG | GG | AG | GG |
| rs701848 (<i>PTEN</i>) | CC | CC | CC | - | CC |

TS, тубулярные; AS, альвеолярные; TrS, трабекулярные; DS, дискретные группы; GrG, генотип нормальной ткани

Предварительные данные, полученные с использованием лазерной микродиссекции, подтверждают различия паттерна и уровня экспрессии генов лекарственной устойчивости между различными типами морфологических структур, а также между их локальным микроокружением.

Геращенко Т.С., и др. (2012) Внутриопухолевая морфологическая гетерогенность инвазивного протокового рака молочной железы: формирование и молекулярно-генетические особенности Медицинский академический журнал, 12, 66-68.





Гетерогенность экспрессии рецепторов к половым гормонам

- Одной из причин неэффективной эндокринной терапии (примерно в 20%) случаев считают гетерогенность экспрессии ER в первичной опухоли.
- Оказалось, что ER- негативные CTCs были обнаружены в 69% случаев с ER позитивными первичными опухолями.

Babayán A, et al Heterogeneity of estrogen receptor expression in circulating tumor cells from metastatic breast cancer patients. doi: 10.1371/journal.pone.0075038

Экспрессию к рецепторам эстрогенов альфа изучали иммуногистохимическим методом, применяли антитела фирмы «Дакко» (клон 1D5, RTU, мышиные). Оценка экспрессии к рецепторам эстрогенов альфа проводилась количественным методом гистосчета (Histo-Score). При этом определялась степень экспрессии (процент позитивных клеток) и её интенсивность (показатель экспрессии в баллах).

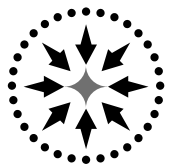
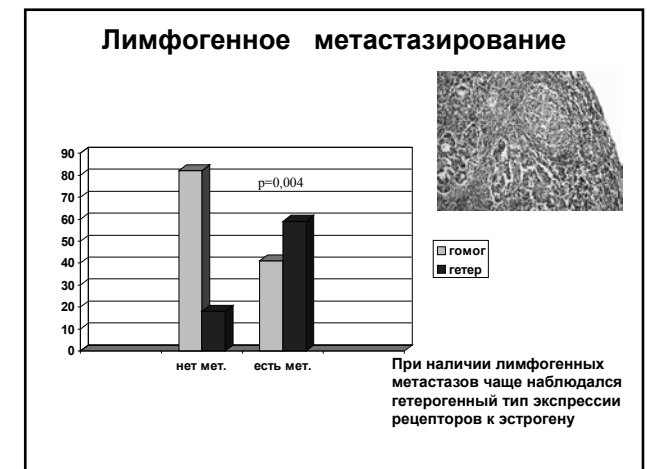
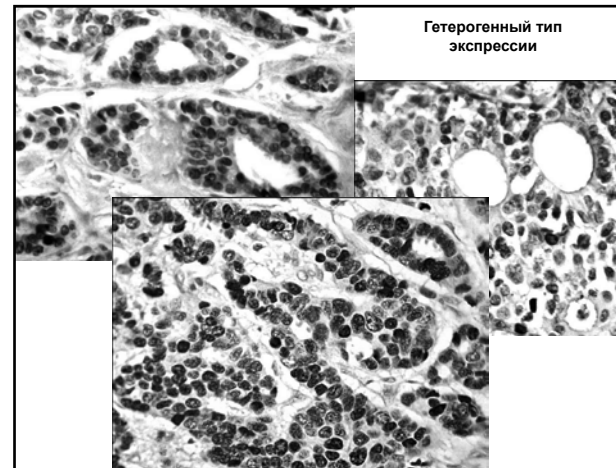
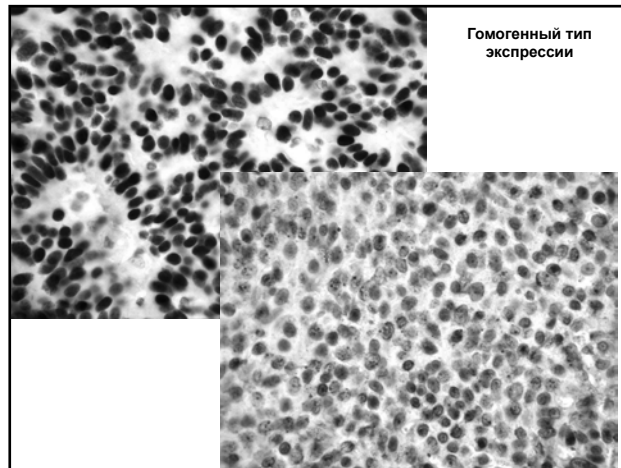
Дополнительно, при увеличении x100, определяют характер распределения рецепторов в опухолевых элементах рака молочной железы и при наличии участков с отрицательной и положительной экспрессией, а также участков с различной степенью экспрессии экспрессию считают гетерогенной, а при наличии в опухоли равномерного распределения рецепторов независимо от интенсивности окрашивания экспрессию считают гомогенной и при гомогенной экспрессии рецепторов к эстрогену в опухоли прогнозируют благоприятное течение заболевания, а при гетерогенной - неблагоприятное.

В.М. Перельмутер
Гетерогенность рецепторов половых гормонов: связь с прогрессией болезни

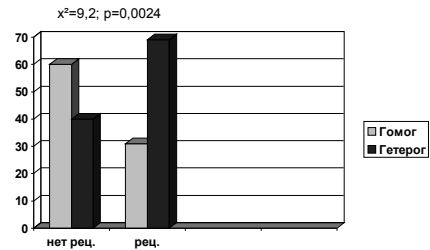
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO





РЕЦИДИВЫ



При наличии рецидивов чаще наблюдался гетерогенный тип экспрессии рецепторов к эстрогену

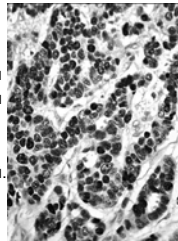
У больных, в опухолевых клетках которых определялась **гомогенная** экспрессия рецепторов случаев с полиморфизмом rs2228480 (G/A) в 8 экзоне гена ER α **не обнаружено**, в то время как при **гетерогенном** их распределении этот полиморфизм отмечен в 28% наблюдений ($\chi^2 = 8,45; p = 0,004;$).

Меньший риск метастазирования опухолей, экспрессирующих ER α объясняют модуляцией эстрогеном процессов межклеточной адгезии, подвижности и инвазии. Эстрогены увеличивали образование **десмосом** в нормальных и злокачественных клетках.



Maynadier M. Et al, Estrogens promote cell-cell adhesion of normal and malignant mammary cells through increased desmosome formation. Molecular and Cellular Endocrinology 364 (2012) 126-133

Гетерогенность экспрессии рецепторов к половым гормонам - одно из проявлений фенотипической и генотипической гетерогенности, отражающей поликлональность опухолей, благодаря которой прогрессия процесса становится более вероятной. Качественная оценка гетерогенности экспрессии рецепторов к эстрогену при инвазивном раке молочной железы неспецифического типа – полезный критерий, позволяющий уточнить прогноз рецептор положительного рака молочной железы. Предстоит уточнить чувствительность и специфичность гетерогенности экспрессии рецепторов к эстрогену как прогностического критерия разных форм прогрессии РМЖ.



Благодарности:

- С.В.Вторушин
- М.В.Завьялова
- С.В.Паталяк
- Н.В.Бобышкина
- Е.М.Слонимская



Благодарю за внимание

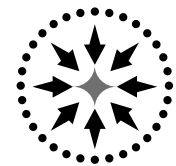
В.М. Перельмутер

Гетерогенность рецепторов половых гормонов: связь с прогрессией болезни

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**

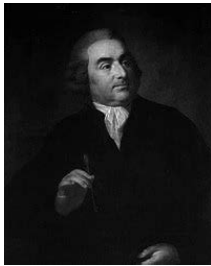


ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Адьювантная терапия при поражении парастернальных лимфоузлов. Взгляд хирурга

презентация

А. В. Триголов



Petrus Camper 1722-1789

Адьювантная терапия при поражении парастеральных лимфоузлов (взгляд хирурга)

А.В. Триголосов, РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Camper P. The nature of neoplastic disease and a certain sign of incurable breast cancer (in Dutch)/ Geneesk. Nat. Huishoudk. Kabinet (Medical and Physics Journal), 1779-2:193-208

НАЧАЛО



W.S. Halsted



W.S. Handley

"Доктор W. H. Cushing, хирург моей клиники, в трех случаях очистил переднее средостение с одной стороны по поводу рецидивного рака. Я думаю, что вполне вероятно в ближайшем будущем мы будем удалять содержимое средостения при некоторых из наших первичных операций."

W.S. Halsted *Annals of surgery*, xxviii, p. 572



E.P. Stibbe

- ✓ Внутренние грудные лимфатические железы - 4 или 5 на каждой стороне, по одному в первом, втором, третьем и пятом или шестом межреберных пространствах.
- ✓ Количество желез больше в детстве, и меньше в старости; в возрасте от 20 до 60 лет их количество почти постоянно.
- ✓ Нет характерных различий между мужчиной и женщиной.
- ✓ В первом и втором пространствах узлы, как правило (88 % и 76 %), медиальнее внутренних грудных сосудов; в третьем межреберье, как правило (80 %) -латеральнее.
- ✓ Узлы удалены от плевры и отделяются следующими структурами:
 - Жир, содержащий внутренние грудные сосуды.
 - Костостеральная фасция.
 - Тонкий слой жира.
- ✓ Железы легко доступны для удаления без серьезного риска для плевры. Хирургическое мнение, однако, не в пользу удаления при операциях по поводу рака молочной железы.

E.P. Stibbe *The internal mammary lymphatic glands// Journal of Anatomy*, 1918

РАСЦВЕТ



"Until the promised help from other sources is near enough that evidences of such assistance can be seen or felt, I would say: let us plod on."

O.Wangensteen



"...effective surgical attack upon the primary breast cancer together with both of its primary depots of lymphatic drainage."

J.Urban



Time Magazine. *Surgery: The best hope of all*. 1963. p. 44-60. May 3

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАСШИРЕННЫХ МАСТЭКТОМИЙ

| Авторы | n | Годы | 10 – летняя ОВ, % | | | |
|------------------------------|-----|-----------|-------------------|--------|-------|------|
| | | | АХ- | | АХ + | |
| | | | IMN – | IMN + | IMN - | IMN+ |
| Handley (1975г.) | 500 | 1938–1965 | 69,0 | 39,0 | 45,0 | 10,0 |
| Donegan (1977г.) | 105 | 1949–1965 | 40,0 | 0 | 21,0 | 6,0 |
| Dahl-Iversen et al. (1969г.) | 473 | 1950–1956 | — | 22,0 | 37,0 | 21,0 |
| Urban (1978г.) | 455 | 1950–1965 | 76,0 | 56,0 | 60,0 | 29,0 |
| Caceres (1976г.) | 129 | 1954–1956 | 67,0 | 100,0* | 31,0 | 10,0 |
| Livingston et al. (1974г.) | 172 | 1955–1960 | 82,0 | 38,0 | 54,0 | 17,0 |
| Veronesi et al. (1983) | 995 | 1965–1980 | 82,0 | 62,0 | 60,0 | 37,0 |

*- 1 пациент
 ОВ – общая выживаемость
 IMN – парастеральные лимфатические узлы
 АХ – аксиллярные лимфатические узлы

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫЖИВАЕМОСТИ В РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

| Авторы | n | Расширенная мастэктомия | Радикальная мастэктомия | p | Наблюдение |
|---------------------------------|------|-------------------------|-------------------------|------------------|-----------------|
| Lacour et al. (1976г. и 1983г.) | 1453 | 72,0% 56,0% | 69,0% 53,0% | p>0,05 p=0,40 | 5 лет 10 лет |
| Meier et al. (1989г.) | 112 | 73,6% | 60,4% | p=0,13 | 10 лет |
| Veronesi et al. (1999г.) | 737 | 65,0% | 63,0% | p=0,50 | 30 лет |
| Morimoto et al. (1994г.) | 192 | 93,0% | 92,0% | p>0,05 | 5 лет |

НО, ПРИ ВНУТРЕННЕЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ОПУХОЛИ:

- ✓ повышается риск возникновения отдаленных метастазов на ~30%,
- ✓ повышается риск смерти от рака молочной железы на ~ 20%.

Colleoni M et al. Site of Primary Tumor Has a Prognostic Role in Operable Breast Cancer: The International Breast Cancer Study Group Experience// *J Clin Oncol* 2005 vol. 23 № 7:1390-1400.

Chen RC et al. Internal mammary nodes in breast cancer: diagnosis and implications for patient management - a systematic review// *J Clin Oncol*. 2008 Oct 20;26(30):4981-9.

Danish Trial

The New England Journal of Medicine

THE LANCET

Volume 353, Issue 9165, 15 May 1999, Pages 1641–1648
 Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial

British Columbia Trial

JNCI JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE

JNCI J Natl Cancer Inst (2005) 97 (2): 116-126. doi: 10.1093/jnci/kj297
 Locoregional Radiation Therapy in Patients With High-Risk Breast Cancer Receiving Adjuvant Chemotherapy: 20-Year Results of the British Columbia Randomized Trial

EBCTCG meta-analysis

THE LANCET

Volume 366, Issue 9503, Pages 2087 - 2106, 17 December 2005
 Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials

THE LANCET

Volume 378, Issue 9804, Pages 1707 - 1716, 12 November 2011
 Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials

А.В. Триголосов

Адьювантная терапия при поражении парастеральных лимфоузлов. Взгляд хирурга

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
 ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

NCIC-CTG MA.20 (n=1832)

| 5-летняя выживаемость | WBI (n=916) | WBI+RNI (n=916) | p |
|--------------------------------|--------------|-----------------|--------------|
| Безрецидивная | 84% | 89,7% | =0,003 |
| Без местного рецидива | 94,5% | 96,8% | =0,02 |
| Без отдаленных метастазов | 87% | 92,4% | =0,64 |
| Общая | 90,7% | 92,3% | =0,07 |
| Пневмонит | 0,2% | 1,3% | =0,01 |
| Дерматит | 40% | 50% | >0,05 |
| Отсроченная лимфодема | 4% | 7% | =0,004 |
| Плохой косметический результат | 29% | 36% | =0,047 |

Whehan TJ, Olivetto I, Ackerman J, et al.// NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol* (2011) 29(suppl 15):80s, abstr LBA1003.

International Journal of Radiation Oncology Biology Physics
Volume 86, Issue 5, 1 August 2013, Pages 860–866

Ten-Year Survival Results of a Randomized Trial of Irradiation of Internal Mammary Nodes After Mastectomy
C. Hennequin et al.

n=1334, T1-T2, axN+, мастэктомия + ЛТ грудной стенки и надключичных лимфоузлов (2D)

Парастернальное поле + Парастернальное поле -

10-летняя ОБ 62,6% 59,3% p=0,8

International Journal of Radiation Oncology Biology Physics
Volume 86, Issue 5, 1 August 2013, Pages 867–872

Long-term Survival Outcomes Following Internal Mammary Node Irradiation in Stage II-III Breast Cancer: Results of a Large Retrospective Study With 12-Year Follow-up
J.S. Chang et al.

n=396, II-III стадия, мастэктомия + ЛТ грудной стенки и надключичных лимфоузлов (2D)

Парастернальное поле + Парастернальное поле -

10-летняя БВ 65% 57% p=0,05
10-летняя ОБ 72% 66% p=0,62

EORTC trial 22922/10925

N=4004, I-III стадия, медиана прослеженности 10,9 лет

Dr. Philip Poortmans

Парастернально-надключичное облучение + Парастернально-надключичное облучение -

| | | | |
|----------------------|-------|-------|---------|
| Общая смертность | 382 | 429 | |
| Смертность от РМЖ | 259 | 310 | |
| Общая выживаемость | 82,3% | 80,7% | p=0,056 |
| Болезньспецифическая | 72,1% | 69,1% | p=0,044 |
| Безметастатическая | 78% | 75% | p=0,020 |

European Cancer Conference 2013 (ECCO-ESMO-ESTRO). Abstract BA 2. Presented September 28, 2013.

Dr. Roberto Orecchia

- Эта тема очень спорная, так как нет общего мнения о необходимости облучения парастернальных лимфоузлов без их очевидного вовлечения.
- Некоторые исследования не выявляют различий в выживаемости после облучения парастернальных лимфоузлов.
- Большее преимущество от облучения получили пациенты с меньшей распространенностью или получавшие системную терапию.
- Необходимо совершенствовать отбор пациентов и обеспечить более точную визуализацию для выявления пациентов, которые могут извлечь максимальную выгоду от парастернального облучения.

SHORT COMMUNICATION

BJC British Journal of Cancer (2013) 108, 179–182 | doi: 10.1038/bjc.2012.525

Keywords: epidemiology, breast cancer, radiotherapy, radiation-related heart disease, radiation-related lung cancer, long-term effects, mortality

Radiation-related mortality from heart disease and lung cancer more than 20 years after radiotherapy for breast cancer

K. E. Henson¹, P. McGale¹, C. Taylor¹ and S. C. Darby¹

N=558 871 2D планирование

Estimated data from forest plot:

| Outcome | 2D Planning (95% CI) | 3D Planning (95% CI) |
|------------------------|----------------------|----------------------|
| Heart cancer mortality | 1.00 (0.98-1.02) | 0.98 (0.96-1.00) |
| Lung cancer mortality | 1.00 (0.98-1.02) | 0.98 (0.96-1.00) |
| Total mortality | 1.00 (0.98-1.02) | 0.98 (0.96-1.00) |

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MARCH 14, 2013 VOL. 368 NO. 11

Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer

Sarah C. Darby, Ph.D., Marianne Ewertz, D.M.Sc., Paul McGale, Ph.D., Anna M. Bennett, Ph.D., Ulla Blom-Goldman, M.D., Dorthe Brannum, R.N., Candace Correa, M.D., David Cutter, F.R.C.R., Giovanna Caglicardi, Ph.D., Bruna Ciampi, Ph.D., Maj-Britt Jensen, M.Sc., Andrew Nisbet, Ph.D., Richard Peto, F.R.S., Kazem Rahimi, D.M., Carolyn Taylor, D.Phil., and Per Hall, Ph.D.

N=2168 2D планирование

Estimated data from graph:

| Mean Dose of Radiation to Heart (Gy) | Percent Increase in Rate of Major Coronary Events (%) |
|--------------------------------------|---|
| 0 | 0 |
| 2 | ~15 |
| 4 | ~30 |
| 6 | ~45 |
| 8 | ~60 |
| 10 | ~75 |
| 12 | ~90 |
| 14 | ~105 |
| 16 | ~120 |
| 18 | ~135 |
| 20 | ~150 |

Increase per gray, 7.4% (95% CI, 2.8–14.5) P<0.0001

- Средняя доза на сердце – 4,9Гр (2,9 справа и 6,6 слева)
- Количество коронарных событий линейно возрастает на 7,4% на каждый грей.
- Коронарные события начинаются в течении первых 5 лет и продолжаются в течении третьей декады после окончания лучевой терапии

ASCO Annual Meeting 2013

May 31 - June 4 | Chicago, Illinois

3D планирование снижает дозу облучения на сердце:

- до 1,6Гр слева,
- до 0,8Гр справа.

N=78

Mean radiation dose to the heart in patients with breast cancer//*J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 26; abstr 56)

| Степень легочных изменений (HRCT) | Время после окончания ЛТ | | |
|-----------------------------------|--------------------------|---------|---------|
| | 3 мес. | 6 мес. | 12 мес. |
| Grade 0 | 91,81 % | 86,98 % | 88,52 % |
| Grade 1 | 8,19 % | 11,47 % | 9,19 % |
| Grade 2 | 0 % | 1,6 % | 3,47 % |

N=61

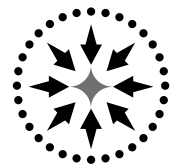
Radiation-induced lung and heart toxicity in patients with early-stage breast cancer treated with hypofractionated radiotherapy following breast-conservative surgery//*J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 26; abstr 73)

А.В. Триголосов
Адювантная терапия при поражении парастернальных лимфоузлов. Взгляд хирурга

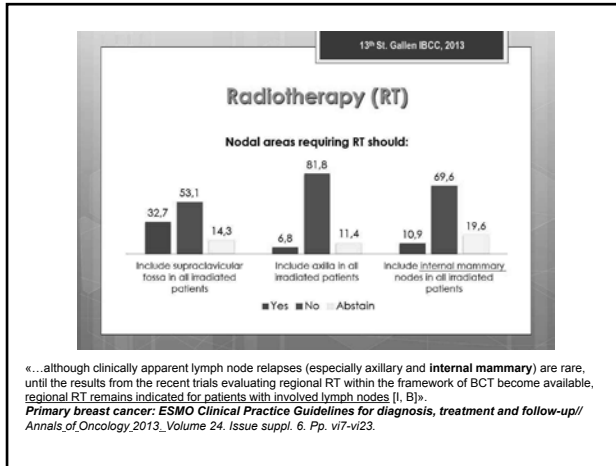
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

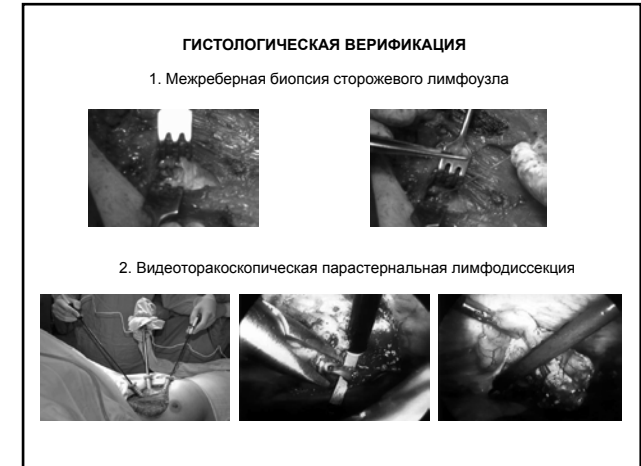
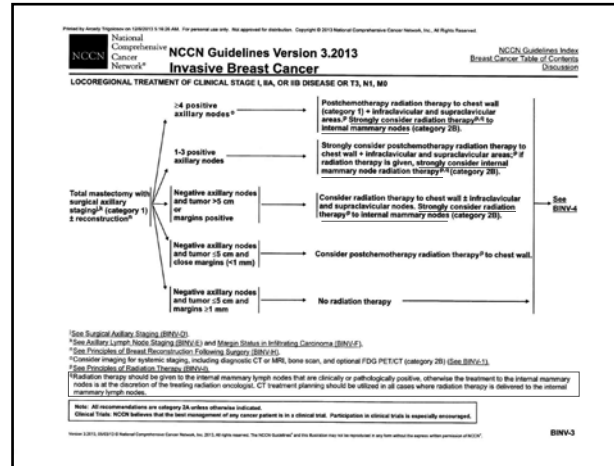
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

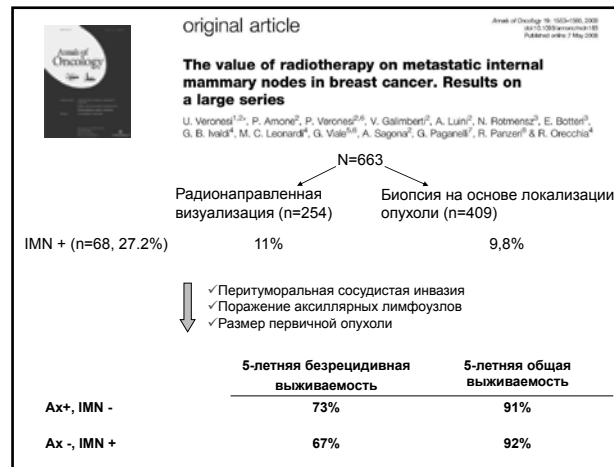


«...although clinically apparent lymph node relapses (especially axillary and internal mammary) are rare, until the results from the recent trials evaluating regional RT within the framework of BCT become available, regional RT remains indicated for patients with involved lymph nodes [1, 8].»
Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up/ Annals of Oncology 2013, Volume 24, Issue suppl. 6, Pp. vi7-vi23.



Межреберная биопсия сторожевого лимфоузла

| Авторы | N биопсий | IMN+ | IMN+/Ax - | Изменение лечения | Отношение |
|----------------------|-----------|------------|-----------|-------------------|-----------|
| Estourgie S.H. 2004 | 130 | 22 (17%) | 9(7%) | 38 (29%) | 😊 |
| Leidenius M.H.K 2006 | 121 | 18(14,8%) | 8 (6,6%) | 3 (2,5%) | 😐 |
| Madsen E. 2007 | 85 | 20(24%) | 6 (5,5%) | 17 (15,6%) | 😊 |
| Heuts E.M. 2009 | 139 | 31 (22%) | 9 (6,4%) | | 😊 |
| Bourne J.C. 2009 | 161 | 18 (11,1%) | 7(4,3%) | 18 (11,1%) | 😊 |
| Coombs N.J. 2009 | 90 | 20(22,2%) | | | 😊 |
| Postma E.L. 2012 | 86 | 14(13%) | | 13(11%) | 😊 |
| Gnerlich J.L. 2013 | 122 | 12 (10%) | 4 (3%) | 12 (10%) | 😊 |
| Caudle A.S. 2013 | 71 | 11 (15%) | 7 (9,9%) | 5(7,0%) | 😊 |
| РОНЦ 2013 | 571 | 49 (8,6%) | 16 (2,8%) | 47 (8,2%) | 😊 |



Межреберная биопсия сторожевого лимфоузла

Аргументы сторон:

ЗА:

1. Адекватное стадирование.
2. Возможность коррекции адьювантного лечения.
3. Возможность избежать лучевой терапии на парастеральную зону.
4. Коррекция оценки отдаленных результатов (эффект Уилла Роджерса).
5. Несложность выполнения парастеральной биопсии.

ПРОТИВ:

1. Малое (~10-12%) количество случаев, нуждающихся в изменении программы лучевого лечения.
2. Очень малое количество случаев (~ 2-3%), требующих изменения лекарственного лечения.
3. Парастеральный коллектор практически никогда не является местом первого прогрессирования.
4. Дополнительные осложнения и косметические дефекты, связанные с процедурой парастеральной биопсии.

А.В. Триголосов
Адьювантная терапия при поражении парастеральных лимфоузлов. Взгляд хирурга

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
 ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Межреберная биопсия сторожевого лимфоузла

«...так как биопсия внутренних грудных «сторожевых» лимфоузлов может быть полезна в некоторых случаях, решение выполнять или не выполнять эту процедуру должно быть определено на основе клинического суждения лечащего врача».
 Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al. *American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer*/J Clin Oncol 2005 Oct 20;23(30):7703-20.

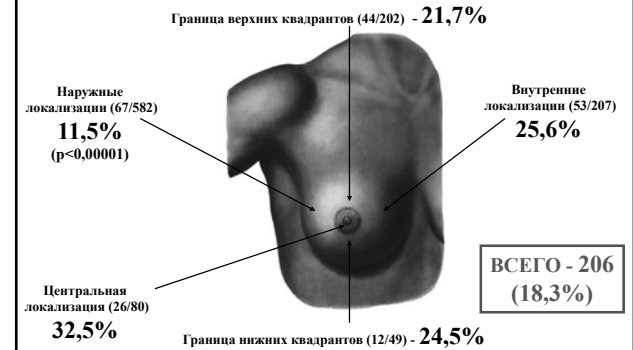
#

«Нет однозначных рекомендаций относительно рутинного выполнения биопсии парастеральных лимфоузлов. В индивидуальных случаях может быть принято решение о выполнении этой процедуры. Если метастазы выявлены, что предполагает плохой прогноз, рекомендуется парастеральная лучевая терапия и коррекция системной терапии».
 Dutch national guideline for the treatment of breast cancer, version 2.0 (Feb 2012)/
<http://www.oncoline.nl/mammacarcinoom>.

Видеоторакокопическая парастеральная лимфодиссекция

| Авторы | n | IMN + | IMN+, Ax- |
|-----------------------|--|-------------|-----------|
| Ogawa Y. 2003 | 11 (только биопсия) | 2 (18%) | 1 (9,1%) |
| Avisar E. 2008 | 28 (только биопсия) | 7 (25%) | 2 (7,1%) |
| He Q. 2008 | 28 (центральные и медиальные локализации, распространенные стадии) | 11 (39,3%) | 1 (3,6%) |
| Conrado-Abrao F. 2010 | 1 (отсроченный метастаз, солитарное поражение) | - | - |
| Long H. 2011 | 50 (центральные и медиальные локализации) | 20 (40%) | 6 (12%) |
| Петрушко Н.М. 2007 | 88 (центральные и медиальные локализации) | 22 (25,6%) | 6 (6,8%) |
| Исмагилов А.Х. 2004 | 598 (центральные и медиальные локализации) | 133 (22,2%) | - |
| Кулаев К.И. 2011 | 93 (центральные и медиальные локализации) | 18 (19,3%) | - |

Видеоторакокопическая парастеральная лимфодиссекция (собственные данные N=1127)

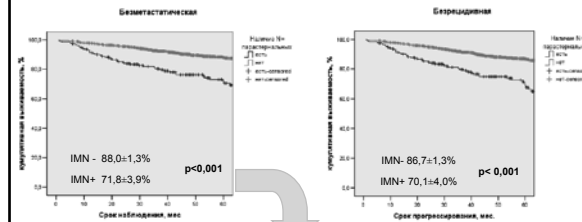


Видеоторакокопическая парастеральная лимфодиссекция (собственные данные N=1127)

| Фактор | Отношение рисков | 95% доверительный интервал | p |
|-----------------------------|------------------|----------------------------|--------|
| Локализация | 1,691 | 1,433 - 1,997 | <0,001 |
| - наружная | реф | - | - |
| - гр. верхних квадрантов | 3,822 | 2,356 - 6,200 | <0,001 |
| - гр. нижних квадрантов | 4,351 | 1,986 - 9,531 | <0,001 |
| - внутренняя | 5,473 | 3,357 - 8,921 | <0,001 |
| - центральная | 3,442 | 1,806 - 6,561 | <0,001 |
| pT | 1,442 | 1,049 - 1,983 | =0,024 |
| Метастазы в аксиллярные л/у | 2,147 | 1,707 - 2,700 | <0,001 |
| LVI | 2,767 | 1,693 - 4,522 | <0,001 |
| Степень злокачественности | 2,121 | 1,364 - 3,300 | <0,001 |

* Logit-regression, p модели < 0,0001

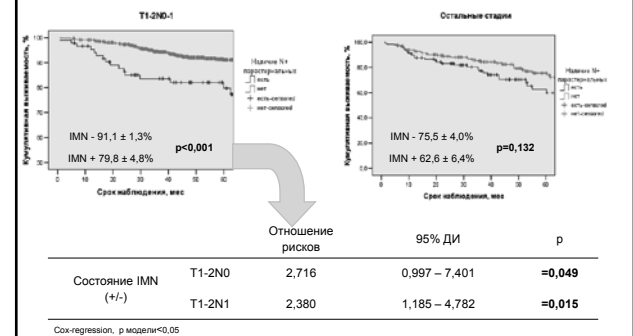
Видеоторакокопическая парастеральная лимфодиссекция (собственные данные N=1127)
5-летняя выживаемость



| Фактор | Отношение рисков | 95% ДИ | p |
|--------------------------------|------------------|---------------|--------|
| Критерий pT (T1, T2, T3, T4) | 1,576 | 1,312 - 1,893 | <0,001 |
| Критерий pN (N0, N1, N2a, N3a) | 1,191 | 0,996 - 1,425 | =0,049 |
| Состояние IMN (+/-) | 1,890 | 1,266 - 2,824 | =0,002 |

Cox-regression, p модели < 0,0001

Видеоторакокопическая парастеральная лимфодиссекция (собственные данные N=1127)
5-летняя безметастатическая выживаемость



| Состояние IMN (+/-) | Т1-2N0 | Отношение рисков | 95% ДИ | p |
|---------------------|--------|------------------|---------------|--------|
| | T1-2N0 | 2,716 | 0,997 - 7,401 | =0,049 |
| | T1-2N1 | 2,380 | 1,185 - 4,782 | =0,015 |

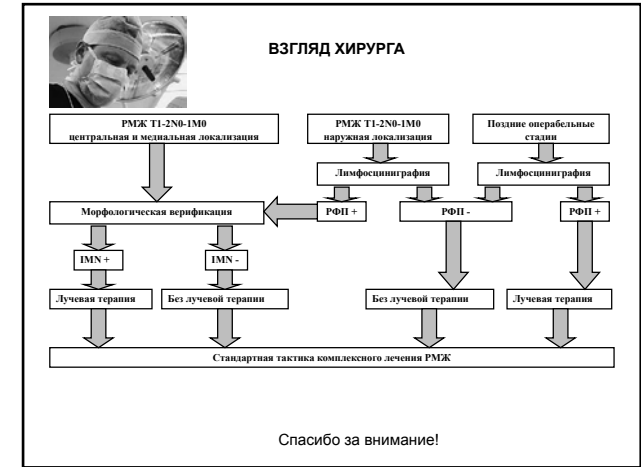
Cox-regression, p модели < 0,05





ТЕНДЕНЦИИ

1. **Без учета поражения парастерального коллектора** достоверно лучшие результаты отмечаются у больных в группе ВТПЛ, по сравнению с больными, перенесшими, различные виды лучевой терапии на эту зону, а также с контрольной группой.
2. Среди больных **без поражения парастерального коллектора** группа ВТПЛ демонстрирует лучшую продолжительность жизни в сравнении с группой ВТК и группой контроля.
3. Выживаемость больных с **метастазами в парастеральный коллектор**, перенесших только ВТПЛ без ДЛТ (52 человека) низкая и практически идентична таковой у больных, перенесших только лучевую терапию на эту зону.
4. В подгруппе с **выявленными метастазами в парастеральные лимфоузлы лучшие результаты демонстрирует группа ВТПЛ+ДЛТ.**



А.В. Триголосов
Адьювантная терапия при поражении парастеральных лимфоузлов. Взгляд хирурга

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
 БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



Адъювантная терапия при поражении парастернальных лимфоузлов. Взгляд химиотерапевта

презентация

Н. В. Жуков

Адьювантная терапия при поражении парастеральных лимфоузлов
Взгляд химиотерапевта

Жуков Н.В.

Енотовидная собака

- Это собака, которую видят только еноты!



С одной стороны, эти лимфоузлы есть...

- cTNM
 - N2b – клинически выявляемые метастазы в ипсилатеральные парастеральные л/у, без поражения подмышечных л/у I-II уровня
 - N3b – клинически выявляемые метастазы в ипсилатеральные парастеральные л/у с одновременным поражением подмышечных л/у I-II уровня
- pTNM
 - pN1b – метастазы в ипсилатеральные парастеральные л/у (микро или макро), выявленные на основании исследования сторожевого л/у, но не выявляемые клинически
 - pN1c – метастазы в 1-3 подмышечных л/у и метастазы в ипсилатеральные парастеральные л/у (микро или макро), выявленные на основании исследования сторожевого л/у, но не выявляемые клинически
 - pN2b – клинически выявляемые метастазы в ипсилатеральные парастеральные л/у, без поражения подмышечных л/у I-II уровня
 - pN3b – клинически выявляемые метастазы в ипсилатеральные парастеральные л/у с поражением подмышечных л/у, или более 3-х подмышечных л/у, с наличием поражения парастеральных лимфоузлов, выявляемых только на основании исследования сторожевого л/у

А с другой, вроде-бы нет...

- Обследования, направленные на поиск парастеральных л/у, отсутствуют в рекомендациях
 - КТ, УЗИ, рутинная биопсия
- И не понятно, что же делать, если они все же выявлены

Технически, парастеральные л/у могут быть выявлены и удалены
Основной вопрос – зачем?



Зачем?

- Фактор прогноза
- Самостоятельное лечебное воздействие (лифаденэктомия)
- Фактор, влияющий на тактику лечения

Н.В. Жуков

Адьювантная терапия при поражении парастеральных лимфоузлов.
Взгляд химиотерапевта

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



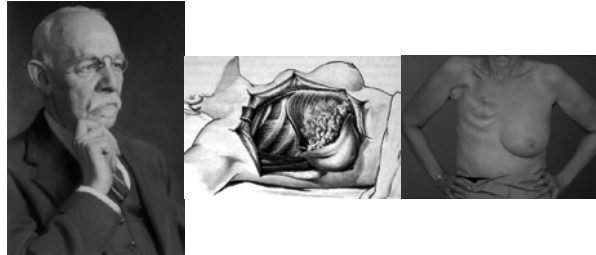
Фактор прогноза

- Нет однозначного заключения о прогностической значимости
 - Поражение только подмышечных л/у или только парастеральных л/у прогностически однозначно, негативное значение имеет только одновременное поражение [1]
 - Поражение парастеральных л/у несет отрицательный прогноз вне зависимости от поражения подмышечных л/у [2]
- Что нам делать с этой информацией?
 - Можем ли мы повлиять на прогноз (улучшить его)?
 - Идут ли исследования, специально для больных с пораженными парастеральными л/у?
- Как далеко мы готовы зайти в поиске прогностических факторов
 - Трепанобиопсия костного мозга?
 - ПЭТ/КТ всем больным ранним РМЖ
 - Диссекция подключичных, надключичных, шейных лимфатических узлов?
 - Удаление грудных мышц? Ребер? Головки плечевой кости?

1. Veronesi U, et al. Ann Surg 1985;202:702-7
2. Sugg SL, et al. Ann Surg Oncol 2000;7(3):188-92

Максимальная лимфаденэктомия Назад в будущее...

- Центрифугальная система распространения опухолевых клеток?



Лимфаденэктомия, как самостоятельная лечебная опция

- Профилактика региональных рецидивов (удалить всем, чтобы избежать повторной операции/воздействия у пациентов, с пораженными узлами)
- Предотвращение дистантного метастазирования (региональные рецидивы, как самостоятельный источник дистантных метастазов)

Потрясающая статья!

- 25 лет наблюдения
- Никакой системной адъювантной терапии

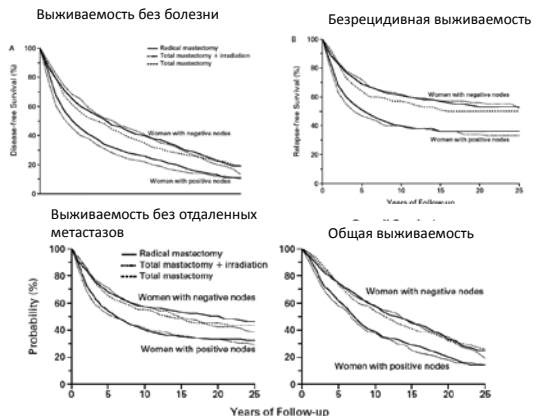
TWENTY-FIVE-YEAR FOLLOW-UP OF A RANDOMIZED TRIAL COMPARING RADICAL MASTECTOMY, TOTAL MASTECTOMY, AND TOTAL MASTECTOMY FOLLOWED BY IRRADIATION

BERNARD FISHER, M.D., JONG-HYON JEONG, Ph.D., STEWART ANDERSON, Ph.D., JOHN BRYANT, Ph.D., EDWIN R. FISHER, M.D., AND NORMAN WOLMARK, M.D.

N Engl J Med, Vol. 347, No. 8 · August 22, 2002

Что же нам дает лимфаденэктомия (радикальная операция)

- 1079 женщин с клинически непораженными подмышечными л/у
 1. Радикальная мастэктомия (с лимфодиссекцией)
 2. Мастэктомия без диссекции + облучение регионарных зон (подмышечные, парастеральные и подключичные)
 3. Мастэктомия без диссекции (лимфодиссекция только в случае появления л/у)
- 586 женщин с клинически пораженными подмышечными л/у
 1. Радикальная мастэктомия (с лимфодиссекцией)
 2. Мастэктомия без диссекции + облучение регионарных зон (подмышечные, парастеральные и подключичные)



Н.В. Жуков

Адъювантная терапия при поражении парастеральных лимфоузлов. Взгляд химиотерапевта

161

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

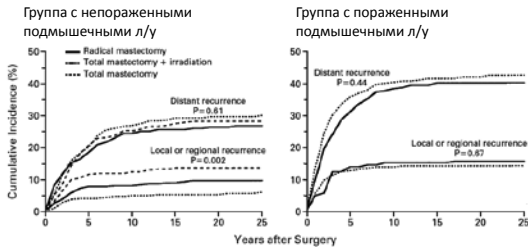
22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Риск развития локальных рецидивов и отдаленных метастазов



Значимость морфологически позитивных л/у для больных с клинически негативными л/у

- В группе, получившей радикальную мастэктомию частота pN+ при cN0 составила 40%
- В группе, получившей мастэктомию без лимфодиссекции, лишь в 18,5% поражение л/у было первым отрицательным событием, при этом:
 - Общая выживаемость сопоставима
 - Безрецидивная выживаемость сопоставима
 - Частота дистантного прогрессирования сопоставима
 - Выживаемость без проявлений болезни сопоставима

Что по поводу парастеральных л/у

| Исследование | N, follow-up | Адювантная терапия | Общая выживаемость | |
|---------------------------------|--------------|--------------------|--------------------|-------------------------------------|
| | | | PMЭ | PMЭ + парастеральная лимфодиссекция |
| International Cooperative Trial | 1453, 10 лет | Нет | 53 | 56 p=0,4 |
| Update of French cohort | 243, 20 лет | Нет | 44 | 46 p=NS |
| Update of Italian cohort | 716, 10 лет | Нет | 61 | 57 p=0,5 |
| University of Chicago trial | 123, 10 лет | Да | 61 | 73 p=0,18 |
| Japanese trial | 192, 5 лет | Да | 91 | 92 p=NS |

Chen RC, et al. JCO October 20, 2008 vol. 26, no. 30 4981-4989

Насколько часто вы видели

- Парастеральные лимфатические узлы в качестве первого (и единственного) очага рецидива
 - 8867 больных [1]
 - 133 рецидива с поражением парастеральных л/у (1,5%)
 - Поражение парастеральных л/у в качестве первого очага (без других проявлений) – 45 (0,5%)

1. Chen J, et al. BMC Cancer 2010, 10:479 doi:10.1186/1471-2407-10-479

Лучевая терапия

- Показала увеличение выживаемости больных, подвергнутых радикальной мастэктомии [1,2] и сохранным операциям (N+ или высокий риск N0) [3]
 - Клинически пораженные парастеральные л/у
 - **облучаем**
 - Высокий риск поражения парастеральных л/у (поражение подмышечных л/у, опухоль более 5 см)
 - **активно думаем об облучении**

1. Overgaard M, et al. N Engl J Med 337:949-955, 1997
 2. Overgaard M, et al. Lancet 353:1641-1648, 1999
 3. T. J. Whelan, et al. JCO, Vol 29, No 18_suppl (June 20 Supplement), 2011: LBA1003

Влияние результатов биопсии (удаления) парастеральных л/у

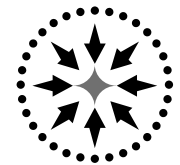
- Лучевая терапия (нет однозначных данных)
- cN0, pN0
 - Отказ от облучения при непораженных парастеральных л/у?
- cN0, pN+
 - А нужно ли облучать, если пораженные парастеральные л/у удалены?

Н.В. Жуков

Адювантная терапия при поражении парастеральных лимфоузлов. Взгляд химиотерапевта

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
 БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
 ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Влияние на тактику лечения

- Химиотерапия (системная терапия)
 - В каком случае выявление парастеральных л/у способно повлиять на тактику системного лечения?
 - Нет пораженных подмышечных лимфатических узлов
 - Маленькие опухоли
 - РЭ+/РП+, HER2-негативные опухоли
 - Эти больные не получают адъювантной химиотерапии, если не будет показано наличие пораженных парастеральных л/у

cT1N0M0, РЭ+/РП+, HER2-

- Проводим всем удаление парастеральных лимфоузлов????

Частота изолированного поражения парастеральных л/у (хирургическое стадирование)

Table 2. IMN Involvement Based on Primary Tumor Location and Axillary Status in Surgical Series

| Study | No. of Patients | IMN-Positive Rate Among Ax-Positive Patients (%) | | | | IMN-Positive Rate Among Ax-Negative Patients (%) | | | |
|------------------------------------|-----------------|--|--------|---------|---------|--|--------|---------|---------|
| | | Overall | Medial | Central | Lateral | Overall | Medial | Central | Lateral |
| Handley ²¹ | 1,000 | 40 | 50 | 46 | 22 | 11 | 12 | 7 | 4 |
| Donegan ²² | 113 | 34 | 56 | 29 | 31 | 6 | 12 | 0 | 4 |
| Cocroves ²³ | 500 | 28 | 44 | 31 | 18 | 6 | 8 | 0 | 6 |
| Urban and Mejaru ²⁴ | 725 | 52 | 65 | 48 | 42 | 16 | 20 | 12 | 13 |
| Livingston and Arlen ²⁵ | 983 | 32 | 59 | 46 | 23 | 8 | 14 | 6 | 5 |
| Huang et al ²⁶ | 1,679 | 28 | 32 | 36 | 24 | 4 | 7 | 2 | 3 |

Abbreviations: IMN, internal mammary nodal; Ax, axillary lymph nodal.
 *Central and nipple regions were combined into the central region.

Частота изолированного поражения парастеральных л/у (сигнальные лимфоузлы)

Table 4. Lymphohistology Identification of IMN

| Study | No. of Patients | % of Patients With IM SN Visualized ^a | | | | | IM SN Biopsy-Positive Rate (%) |
|----------------------------------|-----------------|--|--------|---------|---------|----------------|--------------------------------|
| | | Overall | Medial | Central | Lateral | IM SN Only (%) | |
| Shahar et al ²⁸ | 297 | 21 | 25 | 28 | 16 | 1 | — |
| Madsen et al ²⁶ | 506 | 22 | 42 | 18 | 14 | — | 24 |
| Carozzolo et al ²⁹ | 741 | 19 | 20 | 13 | 9 | — | 15 |
| Byrd et al ³⁰ | 220 | 17 | 20 | 29 | 15 | 1 | — |
| Estroff et al ³¹ | 700 | 21 | 34 | 23 | 14 | 2 | 13 |
| van der Eert et al ³² | 756 | 25 | 39 | — | 16 | 0 | 27 |
| Lemonica et al ³³ | 132 | 13 | 18 | 14 | 11 | 4 | — |
| Park et al ³⁴ | 831 | 17 | 28 | 17 | 13 | — | — |
| Pagnoni et al ³⁵ | 2004 | 37 | 63 | — | 10 | 0 | 8 |

Chen RC, et al. JCO October 20, 2008 vol. 26, no. 30 4981-4989

Н.В. Жуков

Адъювантная терапия при поражении парастеральных лимфоузлов. Взгляд химиотерапевта

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Адьювантная терапия при поражении парастернальных лимфоузлов. Взгляд радиолога

презентация

А. И. Кузнецова

ГБУЗ Челябинский областной клинический онкологический диспансер
ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России

г. Челябинск

Адьювантная терапия при поражении парастеральных лимфоузлов - взгляд радиолога

к.м.н. Кузнецова А.И.

Москва 2014

Актуальность:

95% лимфы аксиллярные лимфоузлы в норме

парастеральные лимфоузлы (ПЛУ) 1-5% лимфы в норме

8-37% при наличии метастазов в подмышечных лимфоузлах

Byrd DR, et al 2000

В более ранних исследованиях частота поражения парастеральных лимфоузлов составляла не более 10% у пациентов без поражения подмышечных лимфоузлов и 20-50% при наличии метастазов в подмышечных лимфоузлах.
(Handley RS et al 1975, Lacour J et al 1976, Veronesi U et al 1981)

Метастазы в парастеральные ЛУ: возможности лучевой диагностики

- УЗИ первых 4 межрёберных промежутков позволяет диагностировать субклиническое поражение внутригрудного коллектора со средним размером поражённого лимфоузла 1.3 см (от 0.5 до 3.0 см)
(Zhang et al. 2010)
- Небольшие ЛУ, визуализированные с помощью КТ (≥ 0.6 см) могут иметь метастазы.
(Saamak A et al 2002)
- МРТ молочных желёз перед операцией (позволяет оценить структуру ЛУ ≥ 3мм)
(Sardanelli F et al. 2010)
- Лимфосцинтиграфия: достоверность (55-91%), чувствительность (80%)
(R. Rossi u et al. 1962)
- Флебография
(H. Fischgold et al. 1952)
- ПЭТ с использованием фтордезоксиглюкозы показал высокую специфичность (90%) и чувствительность (85%) в обнаружении метастатических лимфоузлов.
(Eubank WB et al 2001)

Влияние локализации опухоли МЖ на частоту поражения ПСЛУ

Риск поражения парастеральных лимфоузлов возрастает при размере опухоли МЖ более 5 см (I,A) SIGN
(Huang O et al. 2008)

| | Размер первичной опухоли | Наличие метастазов в подмышечных ЛУ | Медиальная часть | Центральная часть | Латеральная часть | Изолированное поражение парастеральных лимфоузлов | |
|--|--------------------------|-------------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|---|---|
| E.Caceres (1962) n=500 | Более 5 см | + | 26,5% | 19% | 13% | 2.4-8% | |
| U. Veronesi (1962) n=350 | Менее 5 см | + | 16,7% | 22,5% | 20% | | |
| M. Margottini (1962) n=924 | Менее 5 см | + | 26,2% | 21,6% | 18,5% | | |
| U. Veronesi с соавт (1985) n=1119 | Менее 5 см | + | 19,1% | 22,1% | 18,1% | | |
| Madsen E, et al 2007 | - | + | - | 54% | 18% | | - |
| A.B. Тригослов и соав. 2010 n=1062/184 | - | +/- | 23,4% | 33,3% | 11% | | - |

Метастазирование в парастеральную зону происходит реже при наружной локализации опухоли МЖ

При небольшом размере опухоли, ее локализация не оказывает достоверного влияния на риск поражения парастеральных ЛУ
Lacour J et al 1976, Veronesi U et al 1981, Bobin JY et al 1984

Влияние параметров опухоли на частоту метастазирования в парастеральные лимфоузлы

| Критерий T | Частота метастазирования в парастеральную зону | |
|------------|--|-----|
| T1 | 10.8% | 5% |
| T2 | 22.5% | 47% |
| T3 | 27.5% | 68% |
| T4 | 28.1% | 86% |

| Критерий N | Частота метастазирования в парастеральную зону |
|------------|--|
| N0 | 6.4% |
| N1 | 19.9% |
| N2 | 42.9% |
| N3 | 53.8% |

Частота поражения достоверно возрастает с увеличением размеров первичной опухоли, градации G и числа вовлечённых лимфоузлов (p<0,001).

| Степень дифференцировки | Частота метастазирования в парастеральную зону |
|-------------------------|--|
| G1 | - |
| G2 | 14.3% |
| G3 | 28.0% |

В. Тригослов и соав. РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва, Россия 2010
ESTRO: Evidence-based Radiation Oncology



А.И. Кузнецова
Адьювантная терапия при поражении парастеральных лимфоузлов. Взгляд радиолога

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



План лечения пациентов основывается

определении чувствительности к гормонотерапии

результатах оценки риска рецидива болезни

| Категория риска | Отсутствие метастазов в лимфоузлах в сочетании со всеми перечисленными ниже признаками: |
|--------------------|--|
| Низкий риск | PT < 2 см и степень дифференцировки 1 и нет перитуморальной инвазии сосудов и нет гиперэкспрессии/амплификации гена HER-2/неи и возраст < 35 лет |
| Промежуточный риск | Отсутствие метастазов в лимфоузлах и хотя бы один из перечисленных ниже признаков: PT > 2 см или степень дифференцировки 2-3 или наличие перитуморальной инвазии сосудов или гиперэкспрессии/амплификации гена HER-2/неи или возраст > 35 лет |
| Высокий риск | Метастазы в 1-3 лимфоузлах и нет ни гиперэкспрессии, ни амплификации гена Her-2/неи Метастазы в 1-3 лимфоузлах и гиперэкспрессии/амплификации гена HER-2/неи Метастазы в 4 и более лимфоузлах |

МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ОНКОЛОГИИ (ESMO) 2010

Рецидивы в парастеральной зоне: частота, факторы риска, результаты лечения

Рецидивы в ПСЛУ по данным КТ диагностированы в 133 случаях из 8867 РМЖ (1.5%)

- 121 из 133 (91%) – первое проявление прогрессии,
- 88 из 133 (66.2%) – имели другие метастазы
- Медиана интервала до рецидива ПСЛУ составила 38 мес.

Многочисленный анализ
Значимые факторы времени появления рецидивов в ПСЛУ: размер опухоли и ЭР/ПР статус

Медиана продолжительности жизни после рецидива в ПСЛУ 42 мес.
5-летняя ОВ – 30%.

Независимые факторы, снижающие риск смерти при рецидиве в ПСЛУ:

- Отсутствие других метастазов ГТ при (HR: 0.7, 95% CI: 0.4 - 0.9; p = 0.031),
- ТТ при + ЭР/ПР (HR: 0.2, 95% CI: 0.1 - 0.5; p = 0.001)
- Паллиативная ЛТ (HR: 0.3, 95% CI: 0.1 - 0.9; p = 0.026)

Рецидивы в ПСЛУ встречаются редко
ЭР/ПР статус основной фактор,
влияющий на время до рецидива и выживаемость после рецидива в ПСЛУ
При изолированном поражении ПСЛУ прогноз благоприятный

L. Chen, Y. Gu, S. Leaw et al. Internal mammary lymph node recurrence: rare but characteristic metastasis site in breast cancer. // Cancer 2010, 10:479.

Локализация локорегиональных рецидивов после мастэктомии

| | Single site (% all recurrences) | | | | Multiple sites (% all recurrences) | |
|----------------|---------------------------------|--------|-----|-----|------------------------------------|----------------|
| | Chest wall | Axilla | SCF | IMN | Chest wall & nodes | Regional nodes |
| Schwaibold '91 | 67 | 4 | 8 | 3 | 17 | |
| Bedwinek 1981 | 46 | 8 | 19 | 8 | 12 | 4 |
| Halverson 1990 | 60 | 8 | 13 | 6 | 10 | 4 |
| Danoff 1983 | 69 | 3 | 0 | 3 | 22 | |

Риск рецидива в парастеральной зоне после МЭ низкий !

Локализация регионарных рецидивов после органосохраняющих операций + ЛТ всей МЖ (без регионального облучения): надключичные ЛУ – 1,3 %, подмышечные ЛУ – 1,2 ; подключичные ЛУ – 0,4%, и парастеральные ЛУ – 0,3%
Galper 1999

Риск рецидива в парастеральной зоне после ОСЛ низкий !

Влияние региональной ЛТ на результаты органосохраняющего лечения

- поражение парастеральных лимфатических узлов было подтверждено при биопсии у 150 пациенток
- 6 курсов CMF + квадрантэктомия + ЛТ МЖ

| (1985-1993) Рандомизация | Квадрантэктомия+6 курсов CMF +ЛТ МЖ | | |
|------------------------------|-------------------------------------|------------------|--------------------------|
| | «+» удаление ПСЛУ и НЛ | «+» ЛТ ПСЛУ и НЛ | «-» ЛТ ПСЛУ или удаление |
| 5-ти летняя БВ | 57% | 53% | 51% |
| Частота рецидива в ПСЛУ и НЛ | 12% | 0% | 16% |

ПСЛУ – парастеральный лимфатические узлы
НЛ – надключичные лимфоузлы
ЛТ – лучевая терапия
ХО – хирургическое операция
БВ – безрецидивная выживаемость

Yamashita T et al 1996, года National Cancer Institute Hospital, Токио (Япония)

Влияние облучения парастеральной зоны при РМЖ на показатели выживаемости

органосохраняющая операция + ЛТ на всю молочную железу + облучение ПСЛУ при локализации опухоли во внутренней и центральной зоне МЖ

| N=1630 | Органосохраняющая операция + ЛТ | | | P |
|---------------|---------------------------------|----------------------------|--|-------|
| | «+» ЛТ парастеральной зоны | «-» ЛТ парастеральной зоны | | |
| 10 –летняя ОВ | 92,5% | 87,2% | | 0.95 |
| 20-летняя ОВ | 80,2% | 63,3% | | - |
| 20-летняя БРВ | 89,5% | 79,1% | | 0.047 |

ОВ – общая выживаемость
БРВ – безрецидивная выживаемость

Общая и безрецидивная выживаемость были выше при облучении парастеральной зоны при медиальной и центральной локализации опухоли

Courdi A, Chamorey E, Ferrero JM, Hannoun-Lévi JM, Centre Antoine-Lacassagne, Ницца, Франция

Philip Poortman, MD, Нидерланды на Европейском онкологическом Конгрессе (ECC) 2013 доложил о результатах 10-ти летнего исследования.

> Прослежены результаты лечения пациентов с РМЖ получивших адьювантную ЛТ период с 1996 по 2004.

> N= 4004 пациента были рандомизированы на группы получившие ЛТ на парастеральную и надключичные зоны и изолированное облучение грудной стенки.

| | «+» адьювантная ЛТ на ПСЛУ | «-» адьювантная ЛТ на ПСЛУ | P |
|--|---|----------------------------|--------|
| | Безрецидивная 10-ти летняя выживаемость | 72.1% | |
| 10-ти летняя выживаемость без метастазов | 78% | 75% | 0.02 |
| Общая выживаемость | 82,3% | 80,7% | 0.0556 |

Облучение парастеральной и надключичной зоны улучшает показатели ОВ, БРВ, БВМ без увеличения побочных эффектов



Olson R, Woods R, Lau J et al. 2011

- Ретроспективный анализ результатов лечения 2,413 женщин в группе высокого риска (N+ или T3/T4 N-), «+» адъювантная лучевая терапия по 2001 – 2006 г.г. Медиана наблюдения 6,2 года
- Из 2,413 пациенток 999 (41,4%) получили облучение парастеральной зоны.

| 5 –ти летний рубеж | ЛТ на парастеральную зону проведена | ЛТ на парастеральную зону не проводилась | Достоверность (доверительный интервал 95%) |
|--|-------------------------------------|--|--|
| Выживаемость без признаков заболевания | 84.8% | 82.9% | 0.93 (0.76 – 1.14) P=0.51 |
| Безрецидивная выживаемость | 87.4% | 86.9% | 0.99 (0.83-1.19) p=0.94 |
| Общая выживаемость | 84.8% | 82.9% | 0.84 (0.70 – 1.01) P=0.06 |

Не получено достоверного значимого увеличения показателей выживаемости при облучении парастеральной зоны

Annals of Oncology Advance Access published August 22, 2013

clinical practice guidelines

Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*

E. Sponic¹, S. Kyriakides², F. Pignatelli-Liorca^{3,4}, P. Poortmans⁵, A. Thompson⁶, S. Zobernig⁷ & F. Cardoso^{8,9}, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

These Clinical Practice Guidelines are endorsed by:

Healthcare Improvement Scotland SIGN 1993-2013

ЛТ парастеральную зону показана для пациенток с вовлечёнными лимфатическими узлами [I, B]

NCCN National Comprehensive Cancer Network® NCCN Guidelines Version 2.2013 Invasive Breast Cancer

- ЛТ на парастеральные ЛУ показана при клинических или морфологических признаках их поражения [II, B]
- В остальных случаях ЛТ на парастеральную зону назначается по усмотрению специалиста
- Необходимо предусмотреть ЛТ на парастеральную зону при метастазах в подмышечных ЛУ
- КТ- планирование необходимо при ЛТ на парастеральную зону

Осложнения ЛТ

Перелом рёбер, грудины встречается редко

Создаёт сложности для возможных последующих хирургических вмешательств на сердце, органах грудной клетки

СОД до 50 Гр

Частота осложнения Менее 2%

СОД более 50 Гр

Частота осложнения Более 7%

Однако учитывая низкую частоту встречаемости, данное осложнение не должно служить причиной для отмены лучевой терапии на парастеральную зону

(ASCO 2013)

(Pierce SM et al 1992, Emami B et al 1991, Metz JM et al 1991)

Осложнения ЛТ

Повреждение сердца

- В мета-анализе 10 рандомизированных исследований, проведённых до 1975г, облучение парастеральной зоны и грудной стенки (особенно слева) после МЭ и органосохраняющих операций, увеличивало стандартизированный показатель смертности от заболеваний сердца в 1,67 раз (p<0.01)

(Rutqvist LE et al. 1992, Gyenes G et al. 1998, Cuzick J et al 1994, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 2000)

Повышение риска поздних пневмонитов

ESTRO: Evidence-based Radiation Oncology

Paszat LF et al 1999 Онтарио, Канада показали увеличение относительного риска фатального инфаркта миокарда до 2,60 при проведении лучевой терапии у пациентов с левосторонним поражением и РОД=2,5 Гр x 4 p\нед (снижение риска при РОД=2 Гр до 1,27)

Методики облучения парастеральной зоны: риск осложнений

Парастеральные лимфатические узлы локализованы в 1 – 3 межрёберных промежутках Глубина заповняния не превышает 3,5 см

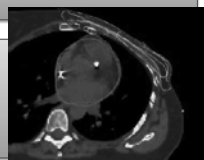
Риск осложнений ЛТ высокий:

- 2-D планирование
- Прямое поле с использованием фотонов различных энергий

Снижает риск осложнений ЛТ:

- Современные технологии ДЛТ: 3-D планирование, IMRT
- Электроны

Nixon AJ et al 1998, Højris I et al 1999 Дания: использование электронов при облучении парастеральной зоны не повышает риск лучевого повреждения сердца (медiana наблюдения 122 мес.), в том числе у пациентов старше 60 лет (без ЛТ риск 2.5% // «+» ЛТ риск 3.1%)



- ЛТ на парастеральную зону показана:
 - При метастатическом поражении парастеральных ЛУ, подтвержденном клинически или морфологически
 - РМЖ III стадии
- ЛТ на парастеральную зону не показана:
 - Опухоль ≤ 5 см + pN0 (не зависимо от локализации опухоли)
- Облучение парастеральной зоны?
 - pN1, опухоль > 5,0см
 - «Да» при медиальной локализации опухоли
 - «Возможно да» при наличии других факторов риска
 - «Скорее нет» при латеральной локализации опухоли



Заключение

- Метастатическое поражение парастеральных ЛУ встречается редко.
- Влияние облучения парастеральной зоны на улучшение результатов лечения РМЖ остается неясным.
- ЛТ на парастеральную зону с использованием технологий 2-D планирования сопровождается риском фатальных осложнений.
- Современные технологии повышают качество и безопасность ЛТ.
- При назначении ЛТ на парастеральную зону необходимо сопоставлять ожидаемый эффект и риск осложнений.

168

А.И. Кузнецова

**Адьювантная терапия
при поражении
парастеральных лимфоузлов.
Взгляд радиолога**

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Органосохраняющие операции при раке молочной железы

презентация

Е. М. Слонимская

Органосохраняющие операции при раке молочной железы после неoadъювантной полихимиотерапии

Е.М. Слонимская, Дорошенко А.В., Тарабановская Н.А., Брагина О.Д.

ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН г. Томск, Россия

Москва 2014

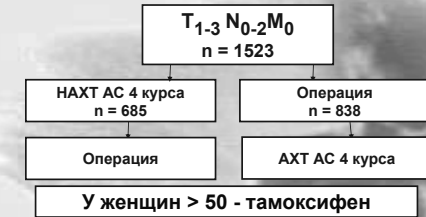
История вопроса...

- Первоначально концепция использования предоперационной (неoadъювантной) химиотерапии касалась исходно неоперабельных пациентов, имеющих обширные местно-распространенные процессы (III ст.) или воспалительные формы опухоли
Liu SV et al. J Surg Oncol 2010, 101(4):283-291
- Такая тактика позволила у многих пациентов значительно уменьшить распространенность процесса (down-staged), перевести опухоль в операбельное состояние (преимущественно выполнялись РМЭ) и увеличить выживаемость на 25%
Bear HD Surg Oncol Clin N Am 2010, 19(3):607-626. Galow JR et al. J Clin Oncol 2008, 26(5):814-819.



Изучение эффективности НАХТ у пациентов с операбельным РМЖ

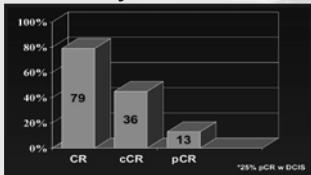
Исследование NSABP B- 18 (1988-1993гг.)



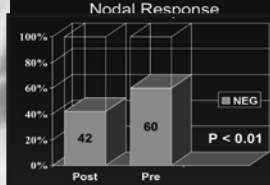
| T см | % |
|-----------|----|
| < 2.0 | 28 |
| 2.1 - 4.0 | 59 |
| > 4.1 | 13 |
| N 0 | 74 |

Основные полученные результаты по исследованию NSABP B-18

Ответ опухоли

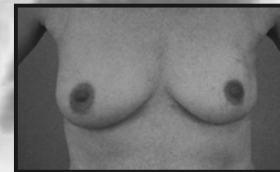
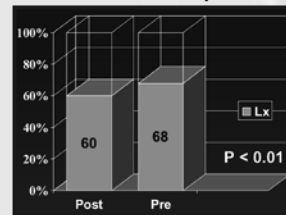


Ответ лимфоузлов



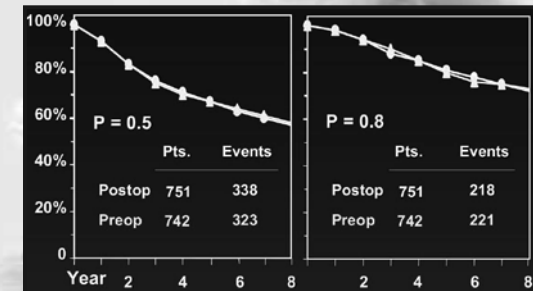
Основные полученные результаты по исследованию NSABP B-18

Выполнение органосохраняющих операций



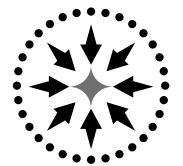
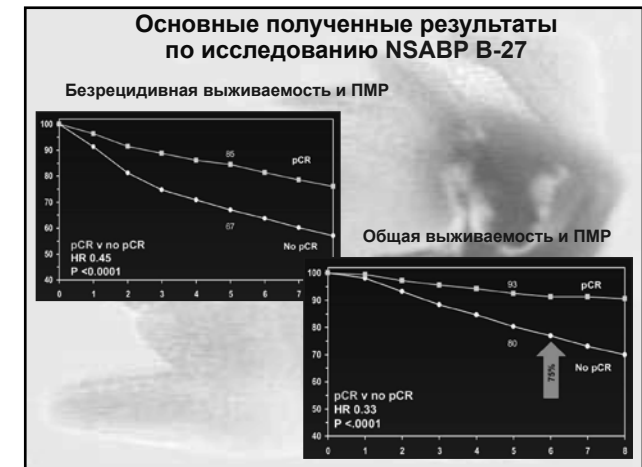
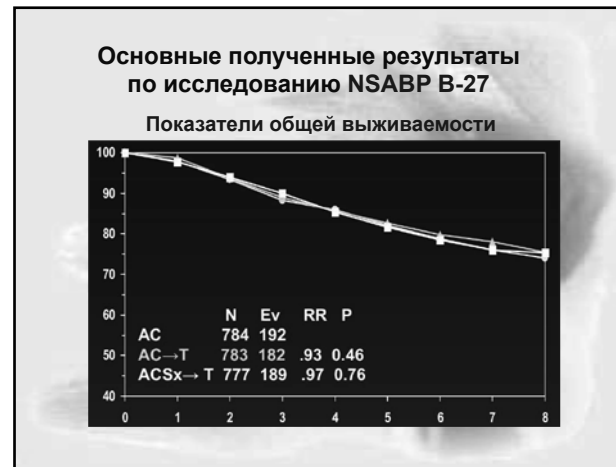
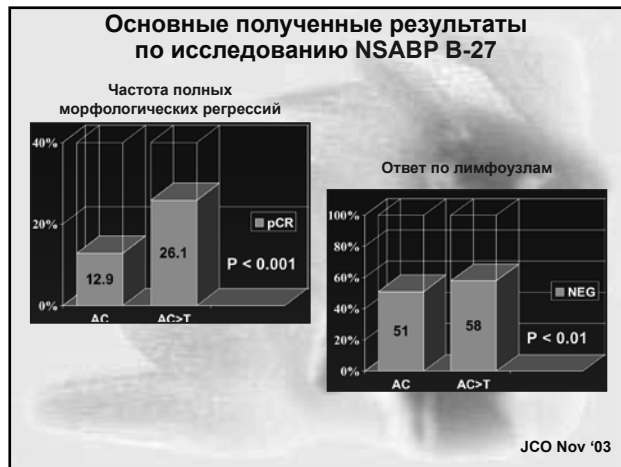
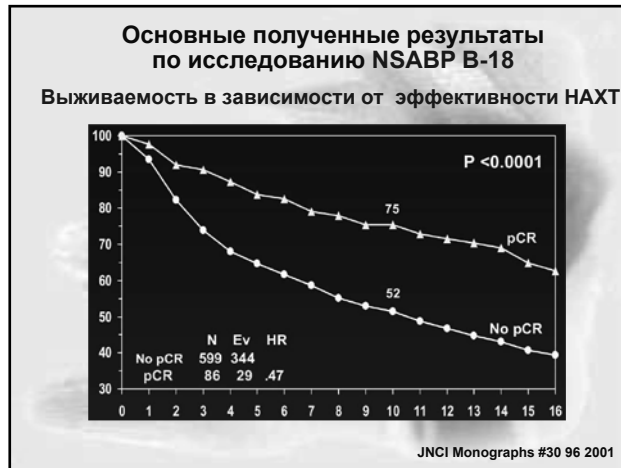
Основные полученные результаты по исследованию NSABP B-18

Показатели общей и безрецидивной выживаемости

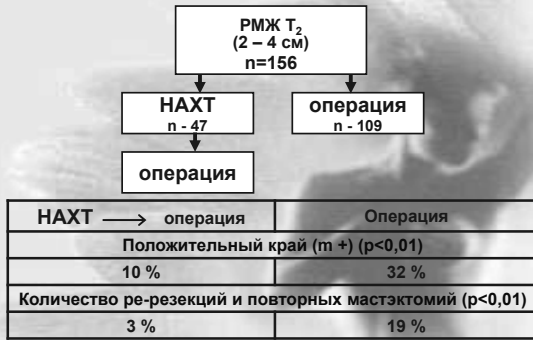


JNCI Monographs #30 96 2001





НАХТ способствует уменьшению количества повторных операций



Christy CJ, et al, Ann Surg Oncol 2009, 16(3):697-702.

Проведенные исследования позволили ответить на ряд вопросов

Неoadъювантная химиотерапия...

- Понижает стадию первичной опухоли и поражение подмышечных лимфатических узлов?
 - ДА
- Повышает частоту выполнения органосохраняющих операций?
 - ДА
- Влияет ли на местный контроль?
 - ДА, при условии оптимального местного контроля
- Влияет ли оно на выживаемость?
 - ДА при достижении ПМР

Следует считать, что....

- Если пациентке с установленным диагнозом рак молочной железы в плане комбинированного лечения показано проведение системной химиотерапии
- Если у хирурга и пациентки есть желание сохранить молочную железу

То... ЦЕЛЕСООБРАЗНО проведение химиотерапии в НЕОАДЪЮВАНТНОМ РЕЖИМЕ

Адекватность принятого решения должна быть аргументирована...

- Клиническое обследование:
 - Изначальный размер железы
 - Объем, форма железы
 - Предыдущие операции / рубцы
 - оценка состояния контрлатеральной железы
- Визуализация опухолевого процесса:
 - Маммография
 - УЗИ
 - МРТ
 - Оценка аксиллярных л/у: УЗИ и ТИП измененных л/у
- Биопсия опухоли:
 - Гистологический тип, биологические подтипы
 - Индекс пролиферативной активности (Ki 67)
 - ER/PR
 - Her2

Факторы, которые следует учитывать при принятии решения в пользу проведения НАХТ и ОСО

- Детальная локо-региональная оценка заболевания при диагностике (локализация, характер роста, наличие микрокальцинатов, распространение на л/у, кожу, грудную стенку)
- Мультидисциплинарное обсуждение. Оценка ожидаемого эффекта. Тщательное рассмотрение преимуществ.
 - Полная морфологическая регрессия - конечная точка
 - Остаточная опухоль в железе / л/у ассоциируется с ухудшением прогноза
- Выбор пациента

Полная морфологическая регрессия опухоли - значимый прогностический маркер

Прогнозируемые изменения общей выживаемости в зависимости от pCR

Результаты общей 5-летней выживаемости в зависимости от pCR

| pCR, % | Ожидаемая 5-летняя выживаемость | pCR-10-15% | | pCR-20-25% | |
|--------|---------------------------------|------------|-------|------------|------|
| | | CALGB 9344 | ACx4 | AC+T | AC+T |
| 15 | 77,25 | NSABP B28 | 77% | 80% | 80% |
| 30 | 79,5 | | ACx4 | 80% | 85% |
| 50 | 82,5 | PACS01 | FECx6 | 87% | 91% |
| 60 | 84 | | | | |
| 80 | 87 | | | | |

Каждые 10 % прироста pCR перейдут в абсолютные 2,6% прироста 3 летней общей выживаемости

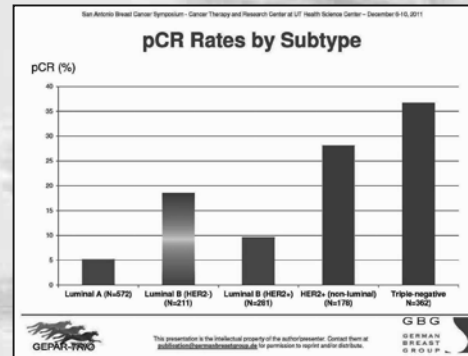


Частота полных морфологических регрессий опухоли зависит от биологического подтипа РМЖ

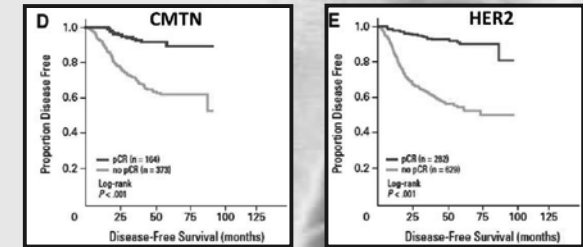
- Люминальный А (ER/ PR +, Her2 neg) - 6.7 %
- Люминальный В (ER/PR +, Her2 +) - 11- 22%
- Трипл-негативный - 28-32%
- Her2 позитивный рак - 30-45%

Большую прогностическую значимость pCR имеет при опухолях с ER (-), и высоким уровнем пролиферативной активности (Ki 67)

Достижение pCR при различных молекулярных подтипах РМЖ, n=2072 (TAC, 6-8 циклов)

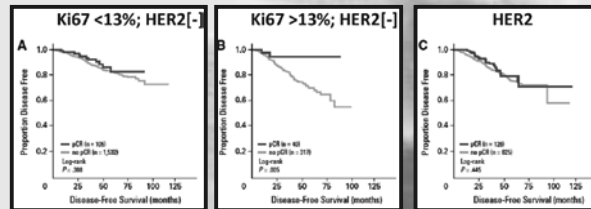


Прогностическая ценность pCR для пациенток с HR (-)



• Анализ 4177 пациенток (исследование GEPAR)

Прогностическая ценность pCR для пациенток с HR (+)



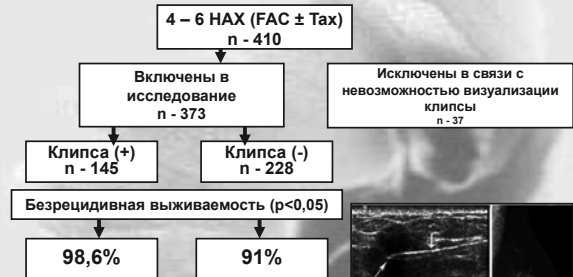
• Анализ 4177 пациенток (исследование GEPAR)

Какова должна быть тактика хирурга?

- Непосредственное участие в планировании предполагаемого объема оперативного лечения до проведения какого-либо лечения и получения эффекта
- Целесообразно установление рентгенконтрастной метки, что позволит лучшим образом осуществлять местный контроль. Проводится эта манипуляция во время выполнения биопсии или на этапах лечения

Oh J.L. Cancer 2007, 110(11):2420-2427.

Маркировка опухоли



Oh J.L., et al, Cancer 2007, 110(11):2420-2427



Варианты реализации эффекта НХТ

Нет ответа – 5% НХТ ПМР – 25%

Остальные 70%

- Как правильно оценить эффект НАХТ?
- Как определить объем удаляемых тканей?

Sowden M, et al.

Необходимо использование всех диагностических методов обследования

- Клинический осмотр
- УЗИ
- Маммография
- МРТ

Точность различных методов оценки остаточной опухоли относительно морфологических результатов

Chagpar A.B. et al., 2006

- Клинический осмотр – 66%
- УЗИ – 75%
- Маммография – 70%

Segara D. et al., 2007

- УЗИ – 66%
- МРТ – 76%

Объем удаляемых тканей.....

- Что рассматривать в качестве наиболее безопасного объема?
- Насколько высока вероятность наличия оставшихся опухолевых клеток?
- Каков должен быть запас здоровых тканей?

Оценка объема удаляемых тканей

| Диаметр опухоли | Объем опухоли | Объем опухоли + 1 см ткани |
|-----------------|--------------------|----------------------------|
| 3 см | 14 см ³ | 65 см ³ |
| 4 см | 34 см ³ | 113 см ³ |
| 5 см | 56 см ³ | 180 см ³ |

- Проведение НАХТ позволяет удалить максимум опухоли и минимум здоровых тканей

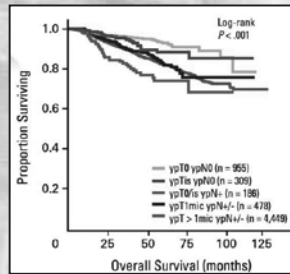
Факторы риска для локорегионарных рецидивов (ОСО после неоадьюванта)

- Большой размер первичной опухоли
- Распространение на лимфоузлы (N+)
- Мультифокальный рост
- Наличие лимфоваскулярной инвазии
- Остаточная опухоль после неоадьювантной терапии



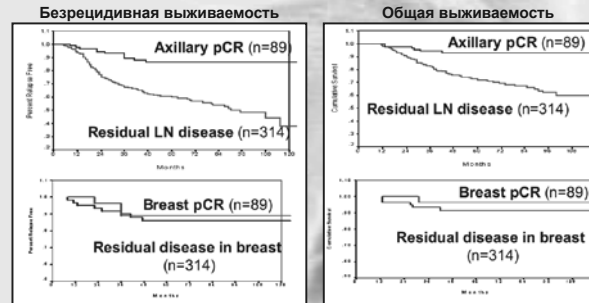
Уровень морфологического ответа: определения

- ypT0 ypN0 (German Breast Group [GBG], Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie — Breast Group [AGO-B])
- ypT0/is ypN0 (MD Anderson Cancer Center, Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [NSABP] and Neo-Breast International Group)
- ypT0/is ypN0/+ (NSABP)
- ypT≤1mic ypN0/+ (French groups using the Sataloff index)



von Minckwitz G et al. J Clin Oncol. 2012;30:1796-1804

Показатели выживаемости в зависимости от морфологических результатов оценки эффективности НАХТ



При определении ПМР необходимо учитывать не только ypT0/is, но и ypN0

Hennessy BT, et al., J Clin Oncol 23:9304-11, 2005

Хирургические принципы ОСО после неoadъювантной химиотерапии

- Объем удаляемых тканей определяется на основе оценки распространенности процесса после химиотерапии
- При достижении pCR для локализации используются клипсы-маркеры
- Маркировка ложа опухоли клипсами для планирования лучевой терапии
- Косметический результат не должен ставить под угрозу онкологические принципы
- Если при ОСО возникает компромисс «положительный край/косметика» - целесообразно сделать выбор в пользу выполнения онкопластической операции либо мастэктомии
- Если мастэктомия неизбежна – рассмотреть возможность выполнения маммопластики

pCR – уточнение деталей

- Ни протоковая (DCIS), ни дольковая (LCIS) карциномы in situ не отвечают на системную терапию
- Считается, что их устойчивость к НАХТ не имеет прогностического значения
- Наличие в ткани молочной железы фокусов DCIS или LCIS, обнаруженных после выполнения операции, не должны использоваться для оценки эффективности неoadъювантной системной терапии

Mazouni et al., 2007

Высокий риск прогрессирования РМЖ сопряжен...

- Отказ от операции после проведения неoadъювантной химиотерапии
- Использование лучевой терапии без хирургического лечения

Противопоказания для ОСО после НАХТ

- Плохой ответ на неoadъювантное лечение
- Остаточная опухоль > 5 см
- Остаточное прорастание кожи
- Фиксация к грудной стенке
- Мультицентрический характер роста опухоли





Е.М. Слонимская

**Органосохраняющие операции
при раке молочной железы**

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Органосохраняющие операции при центральной локализации опухоли

презентация

С.М. Портной

Органосохраняющие операции при центральной локализации опухоли.

С.М.Портной

ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина
РАМН

Трудности выполнения органосохраняющих операций при РМЖ центральной локализации

- 1. После резекции центрального отдела железы простое ушивание раны легко приводит к выраженной деформации органа, чтобы добиться удовлетворительного косметического результата, необходимо знание специальных технических приемов.
- 2. Удаление соска и ареолы наносит дополнительный косметический ущерб.
- 3. Рак Педжета из-за его внутритротокового распространения является в абсолютном большинстве случаев неприемлемой моделью для органосохраняющих операций. Однако совсем не стоит распространять характеристики рака Педжета на другие опухоли центральной локализации.

Sir James Paget was born in Great Yarmouth, England on 11 January 1814



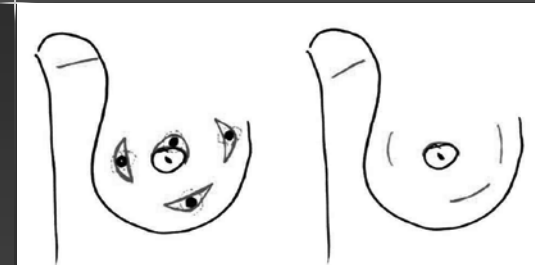
Частота рецидивов при органосохраняющих операциях по поводу рака Педжета (по С.М. Pezzi et al., 2004 с добавлениями)

| Источник | n | Частота рецидива в % | Средняя длительность прослеженности в годах |
|---------------------------|-------------|----------------------|---|
| Fourquet A et al 1987 | 20 | 15 | 7,5 |
| Dixon AR et al 1991 | 10 (без ЛТ) | 40 | 4,7 |
| Pierce LJ et al. 1997 | 30 | 14 | 5,2 |
| Kollmorgen DR et al. 1998 | 10 | 20 | 5,08 |
| Bijker N et al. 2001 | 61 | 5,2 | 6,4 |
| Dominici et al. 2012 | 19 (из 51) | 0 | 2,5 |

Частота рецидивов при органосохраняющих операциях по поводу РМЖ центральной локализации с исключением рака Педжета (по С.М. Pezzi et al., 2004 с добавлениями)

| Источник | n | Частота рецидива в % | Средняя длительность прослеженности в годах |
|------------------------------|----|----------------------|---|
| Fowble et al., 1992 | 70 | 8,6 | 5 |
| Haffly BG et al., 1992 | 98 | 6,1 | 9 |
| Bussieres E, et al., 1996 | 37 | 0 | 4 |
| Dale PS & Giuliano AE., 1996 | 25 | 4,8 | 4 |
| C.M. Pezzi et al., 2004 | 15 | 7 | 2,7 |
| Tausch C et al., 2005 | 41 | 0 | 4,2 |

Лампэктомия с иссечением кожи над опухолью. Лимфаденэктомия производится через отдельный горизонтальный разрез



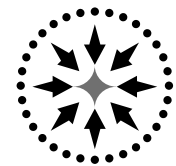
С.М. Портной

Органосохраняющие операции при центральной локализации опухоли

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

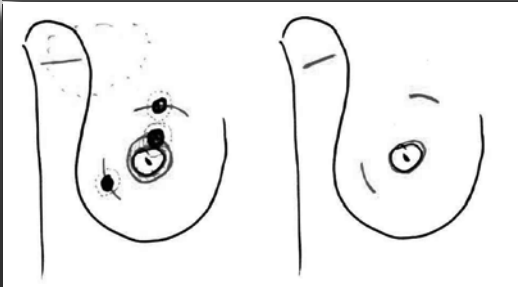
22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Лампэктомия без иссечения кожи над опухолью. Лимфаденэктомия производится через отдельный горизонтальный разрез



Пациентка Л., 64 лет. T1N0M0, состояние после лампэктомии, лучевой терапии, гормонотерапии. 3 года после операции. 1.



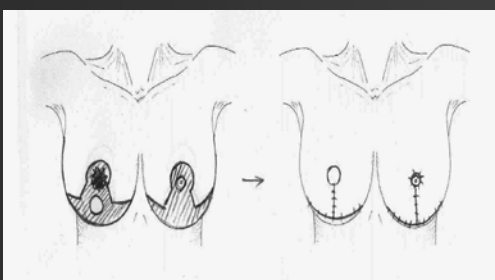
Пациентка Л., 64 лет. T1N0M0, состояние после лампэктомии, лучевой терапии, гормонотерапии. 3 года после операции. 2.



Пациентка Л., 64 лет. T1N0M0, состояние после лампэктомии, лучевой терапии, гормонотерапии. 3 года после операции. 3.



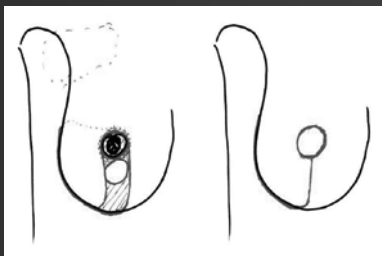
Резекция центрального отдела молочной железы с её реконструкцией (рисунок А.Ю.Сребного).



Резекция центрального отдела с реконструкцией по А. Grizotti. Схема.

Galimberti V, Zurrida S, Zanini V, et al. Central small size breast cancer: how to overcome the problem of nipple and areola involvement. Eur J Cancer. 1993;29A (8):1093-1096.

Grisotti A. Immediate reconstruction after partial mastectomy. Operative techniques. Plast Reconstr. Surg. 1994, 1, 1-12.




Пациентка К., 21 г. T3N0M0, состояние после химиотерапии, резекции центрального отдела правой молочной железы по A.Grizzotti и лучевой терапии. 1.



Пациентка К., 21 г. T3N0M0, состояние после химиотерапии, резекции центрального отдела правой молочной железы по A.Grizzotti и лучевой терапии. 2.



Пациентка А., 57 лет. T2N1M0, состояние после резекции центрального отдела правой молочной железы по A.Grizzotti. Некроз центрального отдела.



Пациентка А., 57 лет. T2N1M0, состояние после резекции центрального отдела правой молочной железы по A.Grizzotti, химиотерапии, лучевой терапии. 1.



Пациентка А., 57 лет. T2N1M0, состояние после резекции центрального отдела правой молочной железы по A.Grizzotti, химиотерапии, лучевой терапии. 2.



Пациентка С., 46 лет. T2N1M0, состояние после химиотерапии. Схема резекции.



С.М. Портной

**Органосохраняющие
операции при центральной
локализации опухоли**

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Факторы, повышающие вероятность местного рецидива

| Фактор | Частота местного рецидива |
|--|---|
| Мультицентрический рост | в 2,7 раза больше (Touboul E, et al., 1999) |
| Распространенный внутрипротоковый рост | в 2,6 раза больше (Touboul E, et al., 1999) в 4,1 раза больше (Voogd AC et al., 1999) 0% при «негативных» краях (Leong C, et al., 2004) |
| «Позитивные» края резекции | 33-40% без буста (Perez C.A., 2003); 25% за 10 лет (Leong C, et al., 2004) |

Факторы, повышающие вероятность местного рецидива (продолжение)

| Фактор | Частота местного рецидива |
|-------------------------|--|
| Возраст до 35-40 лет | 19% (против 9% Kurtz JM et al., 1988); в 4,09-2,41 раза больше (Elkhuizen PH1998); в 3,15 раза больше (Touboul E, et al., 1999); в 2,9 раза больше (Voogd AC, et al., 1999); 17 - 8% в зависимости от в/пр компонента (Perez C.A., 2003) |
| Размер опухоли > 2 см | В 1,64 раза больше (Whelan T. et al., 1994) |
| Наследственный РМЖ | 30% (10 лет, Scynaev C, 2004) |
| Мутация BRCA1 или BRCA2 | ипсилатеральных - 49%, контралатеральных - 42% (12 лет, Haffty B.G. et al., 2002). |

Факторы, повышающие вероятность диссеминации опухоли при органосохраняющих операциях

| Фактор | Относительный риск развития отдаленных метастазов |
|--|--|
| «Позитивные» края резекции | В 3,7 раза больше (Meric F и соавт., 2003) |
| Опухолевые клетки в перитуморальных сосудах | В 2,6 раза больше (С.М.Портной и соавт., 1998) |
| Рецидив по типу отчетно-инфильтративной формы рака | В 7,8 раза больше летальность Dalberg K 1998 |
| Возраст до 35 лет | Более, чем в 2 раза по сравнению с РМЭ (van de Velde С.Л.Н и соавт., 2004) |

Края резекции

- Планирование объема резекции
не менее 1 см от края опухоли (рекомендации EUSOMA).
- Показания к ререзекции или мастэктомии
элементы опухоли по краю резекции (рекомендации EUSOMA).
- Частота присутствия элементов опухоли в краях резекции (не имеют виду отдельные опухолевые клетки или их комплексы) составляет около 1/3 случаев (39% по N.Q. Mirza и соавт. 2002).

Значение интраоперационного гистологического исследования при органосохраняющих операциях.

- Секторальная резекция молочной железы (141 – 100%)
Срочное гистологическое исследование:
– «Чистые края» – объем операции достаточен (93 – 66%)
– «Опухоль по краю» - ререзекция (33 – 23%)
или мастэктомия (15 – 11%)
Плановое гистологическое исследование (126 – 100%):
– «Чистые края» – объем операции достаточен (117– 93%)
– «Опухоль по краю» - без операции (7 – 6%)
или мастэктомия (2 – 2%)
Проблема с краями резекции выявлена у 57 из 141 больной = 40%.
В том числе в 48 случаях (84%) удалось диагностировать проблему интраоперационно и устранить её за один операционный этап.

Тактика лечения рака молочной железы нацелена не только на излечение больных, но на их излечение с минимизацией ущерба, наносимого качеству жизни


- Органосохраняющие операции не являются автоматически адекватным видом лечения. Необходим строгий отбор больных. Лучше сделать мастэктомию, чем неадекватную по онкологическим критериям органосохраняющую операцию.
- Если размер опухоли не позволяет выполнить органосохраняющую операцию с приемлемым косметическим результатом, возникает необходимость в проведении неадекватной системной терапии. При достаточном сокращении размеров опухоли выполняется органосохраняющая операция
- «Чистота» краёв резекции – главный критерий адекватности органосохраняющей операции. Органосохраняющая операция признается радикальным вариантом местного лечения только в сочетании с лучевой терапией



Показания и технология оценки состояния краев резекции при органосохраняющих операциях по поводу рака молочной железы

презентация

А. Д. Зикирходжаев

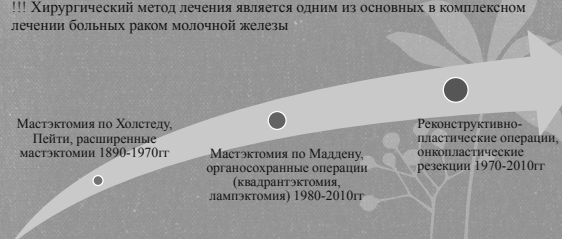


Показания и технология определения краев резекции при органосохраняющих операциях при раке молочной железы

Зикирходжаев А.Д.

22-24 января, 2014г.
Москва

!!! Хирургический метод лечения является одним из основных в комплексном лечении больных раком молочной железы



Мастэктомия по Холстеду, Пейти, расширенные мастэктомии 1890-1970гг

Мастэктомия по Маддену, органосохраняющие операции (квадрантэктомия, лампэктомия) 1980-2010гг

Реконструктивно-пластические операции, онкопластические резекции 1970-2010гг

Органосохраняющие операции стали возможны благодаря сочетанию трёх основных факторов:

- более раннему выявлению болезни;
- осознанию того, что расширение объёма операции при ранних формах рака не приводит к улучшению выживаемости больных;
- применению лучевого воздействия на сохранённую молочную железу и как следствие снижения вероятности местного рецидива.

«Онкопластическая резекция» - резекция молочной железы по поводу рака с использованием методов пластической хирургии для восстановления эстетической формы.



Риск рецидива

Край резекции

Эстетический результат

Онкопластическая хирургия

Необходимо тщательное обследование пациенток, которым планируется такая операция. Лучше сделать мастэктомию, чем несоответствующую онкологическим критериям органосохраняющую операцию.

В настоящее время вариантов онкопластических резекций очень много («столько, сколько пациенток»). Техника и ход операции диктуется онкологической ситуацией, формой молочных желёз, особенностями состояния тканей, излюбленными приёмами хирурга.



Органосохраняющие операции не являются автоматически адекватным видом лечения.

«Чистота» краёв резекции — главный показатель адекватности органосохраняющей операции.

Что такое края резекции?

• Это участки ткани молочной железы, которые находятся рядом с разрезом.

Патоморфолог, изучающий под микроскопом края удаленного сектора, даёт следующие характеристики:

Края позитивные: опухолевые клетки обнаруживаются в краях резекции;

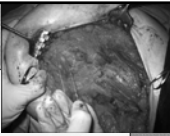
Края негативные: опухолевые клетки не обнаруживаются в пределах 1мм и менее от края опухоли;

Края «тесные (закрытые)»: промежуточная ситуация (опухоль в пределах 1мм или меньше от края опухоли).

Маркировка и гистологический контроль чистоты края резекции:

- Препараты готовятся таким образом, чтобы в них был виден края разрезов и края удаленной опухоли. Можно точно увидеть достаточно ли хирург отступил от опухоли;
- Края резекции в препарате необходимо размечать прошиванием или специальными красителями;
- Маркировка даёт возможность точно знать с какой именно стороны в молочной железе остались опухолевые изменения.



???? Вопросы ???? 

- Срочное или плановое
- Сколько краёв должно исследоваться стандартно
- Что считать негативным краем резекции (1мм, 2мм, 5мм)
- Должна ли выполняться ре-операция при положительных или «тесных» краях (предпочтение органосохранению или мастэктомии)
- Должны ли учитываться прогностические факторы при выборе дальнейшей хирургической тактики лечения при «тесных» краях
- Может ли буст на ложе опухоли и увеличение дозы ЛТ помочь нам избежать повторной операции при положительных или «тесных» краях (есть ли польза от повторных операций)
- Нужно ли при повторных операциях иссекать кожу или фасцию при «тесных» краях, если они были сохранены

Приоритеты

- Увеличение безрецидивной и общей выживаемости (местный контроль)
- Сохранение молочной железы (косметические эстетически значимые результаты)

А.Д. Зикирходжаев

Показания и технология оценки состояния краев резекции при органосохраняющих операциях по поводу рака молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**




ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ


срочное ☹️ Невозможно ответить на все поставленные вопросы за отведенное время
☺️ «Спокойствие хирурга» относительная возможность выполнить безопасную операцию

плановое ☺️ Тщательное и полное патоморфологическое исследование всего представленного материала
☹️ Возможная ре-операция

Края удаленного сектора исследуют с шести сторон:



Исследование 9 краев резекции: верхний и нижний, латеральный и медиальный; фасциальный, верхне-медиальный и латеральный, нижне-медиальный и латеральный.
Stephen P Povoski et al. (BMC Cancer 07.2009)



«отсутствие консенсуса относительно того, что такое адекватные (чистые) края резекции, зачастую приводит к мастэктомии, которая может оказаться ненужной ... многократные операции ... увеличение объема резекции»
Monica Morrow

Негативные края резекции

Северная Америка

- 46% - Нет опухолевых клеток в пределах маркировки
- 29% - >2мм от маркировки
- 15% - >5мм от маркировки

Европа

- 28% - Нет опухолевых клеток в пределах маркировки
- 9% - >2мм от маркировки
- 45% - >5мм от маркировки

Scott Tyldesley BC Cancer Agency

Опрос хирургов США

Каким должен быть объем резекции, чтобы избежать ре-операцию?

- 13% - Нет опухолевых клеток в пределах маркировки
- 25% - >2мм от маркировки
- 52% - >5мм от маркировки

«Позитивные» края резекции:
в 3,7 раза чаще развиваются отдаленные метастазы (по сравнению с группой с «негативными краями») в 3,9 раза увеличивается количество летальных исходов вследствие прогрессирования заболевания (Meric F. et al.)

M.D.Lagios et al.: «увеличение ширины краев резекции от 1 до 10 мм приводит к снижению частоты местного рецидивирования в 5 раз (от 42% до 8,3%)».
M.J.Silverstein: «при достаточной ширине резекции (10 мм и более) размер опухоли и степень гистологической злокачественности не влияют на риск развития местного рецидива».

Факторы, которые следует учитывать при принятии решения об ре-операции при позитивных и «тесных» краях резекции (локальный контроль)

Пациентка

- Возраст (<35 увеличивает риск рецидива);
- Наследственная предрасположенность (мутации в генах BRCA резко увеличивает риск);
- Сопутствующая патология (противопоказания к лекарственной и лучевой терапии).

Опухоль

- Размеры;
- Степень злокачественности;
- Лимфоваскулярная и периневральная инвазия;
- Внутритротоковый компонент;
- Состояние регионарных лимфоузлов;
- Края резекции (позитивные с негативными; «тесные» с негативными);
- Молекулярно-биологические особенности опухоли.

Лечение

- Дозы и объем лучевой терапии (техника и доза буста);
- Лекарственная терапия;
- Количество удаленных лимфоузлов;
- Объем хирургического вмешательства (мастэктомия или органосохранная).

Scott Tyldesley BC Cancer Agency

Факторы, которые следует учитывать при принятии решения об ре-операции при позитивных и «тесных» краях резекции (эстетический результат)

Общие принципы

- Соотношение объема молочной железы и опухоли;
- Индекс массы тела;
- Размер молочной железы;
- Инфекция;
- Сопутствующая патология.

Хирургическое лечение

- Иссечение кожи над образованием;
- Направление и длина разрезов;
- Объем перемещаемых тканей молочной железы;
- Инфекция;
- Количество ре-операций;
- Объем и вид первичной операции;
- Объем и вид предстоящей операции.

Лучевая терапия

- Общая доза облучения;
- Доза буста и техника (электроны);
- Вид ЛТ;
- Продолжительность ЛТ.

Scott Tyldesley BC Cancer Agency

Частота развития местных рецидивов в зависимости от состояния краев резекции (%)

| Авторы (институт) | Кол-во пациентов | «-» | тесные | «+» | Средние сроки наблюдения (лет) | Запланированные сроки наблюдения (лет) |
|-------------------------------|------------------|-----|--------|-----|--------------------------------|--|
| Borger et al. (Netherlands) | 1,026 | 2 | 6 | 16 | 6,5 | 5 |
| Dewar et al. (Gustave-Roussy) | 757 | 6 | - | 14 | 9 | 5 |
| Freedman et al. (Fox Chase) | 1,262 | 4 | 7 | 5 | 6,3 | 10 |
| Anscher et al. (Duke) | 259 | 2 | - | 10 | 3,8 | 5 |
| Smitt et al. (Stanford) | 289 | 2 | 16 | 0 | 6 | 10 |
| Peterson et al. (U. Penn.) | 1,021 | 8 | 17 | 10 | 6,1 | 8 |
| Wazer et al. (Tufts) | 498 | 2 | 2 | 15 | 6 | 10 |
| Cowen et al. (Marseilles) | 152 | - | - | 20 | 6 | 5 |

А.Д. Зикиряходжаев

Показания и технология оценки состояния краев резекции при органосохраняющих операциях по поводу рака молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**

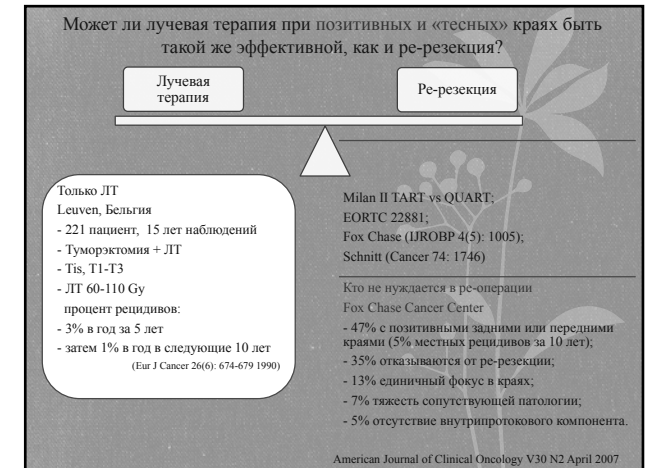
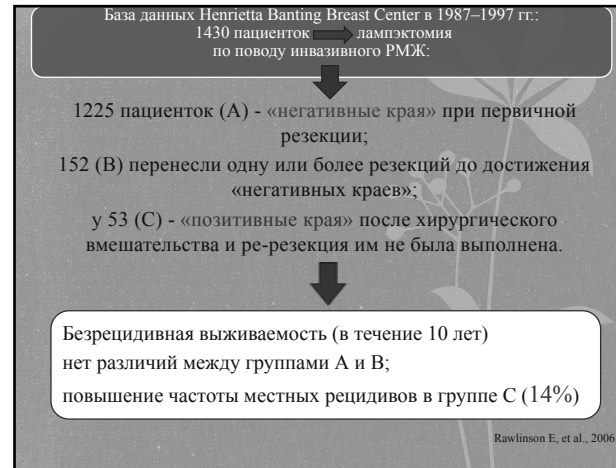


ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Частота развития местных рецидивов в зависимости от состояния краев резекции (%) (10 лет)

| Институты | Количество пациентов | Негативные | Тесные | Позитивные |
|----------------|----------------------|------------|--------|------------|
| IGR | 757 | 6 | - | 14 |
| FCCC | 1262 | 7 | 14 | 12 |
| Stanford | 289 | 2 | 16 | - |
| Tufts | 498 | 2 | 2 | 15 |
| Curie* | 257 | 17 | 32 | 24 |
| Dutch | 1753 | 6.9 | - | 12.2 |
| Dutch < 40 лет | | 8.4 | - | 36.9 |
| > 40 лет | | 2.6 | - | 2.2 |

* - опухоли больших размеров T2-3



- Руководство ВССА (ре-операция и ЛТ)
- Для пациентов с инвазивными формами рака - тактика лечения инвазивного рака и DCIS может быть одинаковой;
 - Негативные края – опухолевые клетки не обнаруживаются в пределах 2мм и менее от края опухоли;
 - Позитивные края – опухолевые клетки обнаруживаются в маркированных участках;
 - «Тесные» края – опухолевые клетки в пределах 2мм и менее от края резекции;
 - Ре-операция в общем рекомендуется пациенткам с позитивными и «тесными» краями;
 - Если ре-операция не выполнима по тем или иным причинам – ЛТ + буст на ложе;
 - Ре-операция при позитивных краях строго рекомендована:
 - молодой возраст < 40 лет;
 - распространенная DCIS;
 - лимфоваскулярная инвазия;
 - отсутствие системной терапии;
 - позитивны несколько краев резекции;
 - нет данных о краях резекции
- Scott Tyldesley BC Cancer Agency

- Другие руководства
- Scottish
- Органосохраняющая операция выполняется только в случае негативных краев резекции (опухолевые клетки не обнаруживаются в пределах 1мм и менее от края опухоли).
- American College of Radiology
- Если в крае резекции микроскопически определяются опухолевые клетки должна выполняться ре-операция;
 - В этом нет необходимости если в крае резекции микроскопически определяется единичный фокус рака и нет распространенного внутрипротокового компонента.
- COIN (Royal College UK)
- Приемлемыми результатами безрецидивной выживаемости при органосохраняющих операциях считается – не более 10% в течение 5 лет.
- National Cancer Institute (USA)
- Нет единого мнения необходимо ли полностью добиваться «микроскопической чистоты» краев резекции;
 - Пациенты с позитивными, «тесными», неизвестными краями резекции после операции, с T2, N+, внутрипротоковым компонентом относятся к высокой группе риска и им должна выполняться ре-операция.

- ВЫВОДЫ
- Нет консенсуса относительно того, что считать адекватными краями резекции;
 - Очевидно увеличение риска местного рецидива и ухудшение прогноза заболевания при позитивных и «тесных» краях резекции;
 - Нет консенсуса относительно тактики лечения пациенток с «тесными» краями;
 - Пациенты, которым выполнены ре-операции до достижения негативных краев имеют такой же прогноз, как и пациенты с изначально «чистыми» краями;
 - Тактика комбинированного лечения (операция + ЛТ) DCIS может быть сопоставима с тактикой комбинированного лечения при инвазивном раке;
 - При положительных и «тесных» краях резекции и наличии отрицательных прогностических факторов необходимо выполнять ре-операцию.

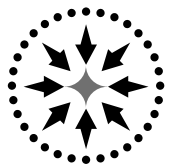
А.Д. Зикирходжаев

Показания и технология оценки состояния краев резекции при органосохраняющих операциях по поводу рака молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Спорные вопросы адъювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы

презентация

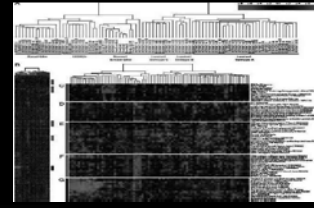
Е. В. Артамонова

Нерешенные вопросы адъювантной терапии HER2-позитивного рака молочной железы

Д.м.н. Артамонова Е.В.
РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

Подтипы РМЖ

- Люминальный А
РЭ+ и РП+, низкий Ki67, HER2- Гормонотерапия
- Люминальный В
РЭ+, HER2- и высокий Ki67 или низкие РП Гормонотерапия, химиотерапия
- РЭ+ HER2+, любые РП и Ki67 Анти-HER2-терапия + химиотерапия или гормонотерапия
- HER2-позитивный
РЭ-, РП-, HER2+ Анти-HER2-терапия + химиотерапия
- Трижды-негативный
HER2-, РЭ-, РП- Химиотерапия



Критерий установления HER2+ опухоли >10% клеток с гиперэкспрессией белка или амплификацией гена



Исследования адъювантной терапии трастузумабом: безрецидивная и общая выживаемость

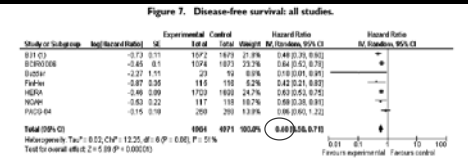
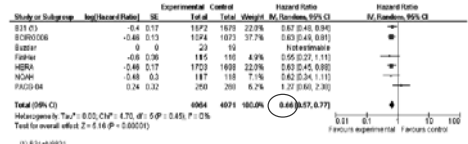


Figure 4. Overall survival: all studies.

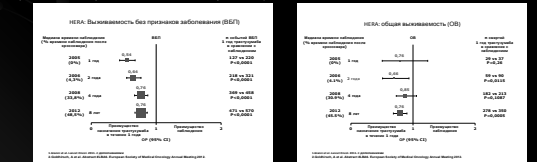


Обновленный анализ исследований адъювантной терапии трастузумабом: долгосрочный выигрыш в выживаемости

NSABP B-31 и NCCTG N9831: DFS и OS на 10 лет
Добавление трастузумаба к паклитакселу (после АС) ассоциировано с существенным улучшением выживаемости (DFS HR: 0.66, 95% ДИ 0.53-0.83; p<0.0001, OS HR: 0.63; 95% ДИ 0.54-0.73; p<0.0001)

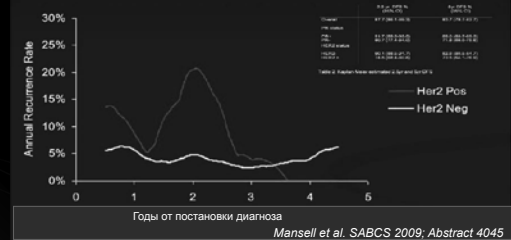
| DFS, % | AC → T + H (n = 2028) | | AC → T (n = 2018) | |
|--------|-----------------------|-------|-------------------|-------|
| | 6 лет | 8 лет | 6 лет | 8 лет |
| 8 лет | 81.4 | 76.8 | 69.5 | 64.9 |
| 10 лет | 73.7 | 64.9 | 62.2 | 52.2 |

HERA: DFS и OS на 8 лет (разрешен кроссовер)
Применение трастузумаба после ХТ ассоциировано с существенным улучшением выживаемости (DFS HR: 0.76; p<0.0001, OS HR: 0.76; p=0.0005)



HER2+ статус – фактор независимого прогноза при ГР+ раннем РМЖ

Ежегодный уровень рецидивов в зависимости от HER2 статуса при ЭР+ РМЖ



Общая 5-летняя выживаемость: ER+PR+HER2- 96.4%, ER+PR+HER2+ 91.3%

Е.В. Артамонова
Спорные вопросы адъювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Исследования (нео)адоувантной терапии трастузумабом: выигрыш регистрируется и при положительном, и при отрицательном статусе гормональных рецепторов в опухоли



| | Статус по рецепторам стероидных гормонов | | СКР (95%-ный ДИ) |
|-----------|--|-------------------------------|---------------------|
| | Положительный ОР (95%-ный ДИ) | Отрицательный ОР (95%-ный ДИ) | |
| BCIRG006 | 0,58 (0,39–0,80) | 0,64 (0,57 to 0,88) | 0,91 (0,60 to 1,37) |
| B31+N9831 | 0,44 (0,32–0,61)* | 0,51 (0,39–0,67) | 0,86 (0,57–1,31) |
| HERA | 0,70 (0,53–0,94)* | 0,63 (0,50–0,78) | 1,11 (0,77–1,60) |
| NOAH | 0,87 (0,43–1,74) | 0,46 (0,27–0,80) | 1,89 (0,77–4,62) |
| Всего | | | 1,01 (0,81–1,26) |

Q = 2,97 (CC = 3); p = 0,397; I² = 0.
 * Относительный риск (ОР) был получен путем обобщения ОР представленного авторами по различным временным срезам.
 ДИ – доверительный интервал; COP – соотношение ОР.

Moja L, et al. The Cochrane Library 2012, Issue 4

Трастузумаб в адьювантной терапии HER2+ РМЖ: вопросы

- **Время:**
 - оптимальная продолжительность
 - целесообразность отсроченного назначения
- **Оптимальные режимы:**
 - нужны ли антрациклины? таксаны?
 - Т одновременно с ХТ или последовательно?
- **T1abN0 стадия HER2+ РМЖ**
- **Проблема биоаналогов**
- **Дополнительные биомаркеры, предсказывающие выигрыш от адьювантной терапии трастузумабом**

Исследования с различной продолжительностью адьювантного применения трастузумаба

FinHER: подгруппа HER2+ (n=248) 9 нед. vs ничего
 3 Д или 3 В → 3 FEC
 3 Д или 3 В + Трастузумаб → 3 FEC

PHARE: 6 мес. vs 12 мес. (первичная цель – БРВ)
 ХТ → Трастузумаб 6 мес. n=1690
 (последовательно или конкурентно) 1 год n=1690
Pivot X, et al. Cancer Res. 2012; 72 (24 suppl), abstr. S5-3.

HERA: 12 мес. vs 24 мес. (первичная цель – БРВ)
 ХТ
 ХТ → Трастузумаб 1 год n=1552
 ХТ → Трастузумаб 2 года n=1553
Piccant-Gebhart MJ, et al., Cancer Res. 2012; 72 (24 suppl), abstr. S5-2.

PERSEPHONE: 6 мес. vs 12 мес. (набор до 06.2016) фаза III
SOLD: 9 нед. vs 12 мес. (набор до 31.01.2014) фаза III, режим Dx3-FECx3

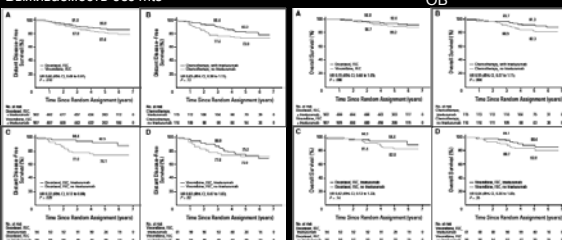
FinHER: подгруппа HER2+ РМЖ
 9 нед. трастузумаба лучше, чем ничего

HER2- N=1010
 HER2+ N=232

винорелбин 3 курса vs винорелбин + трастузумаб еженед. 9 нед. n=58
 доцетаксел 3 курса vs доцетаксел + трастузумаб еженед. 9 нед. n=54

3 курса FEC


Выживаемость без mts



Не наблюдали значимой кардиотоксичности

Можно ли меньше 1 года?
 PHARE: трастузумаб 6 мес. vs 12 мес. (noninferiority)

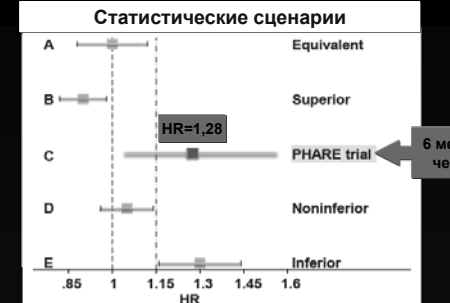
Безрецидивная выживаемость



* Cox model stratified by ER status and concomitant chemotherapy.
Pivot X, et al. Cancer Res. 2012; 72 (24 Suppl): abstract S5-3.

PHARE: трастузумаб 6 мес. vs 12 мес.
 Не удалось доказать, что меньшая продолжительность не ухудшает результаты

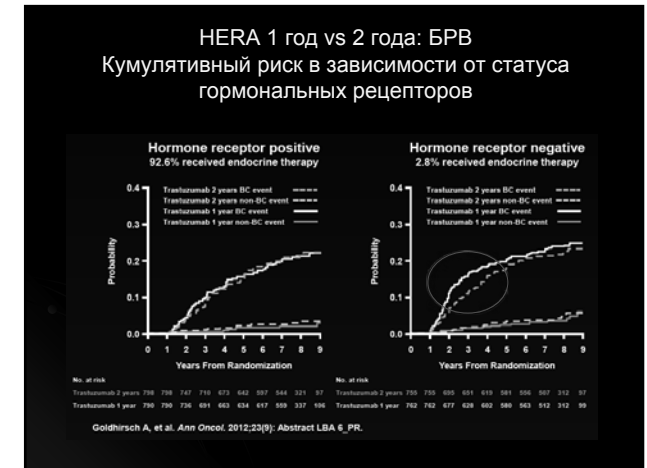
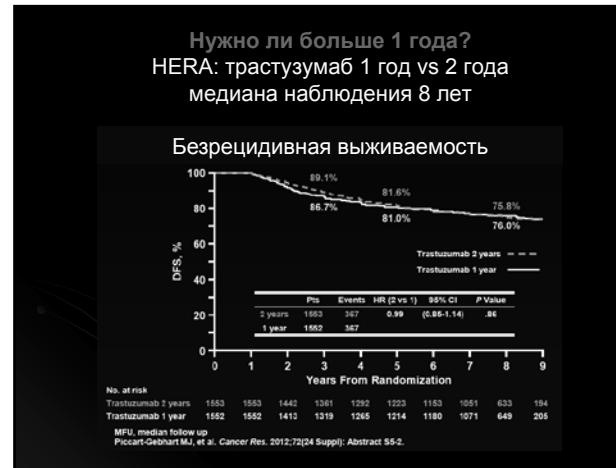
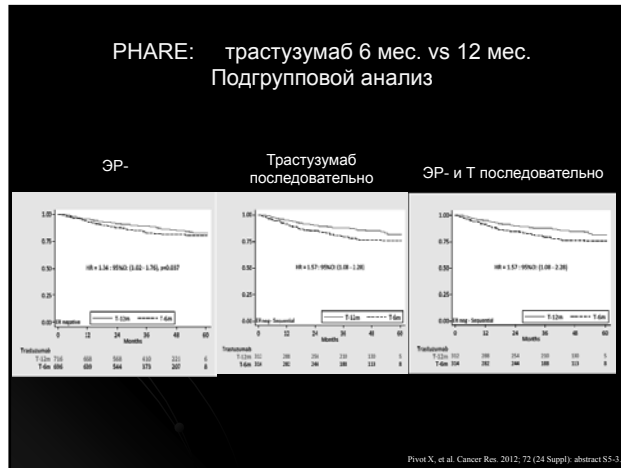
Статистические сценарии



6 мес. хуже, чем 1 год

Pivot X, et al. Ann Oncol. 2012; 23(9): Abstract LBA 1, PR.
 Pivot X, et al. Cancer Res. 2012; 72(24 Suppl): Abstract S5-3.





Адьювантная терапия
HER2-положительного РМЖ

Трастузумаб в течение 1 года
остается стандартом

Трастузумаб п/к (исследование NappanH)
Вспомогательное вещество – рекомбинантная
человеческая гиалуронидаза

| Показатель | Герцептин в/в N=235 | Герцептин п/к N=234 | В/в vs п/к |
|---------------------------|------------------------|------------------------|----------------|
| С перед циклом 8 мкг/мл | 51,8 | 69,0 | Отношение 1,33 |
| pCR молочная железа n (%) | 107 (40.7%) | 118 (45.4%) | Разница 4,7% |

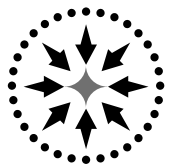
Подтверждена сопоставимость в/в и п/к трастузумаба

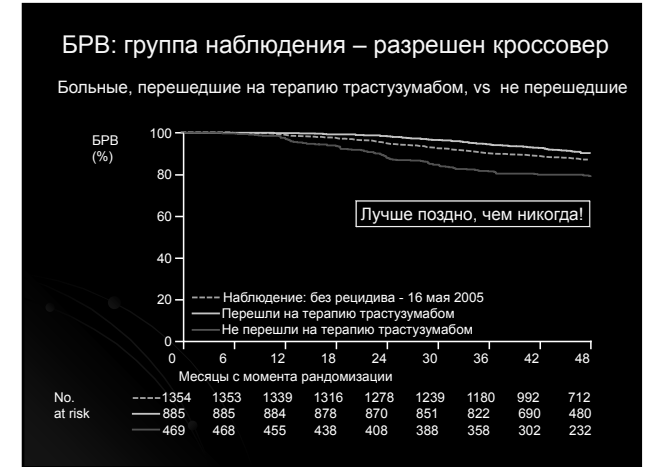
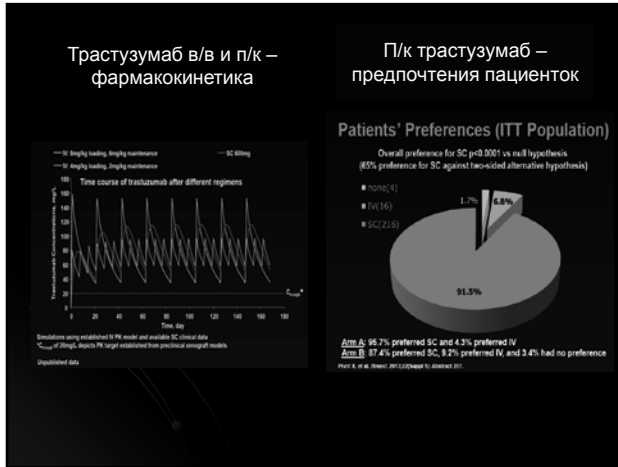
Ismael G, et al. Lancet Oncol 2012; 13: 869-78

Е.В. Артамонова
Спорные вопросы
адьювантной терапии
HER2-положительного рака
молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO





- ### Трастузумаб в адъювантной терапии HER2+ РМЖ: вопросы
- Временные параметры:**
 - оптимальная продолжительность
 - целесообразность отсроченного назначения
 - Оптимальные режимы:**
 - нужны ли антрациклины? таксаны?
 - Т одновременно с ХТ или последовательно?
 - I стадия HER2+ РМЖ**
 - Проблема биоаналогов**
 - Дополнительные биомаркеры, предсказывающие выигрыш от адъювантной терапии трастузумабом**

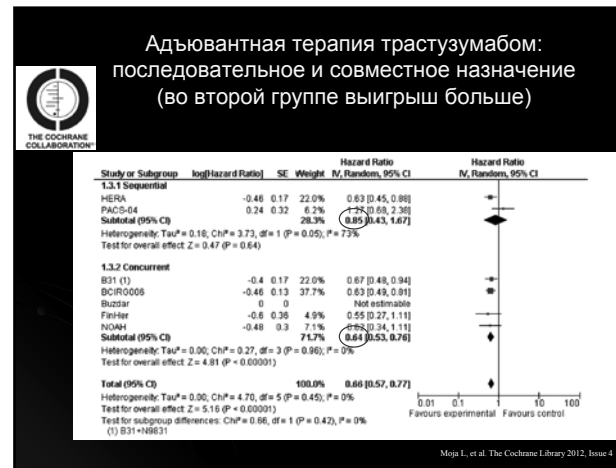
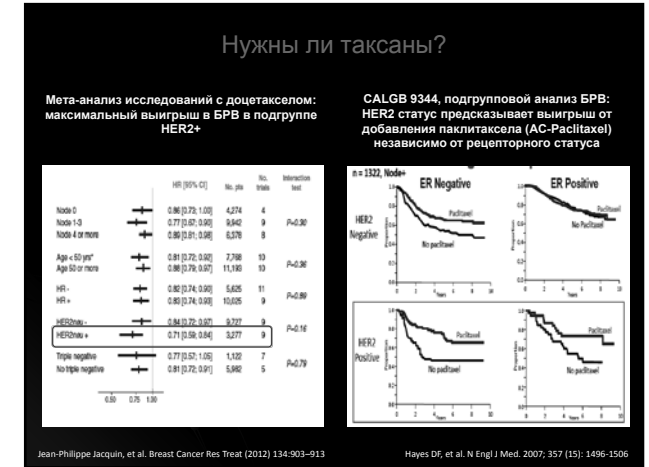


Е.В. Артамонова
Спорные вопросы адъювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы

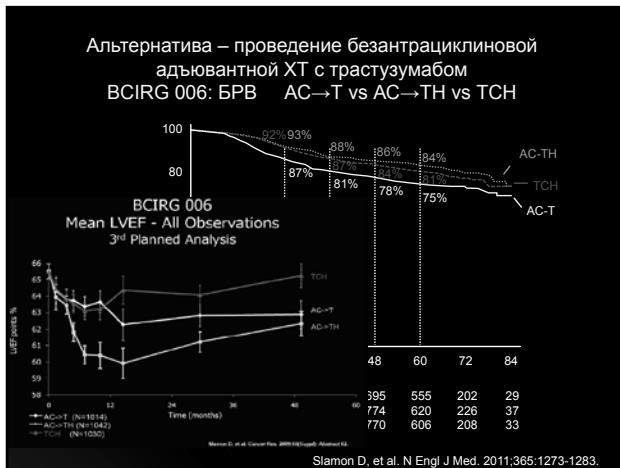
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO





Е.В. Артамонова
Спорные вопросы адьювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы



Трастузумаб в адьювантной терапии HER2+ РМЖ: вопросы

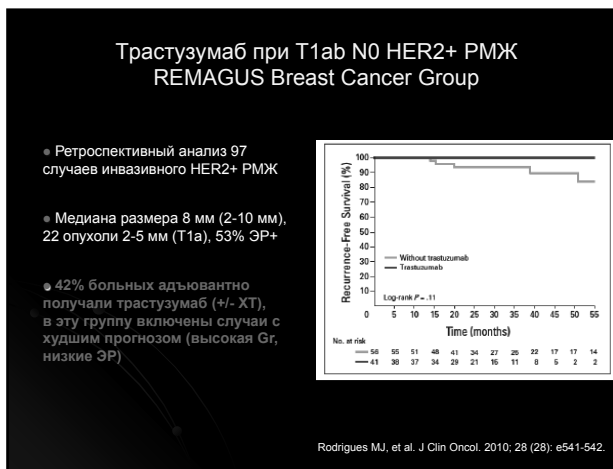
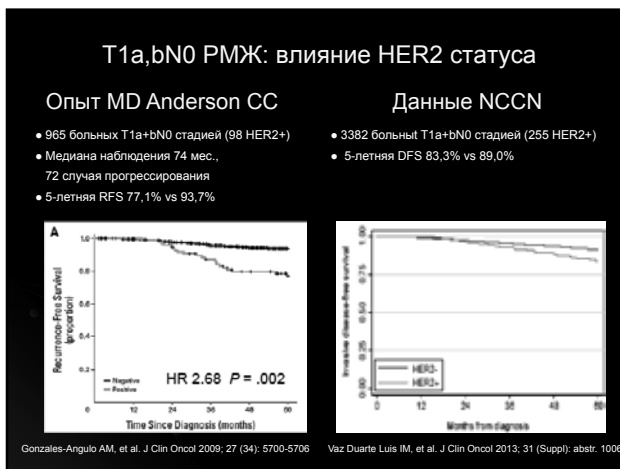
- **Время:**
 - оптимальная продолжительность
 - целесообразность отсроченного назначения
- **Оптимальные режимы:**
 - нужны ли таксаны?
 - Т одновременно с ХТ или последовательно?
- **I стадия HER2+ РМЖ**
- **Проблема биоаналогов**
- **Дополнительные биомаркеры, предсказывающие выигрыш от адьювантной терапии трастузумабом**

HERA: трастузумаб 1 год vs наблюдение БРВ в подгруппе T1c (1-2 см) N0 (15% больных)

| Популяция/терапия | N | 6-х случаев DFS (%) | 3-летняя DFS (%) | Разница в 3-летней DFS (%) | HR |
|------------------------|------|---------------------|------------------|----------------------------|------|
| N0 | | | | | |
| 1 год трастузумаб | 544 | 34 (6.3) | 90.8 | 5.8 | 0.59 |
| Наблюдение | 555 | 58 (10.5) | 84.9 | | |
| N0 (1.1-2.0 cm) | | | | | |
| 1 год трастузумаб | 252 | 12 (4.8) | 91.3 | 4.6 | 0.53 |
| Наблюдение | 258 | 23 (8.9) | 86.7 | | |
| GR- N0 | | | | | |
| 1 год трастузумаб | 263 | 11 (4.2) | 94.8 | 11.3 | 0.46 |
| Наблюдение | 270 | 25 (9.3) | 83.4 | | |
| Вся популяция | | | | | |
| 1 год трастузумаб | 1703 | 218 (12.8) | 80.6 | 6.3 | 0.64 |
| Наблюдение | 1698 | 321 (18.9) | 74.3 | | |

Utch et al. Ann Oncol 2008; 19 (6): 1090-1096.

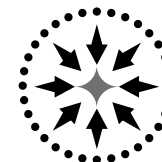
В большинстве рандомизированных исследований трастузумаба больные с опухолями <1 см N0 не включались



Е.В. Артамонова
Спорные вопросы адьювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



Нерешенные проблемы регистрации и клинического применения биоаналогов

- Экстраполяция на другие клинические показания;
- Иммуногенность;
- Переход с оригинального препарата на биоаналог и наоборот (многочисленный) и оценка отдаленной токсичности.

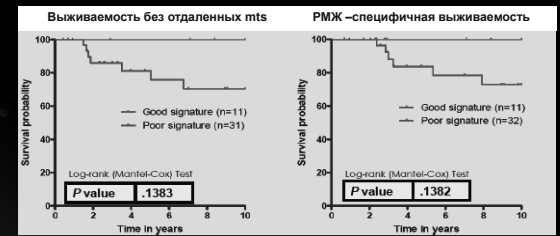
Не должно быть автоматической взаимозаменяемости МКА

Трастузумаб в адьювантной терапии HER2+ РМЖ: вопросы

- Временные параметры:
 - оптимальная продолжительность
 - целесообразность отсроченного назначения
- Оптимальные режимы:
 - нужны ли антрациклины? таксаны?
 - Т одновременно с ХТ или последовательно?
- I стадия HER2+ РМЖ
- Проблема биоаналогов
- Другие маркеры – возможные предикторы эффективности трастузумаба

HER2+ РМЖ с высокой эндокринной чувствительностью: анализ 70 генов помогает выделить группу низкого риска рецидива с высокой выживаемостью без системной адьювантной терапии

- 42 больных с высоко гормоночувствительными опухолями
- Из 11 больных с низким риском 7 не лечились, 4 получили ХТ, из них 1 с трастузумабом



Knauer M, et al. Br J Cancer. 2010; 103 (12): 1788-1793

EGFR как предиктивный фактор у больных с инвазивным РМЖ, получавших трастузумаб

- Высокая экспрессия EGFR выявлена в 16% (201/1231) случаев и ассоциирована с достоверным снижением выигрыша от адьювантной конкурентной терапии трастузумабом в отношении ВП (PFS)
 - Различия в RFS, низкая vs высокая экспрессия EGFR:
 - A - нет трастузумаба: P = .26
 - B - трастузумаб последовательно: P = .84
 - C - трастузумаб конкурентно: P = .003
 - Выигрыш от трастузумаба ограничен больными с низкой экспрессией EGFR (P < .001) и не достоверен при высокой экспрессии EGFR (P = .23)
- Экспрессия EGFR не коррелировала с ИГХ уровнем HER2
- Высокая экспрессия EGFR у больных, получавших трастузумаб конкурентно, при многофакторном анализе независимо коррелировала с более коротким ВДП (время до прогрессирования)

Rimm D, et al. SABCS 2012. Abstract S5-4.



- В исследовании NSABP-31 зарегистрирован выигрыш от адьювантного применения трастузумаба даже у больных с HER2-негативными опухолями
- Разработана панель из 8 генов, связанных с HER2 (*ERBB2*, *c17orf37*, *GRB7*) или ЭР (*ESR1*, *NAT1*, *GATA3*, *CA12*, *IGF1R*).
- Их оценка позволяет выделить 3 группы пациенток, которые будут иметь различную пользу от применения трастузумаба:
 - Минимальную (HR 1.58; 95% ДИ=0.67-3.69; p=0.29, n=100),
 - Умеренную (HR 0.60; 95% ДИ=0.41-0.89; p=0.01, n=449)
 - Выраженную (HR=0.28; 95% ДИ=0.20-0.41; p<0.001; n=442; p<0.001).
- Опухоли с низким уровнем HER2 относятся к промежуточной группе и могут иметь выигрыш от адьювантного применения трастузумаба (эта гипотеза тестируется в исследовании NSABP B-47)

Эффективность режима TC (доцетаксел + циклофосфан) + трастузумаб при HER2+ раннем РМЖ не коррелировала с амплификацией TOP2A



GERPARQUATTRO (неoadъювантная ХТ мРМЖ):
различия в HER2 статусе между
первичной опухолью и ЦОК

HER2+ ЦОК при негативной первичной опухоли могут быть
причиной дальнейшего прогрессирования
(что объясняет данные о возможной пользе от адъювантного назначения трастузумаба при HER2- опухоли)

| ЦОК | Первичная опухоль | | | |
|-----------------|-------------------|-----------|-----------|----------|
| | HER2+ | | HER2- | |
| | До ХТ | После ХТ | До ХТ | После ХТ |
| ЦОК+, N | 26 | 11 | 11 | 10 |
| ЦОК HER2 ИГХ 0 | 15 (57,7%) | 5 (45,4%) | 4 (36,4%) | 5 (50%) |
| ЦОК HER2 ИГХ 1+ | 4 (15,4%) | 3 (27,3%) | 1 (9%) | 1 (10%) |
| ЦОК HER2 ИГХ 2+ | 2 (7,7%) | 0 | 3 (27,3%) | 1 (10%) |
| ЦОК HER2 ИГХ 3+ | 5 (19,2%) | 3 (27,3%) | 3 (27,3%) | 3 (30%) |

Riethdorf S et al. Clin Cancer Res 2010;16:2634-2645

SUCCESS В, IIIфаза, HER2+ PMЖ
FEC→Doc vs FEC→Doc+G (+ трастузумаб)

Определяли HER2 на ЦОК при HER2+ PMЖ: обратный «переход»
(из HER2+ в HER2-) практически не наблюдается

Статус ЦОК при HER2+ первичной опухоли:

| Показатель | N (%) |
|--------------------|-----------------|
| ЦОК | 257 (40,2%) |
| HER2-негативные | 23/257 (8,9%) |
| HER2-промежуточные | 55/257 (21,4%) |
| HER2-положительные | 147/257 (57,2%) |

ЦОК+ ≥ 1 клетки
HER2+ полное окрашивание (+++)

Jaeger B. ASCO 2012, abstr. 10540

Impact of PTEN Protein Expression on Benefit to Adjuvant Trastuzumab in Early-Stage HER2+ Breast Cancer in NCCTG Adjuvant Trial N9831
Perez EA, et al. J Clin Oncol 2011; 29(15):Part 1: 631s

Impact of quantitative measurement of HER2, HER3, HER4, EGFR, ER and PTEN protein expression on benefit to adjuvant trastuzumab in early-stage HER2+ breast cancer patients in NCCTG N9831
Perez EA et al., PD05-03, SABCS 2011

Новые направления адъювантной терапии:
Двойная блокада Пертузумаб+Трастузумаб
(BIG 04-11)

Стадия I, II, III
HER2+ PMЖ

План N=3806

- Пертузумаб: 420 мг 52 нед.
- ХТ Трастузумаб
- Плацебо: в/в 52 нед.

Новые направления адъювантной терапии:
Т-DM1 при I стадии PMЖ (ATEMPT)

Стадия I
HER2+ PMЖ

План N=500

- Трастузумаб-DM1 каждые 3 нед.х17
- Паклитаксел+Трастузумабх12 нед., затем Трастузумаб 1 раз в 3 нед.х13

Заключение 1:
адъювантная терапия HER2+ PMЖ

- Трастузумаб в течение 1 года остается стандартом адъювантной терапии HER2-положительного PMЖ
- Целесообразно назначать препарат, в том числе, при очень маленьких (< 1 см) опухолях
- У больных, не получивших анти-HER2 терапию, отсроченное адъювантное применение трастузумаба тоже может снизить риск прогрессирования и смерти

Заключение 2:
адъювантная терапия трастузумабом

- Оптимальным признано начало применения трастузумаба одновременно с безантрациклиновым этапом ХТ, т.е. с таксанами после окончания антрациклинов
- Альтернатива – проведение безантрациклиновой ХТ одновременно с трастузумабом
- При наличии факторов риска – последовательное назначение: ХТ, затем – трастузумаб
- При противопоказаниях к ХТ – один трастузумаб (в случае GR+ РМЖ – адъювантная ГТ + трастузумаб)

Благодарю за внимание!

196

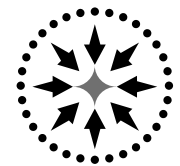
Е.В. Артамонова

**Спорные вопросы
адъювантной терапии
HER2-положительного рака
молочной железы**

**РАК
МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Риск вторичных опухолей и другие отдаленные последствия адъювантной терапии рака молочной железы

презентация

С.А. Проценко



Риск вторичных опухолей и другие последствия адъювантной терапии рака молочной железы

Проценко С. А.
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова»
Минздрава России
г. Санкт-Петербург

Адъювантная терапия рака молочной железы (РМЖ)

- ↓ риск рецидива, смертности,
↑ общая выживаемость
- Изменение режимов адъювантной терапии (антрациклиновые антибиотики, таксаны, таргетные препараты)
- Осложнения: непосредственные, отсроченные, **отдаленные**
- Наиболее часто – химиотерапия (ХТ)

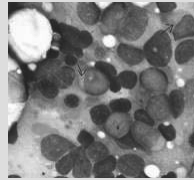
Вторичные опухоли

- Контрлатеральный РМЖ
- Вторичные **опухоли других органов:** через 10 лет у каждой 20-й больной (увеличение относительного риска на 22%)
 - генетические нарушения (BRCA2, p53)
 - лучевая терапия: рак легкого, пищевода
 - гормонотерапия: рак матки
 - химиотерапия: острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром

Schaapveld M. et al. Clin.Oncol. 2008; 26: 1239-1246
Azim H.A. et al. Ann.Oncol. 2011; 22: 1939-1947.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), миелодиспластический синдром (МДС)

- Факторы:
 - хромосомные aberrации,
 - цитостатики: алкилирующие агенты, ингибиторы топоизомеразы II,
 - доза цитостатиков.



Мазок костного мозга при ОМЛ.

Felix C.A. Biochim. Biophys.Acta.1998; 1400: 233-255.
Larson R.A. Hematol. Educ. Program.2007: 453-459.

ОМЛ, обусловленный алкилирующими агентами

- развивается через 5 лет,
- классификация:
 - M1- острый миелобластный лейкоз без созревания,
 - M2- острый миелобластный лейкоз с созреванием гранулоцитов,
- нарушения в 5,7 хромосомах,
- неблагоприятный прогноз (5-лет. ОВ-15%).

ОМЛ, обусловленный ингибиторами топоизомеразы II

- развивается в течение 5 лет,
- классификация:
 - M4- острый миеломоноцитарный лейкоз,
 - M5- острый монобластный лейкоз,
- цитогенетические нарушения 11q 23, 21q22
- удовлетворительный прогноз (5-лет. ОВ- 48%).

ОВ – общая выживаемость.
Byrd J. et al. Blood. 2002; 100 (13): 4325-4336.
Arriagada R., Gutiérrez J. Ann. Oncol. 2003; 14 (5): 663-665.
Azim H.A. et al. Ann.Oncol. 2011; 22: 1939-1947.

ОМЛ у больных РМЖ после адъювантной химиотерапии

| Авторы | Praga et al., 2005 (N=7 110) | Smith et al., 2003 (N=8 563) | Burnell et al., 2010 (N=2 104) |
|----------------------------|--|---|---|
| Кумулятивная доза (mg/m2) | Группа А: E ≤ 720 C ≤ 6300 Группа В: E > 720 C > 6300 | АС: 240/2400 Высокие дозы C: ≥ 4800 | CEF: 6300/720/300 ЕСР: 480/3320/700 АСР: 240/2400/700 |
| Медиана времени наблюдения | 8 лет | 5 лет | 30,4 мес. |
| Случай ОМЛ (%) | Группа А: 0,37 Группа В: 4,97 | АС: 0,21 Высокие дозы С: 1,01 | CEF: 0,57 ЕСР: 0,57 АСР: 0 |

Е- эпирубицин, С- циклофосфамид, АС- доксорубин и циклофосфамид, CEF- циклофосфамид, эпирубицин, 5-фторурацил, ЕСР- эпирубицин, циклофосфамид, паклитаксел, АСР- доксорубин, циклофосфамид, паклитаксел.

С.А. Проценко

Риск вторичных опухолей и другие отдаленные последствия адъювантной терапии рака молочной железы

198

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Колонистимулирующие факторы (КСФ) в адъювантной терапии РМЖ

- Hershman D. et al. (N=5 510): применение КСФ удваивает риск развития ОМЛ / МДС (1,8% vs 0,7%). Однако абсолютный риск остается низким.
- Patt D.A. et al. (N=64 715): использование КСФ в течение первого года у больных >65 лет не увеличило риск ОМЛ (HR 1,14; 95% ДИ, 0,67-1,92).
- Citron M.L. et al. (N=2 005): рандомизированное исследование III фазы не показало увеличение риска ОМЛ при применении филграстима с «dose-dense» режимом ХТ.

Hershman D. et al. J. Natl. Cancer Inst. 2007;99:196-205.
Patt D.A. et al. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 3871-3876.
Citron M.L. et al. J. Clin. Oncol. 2003; 21: 1431-1439.

- Не повышают риск ОМЛ / МДС:
 - CMF в стандартных дозах,
 - таксаны (Jones S. et al., N=1 016, AC vs TC: 0,4% vs 0%).
- Риск ОМЛ / МДС увеличивается при сочетании ХТ и лучевой терапии (Diamandidou E. et al., N=1 474, ХТ- 0,5%, ХТ+ЛТ – 2,5%).

Jones S. et al. J. Clin.Oncol.2009; 27: 1177-1183.
Burnell M. et al. J. Clin. Oncol. 2010; 28:77-82.
Azim H.A. et al. Ann.Oncol. 2011; 22: 1939-1947.
Diamandidou E. et al. J. Clin. Oncol. 1996; 14: 2722-2730.

- При введении стандартных доз адъювантной ХТ при РМЖ риск ОМЛ очень низкий.
- Клинические исследования, направленные на улучшение результатов путем эскалации дозы, нуждаются в четкой оценке потенциальной выгоды и возможного риска отдаленных последствий.
- Применение КСФ следует лимитировать ввиду возможного риска.

Кардиотоксичность

| | Дисфункция левого желудочка | Ишемия |
|-------------|-----------------------------|-------------|
| Доксорубин | 5% | Нет данных |
| Эпирубин | 0,9% - 3,3% | Нет данных |
| Паклитаксел | Нет данных | < 1% - 5% |
| Доцетаксел | 2,3% - 8% | 1,7% |
| Трастузумаб | 2% - 28% | Нет данных |
| Бевацизумаб | 1,7% - 3% | 0,6% - 1,5% |
| Сунитиниб | 2,7% - 11% | Нет данных |

Harbeck N. et al. Ann of Onc. 2011; 22: 1250-1258.

Кардиотоксичность антрациклиновых антибиотиков

- Частота сердечной недостаточности (СН) – 5%
- Кумулятивная доза: 400 – 450 мг/м² (доксорубин) 920 мг/м² (эпирубин)
- Факторы риска:
 - антрациклин-содержащие режимы ХТ в анамнезе,
 - возраст > 65 лет,
 - облучение левой половины грудной клетки, медиастинальной зоны,
 - гипертоническая болезнь,
 - патология коронарных, периферических артерий,
 - сахарный диабет,
 - комбинация с циклофосфамидом, таксанами, трастузумабом.



Swain S.M. et al. Cancer. 2003; 97:2869-2879.
Ryberg M. et al. J Clin Oncol. 1998; 16: 3502-3508.
Harbeck N. et al. Ann of Onc. 2011; 22: 1250-1258.

Антрациклиновые антибиотики

- Повреждение кардиомиоцитов (прямое, непрямо – за счет метаболитов), лизис миофибрилл → снижение контрактильной способности миокарда.
- Повреждение митохондрий → нарушение энергетических обменов в клетке.
- Левожелудочковая систолическая дисфункция:
 - снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ),
 - клиника СН.



Диагностика:
• ЭКГ,
• ЭХО-кардиография
• сцинтиграфия сердца

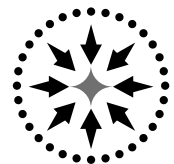
С.А. Проценко

Риск вторичных опухолей и другие отдаленные последствия адъювантной терапии рака молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Кардиотоксичность адъювантной химиотерапии с антрациклиновыми антибиотиками

| Авторы | Zambetti et al., 2001 (N=355) | Bonnerterre et al., 2004 (N=150) | Ganzet al., 2008 (N=180) |
|--|---|--|---|
| Цитостатик | Доксорубин | Эпирубин | Доксорубин |
| Кумулятивная доза (mg/m ²) | 294 | A- 600 (n=85) B- 300 (n=65) | 360 |
| Дата обследования (годы) | 11 | 8 | 5-8; 10-13 |
| Метод обследования | ЭКГ, ЭХО-кардиография | ЭКГ, ЭХО-кардиография | MUGA scan |
| Результаты | 8% систолическая дисфункция (vs 2% CMF) | СН (A)- 2/85 (2,3%) Бессимптомное ↓ ФВЛЖ 18 (21%) (A) 2 (3%) (B) | 5-8 лет: ФВЛЖ 61,4% - Doxorubicin 64,8% - CMF (p=0,01) 10-13 лет: 62,8% - Doxorubicin 63,4% - CMF (p=0,64) |

СН- сердечная недостаточность, ФВЛЖ- фракция выброса левого желудочка, MUGA scan - скintiграфия сердца.

- Данные SEER (Surveillance, Epidemiology, End Results): частота СН у больных РМЖ >65 лет через 10 лет после АХТ:
 - с антрациклинами - 38% (HR 1.26, 95% ДИ 1.12-1.42),
 - без антрациклинов - 32%,
 - без ХТ - 29%.
- Jensen B.V. et al.: у 70/120 пациенток (58%) – снижение ФВЛЖ на 25% через 3 года после АХТ с эпирубицином (кумулятивная доза 850–1000 мг/м²). СН - 20%.

Pinder M.C. et al. J. Clin. Oncol. 2007;25:3808-3815.
Jensen B.V. et al. Ann. Oncol. 2002;13:699-709.

Кардиотоксичность трастузумаба в адъювантной терапии

- Добавление трастузумаба к АХТ:
 - 3-лет.ОВ ↑ на 30%, риск рецидива ↓ на 50%.
- Частота СН III-IV ф.к.: 0-3,9%.
- Факторы риска:
 - антрациклиновые антибиотики (кумулятивная доза), таксаны,
 - возраст > 50 лет,
 - гипертоническая болезнь,
 - высокий индекс массы тела,
 - ФВЛЖ 50%-55%.
- Манифестирует во время лечения.

ОВ- общая выживаемость.

Harbeck N. et al. Ann of Onc. 2011; 22: 1250-1258
de Azambuja E. et al. Target Oncol. 2009; 4:77-88.
Lévy B.I. Dialogues in Cardiovascular Medicine. 2013; 18 (1): p61.

Кардиотоксичность I и II типов

| I тип (доксорубин) | II тип (трастузумаб) |
|--|--|
| Преобладает смерть клетки | Дисфункция клетки |
| Типичная для антрациклинов картина при биопсии | Нет изменений, характерных для антрациклинов |
| Зависимость от кумулятивной дозы | Нет зависимости от кумулятивной дозы |
| Необратимая | Обратимая |

Harbeck N. et al. Ann of Onc. 2011; 22: 1250-1258

Аддитивное и синергитическое взаимодействие между антрациклиновыми антибиотиками и трастузумабом

- Антрациклиновые антибиотики вызывают ту или иную степень сердечного повреждения, которая может быть компенсирована и ФВЛЖ сохранена.
- Трастузумаб подавляет активность рецепторов ErbB2, повреждая при этом уже измененные кардиомиоциты путем активации митохондриальных сигнальных путей.
- При совместном использовании антрациклиновых антибиотиков и трастузумаба - более высокая степень токсичности.
- Риск кардиомиопатии уменьшается при более длительном интервале между ХТ и трастузумабом.

Harbeck N. et al. Ann of Onc. 2011; 22: 1250-1258

Кардиотоксичность лапатиниба

- Кардиотоксичность II типа
- Perez EA et al., 2008; (N=3689, 69% - РМЖ):
 - СН – 0,2%, снижение ФВЛЖ – 1,4%
 - после антрациклинов – 2,2%,
 - после трастузумаба – 1,7%.
- Не отмечено дозолимитирующей токсичности
- Клинические исследования



Perez EA et al. Mayo Clin Proc. 2008; 83: 679-686
Harbeck N. et al. Ann of Onc. 2011; 22: 1250-1258

С.А. Проценко

Риск вторичных опухолей и другие отдаленные последствия адъювантной терапии рака молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Другие кардиоваскулярные осложнения адъювантной терапии РМЖ

- **Гипертензия:** антрациклиновые антибиотики, трастузумаб, бевацизумаб, цисплатин.
- **Ишемия миокарда:** длительные инфузии 5-ФУ, цисплатин, реже – паклитаксел, доцетаксел.
- **Аритмия:** паклитаксел (синусовая брадикардия, блокада сердца).



Harbeck N. et al. Ann of Onc. 2011; 22: 1250–1258

Меры по снижению риска кардиотоксичности

- Отбор пациентов (возраст, сопутствующая патология)
- Снижение кумулятивных доз антрациклинов до:
 - 360 мг/м² (доксорубин)
 - 720 мг/м² (эпирубин)
- Пролонгированные инфузии, еженедельные режимы
- Клинические исследования
- Неантрациклиновые режимы
- Дексразоксан
- Ингибиторы АПФ

Azim H.A. et al. Ann.Oncol. 2011; 22: 1939-1947
Sparano JA et al. 2008, 358:1663-1671.

Неантрациклиновые режимы адъювантной химиотерапии РМЖ

| Исследования | Режимы ХТ | Эффективность | Кардиотоксичность |
|---|----------------------------|---|--|
| PACS 01 (Roche H. et al., 2006): N=1 999 | FEC x 3 + T x 3 vs FEC x 6 | 5-лет. БРВ: 78% vs 73% 5-лет. ОБ: 91% vs 87% | 0,4% vs 1,3% |
| USO 9735 (Jones S et al., 2009) N=1 006 | TC x 4 vs AC x 4 | 7-лет. БРВ: 81% vs 75% 5-лет. ОБ: 87% vs 82% | Одинакова |
| BCIRG 006 (Slamon D et al., 2011) N=3 222 | AC-T, AC-TH vs TCH | 5-лет. БРВ: 75%, 84% vs 81% 5-лет. ОБ: 87%, 92% vs 91% | AC-T, AC-TH: 7 случаев ОМЛ; кардиотоксичность: 21 случай vs 4 случая |

БРВ - безрецидивная выживаемость, FEC-эпирубин, 5-ФУ, циклофосфамид, Т-доцетаксел, TC-доцетаксел, циклофосфамид, AC-доксорубин, циклофосфамид, AC-TH-доксорубин, циклофосфамид, доцетаксел, трастузумаб, TCH-доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб.

Roche H et al. J Clin Oncol. 2006; 24: 5664–5671
Jones S et al. J Clin Oncol. 2009; 27: 1177–1183.
Slamon D et al. N Engl J Med. 2011; 365:1273-1283

Мониторинг

- ЭКГ, ЭХО-кардиография, сцинтиграфия сердца
 - до начала ХТ;
 - после кумулятивной дозы 300 мг/м² доксорубина каждые один-два цикла ХТ.
- Ежегодно для молодых больных в течение 5 лет
- Ежегодно для пожилых пациенток (> 65 лет) в течение 10 лет и более при наличии клинических признаков

Azim H.A. et al. Ann.Oncol. 2011; 22: 1939-1947.
Harbeck N. et al. Ann of Onc. 2011; 22: 1250–1258.

Когнитивная функция

Когнитивность - лат. *cognitio*, «познание, изучение, осознание».



Нарушение когнитивной функции

- Повышенный интерес к проблеме в последние годы.
- Частота осложнений до **20-30%** (Vardy J., 2009).
- **Однако**, ответы пациентов строго ассоциируются с усталостью, беспокойством, депрессией и ухудшением качества жизни после лечения.
- Исследования продолжаются.



Vardy J et al. Ann. Oncol. 2008;19:623-629.
Vardy J. Cancer Treat. Res.2009;151:387-419.
Azim H.A. et al. Ann.Oncol. 2011; 22: 1939-1947.

С.А. Проценко

Риск вторичных опухолей и другие отдаленные последствия адъювантной терапии рака молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

| Авторы | Лечение | Время наблюдения | Когнитивные изменения |
|----------------------------|--|------------------|---|
| Ahles et al., 2002 | N= 35 ХТ | 5 лет | Снижение вербальной рабочей памяти, психомоторной функции |
| Falletti M. et al., 2005 | N= 450, метаанализ (6 исследований), ХТ | > 1 года | Нарушение когнитивной функции |
| Schagen S. et al. 2006. | N= 124, контроль-60 - ВДХТ -28, - ХТ (FEC) -39, - без лечения - 57 | 1 год | Нарушение когнитивной функции после ВДХТ |
| Debess J. et al., 2010 | N= 120, контроль - 208 - ХТ (FEC) -75, - тамоксифен - 26, - без лечения -19 | 6 мес. | Отличий не выявлено |
| Koppelmans V. et al., 2012 | N= 196, ХТ CMF | 20 лет | Снижение вербальной памяти, психомоторной функции |
| Jim H.S.L. et al., 2012 | N= 807, метаанализ (17 исследований), ХТ | > 1 года | Снижение словесной, визуально-пространственной способности. |

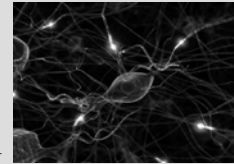
Нейротоксичность

Цитостатики

- Таксаны
- Винкалкалоиды
- Алкилирующие (препараты платины, тиофосфамид)
- Антиметаболиты

Таргетные препараты

- Бевацизумаб
- Трастузумаб
- Низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ



Sioka C., Kyrtis A.P. Cancer Chemother.Pharmacol. 2009;63:761-767.
Soffietti R. et al. Handb.Clin. Neurol.2014;121:1199-218.

Нейротоксичность адъювантной химиотерапии РМЖ

- Чаще периферическая нейропатия (у 30-40% больных после ХТ)
 - сенсорная,
 - моторная,
 - смешанная.
- Поражение ЦНС - чрезвычайно редко.
- Факторы:
 - доза,
 - сопутствующая патология,
 - сахарный диабет,
 - лучевая терапия,
 - вредные привычки.

Таксаны

- **Периферическая нейропатия:** механизм не полностью известен (повреждение миелиновых волокон)
- **Частота:** паклитаксел: 57% -83% (тяжелая – 2%-33%), доцетаксел: 11%-64% (тяжелая – 3%-14%).
- Дозолимитирующая токсичность для 59% - 78% пациентов.
- **Клиника:** парестезии, нарушение чувствительности, гиперчувствительность к боли, нарушение сухожильных рефлексов, дистальная мышечная слабость.
- **Длительность:** от нескольких дней, месяцев до нескольких лет.
Reyes-Gibby CC. et al.(2009): n=240, ХТ таксанами,
- частота периферической нейропатии: 64%,
- через 9 лет у 27% больных - нейропатическая боль.
- Продолжаются клинические исследования.

Beijers A.J.M. et al. The N.J. of Medicine 2012; 70, 1:19-25.
Stubblefield M. et al. Cancer.2012; 118(8suppl): 2250-60.
Reyes-Gibby CC. et al., 2009, J Pain.10:1146-1150.

Преждевременная менопауза

- Молодые больные РМЖ (< 40 лет): 6%-25%.
- Россия, 2011г.:
- впервые выявлено 57 534 пациенток РМЖ,
< 40 лет - 2 939 (5,1%).
- Поздние браки, роды, проблема деторождения.
- Риск преждевременной менопаузы зависит от:
возраста,
- режима ХТ
- количества циклов ХТ.
- Менопауза: временная и постоянная



Tarone R. et al. Epidemiology. 2006;17:588-590.
Saghir El.N.S. et al. Int. J. Surg. 2007;5:225-233.
Злокачественные новообразования в России в 2011 году. Под ред. В.И. Чиссова и соавт. 2013; 289 с.

Риск преждевременной аменореи

| | < 30 лет (%) | 30 – 40 лет (%) | > 40 лет (%) |
|--|--------------|-----------------|--------------|
| Без лечения | 0 | < 5 | 20 - 25 |
| AC x 4 | - | 13 | 57 - 63 |
| CMF x 6 | 19 | 31 - 38 | 76 - 96 |
| CAF/ CEF x 6 | 23 - 47 | | 80 - 90 |
| AC x 4, P x 4 AC x 4, PT x 4 (затем T x 1 год) | | 55 | |

AC- доксорубин и циклофосфамид, CMF- циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил, CAF- циклофосфамид, доксорубин, 5-фторурацил, CEF- циклофосфамид, эпирубин, 5-фторурацил, P - паклитаксел, T - трастузумаб.

Partridge AH. et al. Clin. Breast Cancer. 2008;8:65-69.
Partridge AH., Ruddy KJ. Breast. 2007;16 Suppl 2:S175-S181.
Partridge A. et al. Eur J Cancer. 2007;43:1646-1653.
Parulekar WR et al. J Clin Oncol. 2005;23:6002-6008.
Petrek JA et al. J Clin Oncol. 2006;24:1045-1051.
Goodwin PJ et al. J Clin Oncol 1999;17:120-129.
Abusief ME et al. Cancer.2010;116:791-798.

С.А. Проценко

Риск вторичных опухолей и другие отдаленные последствия адъювантной терапии рака молочной железы

202

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Фертильность

| Авторы | Период | N | Риски |
|-------------------------------|-----------|---------------------------------|---|
| Langagergaard V. et al., 2006 | 1973-2002 | 216 РМЖ 21 195 здоровых | Одинаковы в обеих группах Преждевременные роды – 6% Низкий вес новорожденного – 1,5% Врожденные аномалии – 3,4% |
| Dalberg K. et al., 2006 | 1973-2002 | 331 РМЖ (из 2 870 932 родов) | РМЖ: большинство – без осложнений. Повышены риски: осложнения родов (OR 1.5, 95% CI 1.2–1.9), кесарево сечение (OR 1.3, 95% CI 1.0–1.7), преждевременные роды (<32 нед) (OR 3.2, 95% CI 1.7–6.0), низкий вес новорожденного (<1500 г) (OR 2.9, 95% CI 1.4–5.8), пороки развития (OR 2.1, 95% CI 1.2–3.7). |

Langagergaard V. et al. Br J Cancer. 2006;94:142-146.
Dalberg K. et al. PLoS Med. 2006;3:e336.
Azim H.A. et al. Ann Oncol. 2011; 22: 1939-1947.

Грудное вскармливание

- Нет доказательств об изменении качества грудного молока после завершения ХТ
- Грудное вскармливание безопасно и выполнимо
- Сложности у 50% пациенток: снижение лактации (фиброз после лучевой терапии)



Azim HA Jr et al. Breast Cancer Res Treat 2009; 114: 7–12.
Moran MS et al. Cancer J 2005; 11: 399–403.
Azim HA Jr et al. Breast 2010; 19: 527–531.
Azim H.A. et al. Ann Oncol. 2011; 22: 1939-1947.

Последствия адъювантной гормонотерапии РМЖ

- ATLAS, n=6 846 РМЖ, ER+, преимущества ГТ **тамоксифеном** в течение 10 лет vs 5 лет (наблюдение 15 лет).
- Через 10 лет:
 - рак эндометрия: 3,1% (ГТ) vs 1,6% (контр.), (RR-1,87);
 - эмболия легочной артерии (RR-1,74), 18 случаев, смертность 0,2% в обеих группах;
 - инсульт (RR-1,06);
 - ИБС (RR- 0,76).

ГТ – гормонотерапия, RR- относительный риск.

Davies C. et al. The Lancet. 2013; 381, 9869: 805 – 816.

Токсичность адъювантной гормонотерапии у постменопаузальных больных РМЖ

- **Мета-анализ:** 7 рандомизированных исследований, включено 30 023 больных РМЖ.
- Сравнение эффективности и токсичности гормонотерапии ингибиторами ароматазы и тамоксифеном.
- Длительный прием ингибиторов ароматазы (анастрозола, летрозолола, экземестана) повышает риск:
 - сердечно-сосудистых осложнений (OR = 1.26, 95% CI = 1.10 - 1.43, p < 0.001),
 - перелома костей (OR = 1.47, 95% CI = 1.34 to 1.61, P < 0.001).

Amir E et al. J Natl Cancer Inst. 2011; 103: 1299–1309.

Кардиоваскулярные осложнения адъювантной гормонотерапии

| Исследования | N | Гормонотерапия | Период | Осложнения (%) | Смерти (N) |
|--|--------------|--|----------|---------------------------------|------------|
| ATAC Forbes et al., 2008 | 3116 3125 | тамоксифен анастрозол | 100 мес. | 3,4 4,1 (p<0,05) | 66 67 |
| BIG 1-98 Colleoni et al., 2011 | 2447 2448 | тамоксифен летрозол | 74 мес. | 6,2 6,9 (p=0,36) | 7 10 |
| ABCSG-8 Jakesz et al., 2005 Dubsky et al., 2012 | 1849 1865 | тамоксифен тамоксифен анастрозол | 60 мес. | 4,4 4,2 (p<0,05) | нет данных |
| IES Bliss et al., 2012 | 2036 2105 | тамоксифен тамоксифен экземестан | 91 мес. | 10,4 12,3 (RR-1,21, p=0,049) | 20 22 |
| TEAM ,van de Velde et al., 2011 | 4814 4852 | тамоксифен экземестан экземестан | 5 лет | 6,4 8,1 | 28 43 |

Lønning PE, Eikesdal HP. Endocr Relat Cancer. 2013; 20(4): 183–201.

Последствия адъювантной гормонотерапии РМЖ: остеопороз, переломы костей

| Исследования | N | Гормонотерапия | Период | Остеопороз (%) | Переломы (%) |
|--|--------------|--|----------|-------------------------------|--------------------------------|
| ATAC Forbes et al., 2008 | 3116 3125 | тамоксифен анастрозол | 100 мес. | | 1,9 2,93 (RR-1,55, p<0,001) |
| BIG 1-98 Colleoni et al., 2011 | 2447 2448 | тамоксифен летрозол | 74 мес. | 2,2 5,1 (p<0,01) | 6,7 10,0 (p<0,01) |
| ABCSG-8 Jakesz et al., 2005 Dubsky et al., 2012 | 1849 1865 | тамоксифен тамоксифен анастрозол | 60 мес. | | 1,5 2,3 (p<0,08) |
| IES Bliss et al., 2012 | 2036 2105 | тамоксифен тамоксифен экземестан | 91 мес. | 4,7 5,0 (RR-1,07, p=0,509) | 5,7 6,8 (RR-1,2, p=0,147) |

С.А. Проценко

Риск вторичных опухолей и другие отдаленные последствия адъювантной терапии рака молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

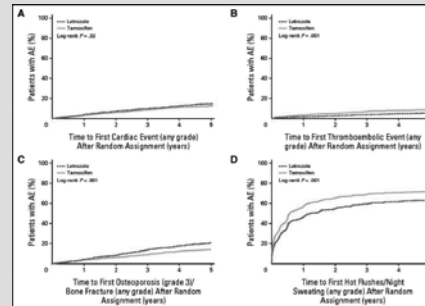


ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Гинекологические осложнения адъювантной гормонотерапии

| Исследования | Гормоно-терапия | Кровотечения (%) | Рак эндометрия (%) |
|---|--|--|------------------------|
| ATAC Forbes et al., 2008 | тамоксифен анастрозол | 10,2 5,4 (p<0,001) | 0,8 0,2 (p<0,001) |
| BIG 1-98 Colleoni et al., 2011 | тамоксифен летрозол | 6,6 3,3 (p<0,01) | 0,3 0,1 (p<0,01) |
| ABCSG-8 Jakesz et al., 2005 Dubsky et al., 2012 | тамоксифен тамоксифен → анастрозол | 2005: 17,0 18,0 (p=0,93) 2012: до 30% в обеих группах | 0,43 0,06 (p=0,069) |
| IES Bliss et al., 2012 | тамоксифен тамоксифен → экземестан | 9,0 5,8 (p<0,01) | 0,46 0,21 (p<0,01) |

Осложнения адъювантной гормонотерапии (исследование BIG 1-98: летрозол против тамоксифена)



A- сердечно-сосудистые осложнения, B-тромбозмобили, C-остеопороз (3ст.), переломы, D-приливы, ночная потливость.
Colleoni M.et al. J of Clin Oncol.2011;29:1117-1124.

- При выборе адъювантной терапии РМЖ важно учитывать ожидаемую токсичность, влияющую на качество жизни пациентов.
- Токсичность адъювантной терапии в разных возрастных группах отличается: у молодых пациентов – преждевременная аменорея, нарушение фертильности, у пожилых – сердечно-сосудистые осложнения.
- Задача онколога состоит в назначении терапии конкретной больной с учетом индивидуальных данных и разработанных рекомендаций, а также повышения качества жизни.

Azim H.A. et al. Ann.Oncol. 2011; 22: 1939-1947.
Goldhirsch A. et al. Ann of Oncol.2013; 24: 2206-2223.

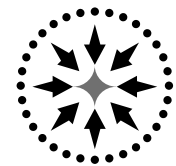
С.А. Проценко

**Риск вторичных опухолей
и другие отдаленные последствия
адъювантной терапии
рака молочной железы**

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса с одномоментной реконструкцией

презентация

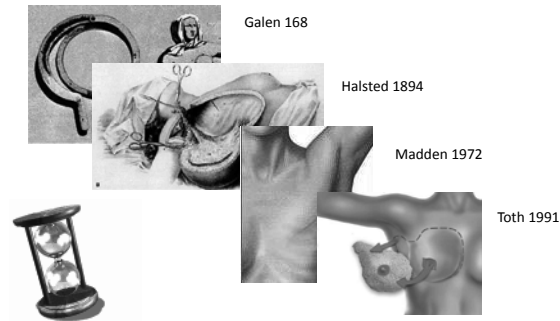
С . Е . М а л ы г и н

Мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса и одномоментной реконструкцией

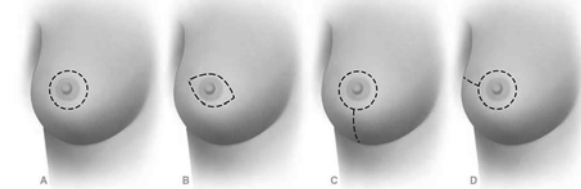
Малыгин Сергей Евгеньевич, к.м.н.,
Доцент кафедры онкологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И.Пирогова



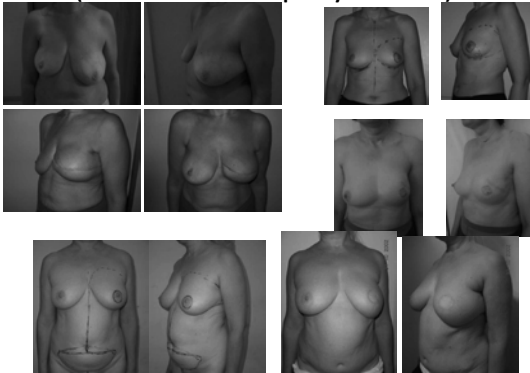
Эволюция мастэктомии



Коже сохраняющая мастэктомия (доступы)



Коже сохраняющая мастэктомия (эстетические результаты)



Коже сохраняющая мастэктомия (последовательность этапов)



Коже сохраняющая мастэктомия (преимущества)

- Не увеличивает число местных рецидивов при сравнении с обычной мастэктомией
- Позволяет сохранить естественные контуры молочной железы и получить значительное улучшение эстетических результатов
- Сочетается со всеми типами реконструкции
- Является стандартным подходом при одномоментной реконструкции молочной железы при отсутствии противопоказаний

С.Е. Малыгин

Мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса с одномоментной реконструкцией

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

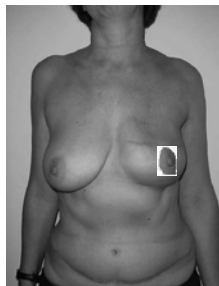
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Кожесохраняющая мастэктомия (недостатки)

- Достижение оптимальных эстетических результатов сопряжено с несколькими оперативными процедурами
- Результаты реконструкции сосково-ареолярного комплекса не всегда эстетически приемлемы, и требуют регулярных дополнительных манипуляций



Сохранение сосково-ареолярного комплекса – практически последний шаг для оптимального воссоздания облика реконструируемой молочной железы

Эволюция техники мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса Подкожная мастэктомия с эндопротезированием



Удаление ткани молочной железы по поводу множественных доброкачественных образований (кист, фиброаденом) с помещением имплантатов в подкожной позиции

1962 Freeman BS

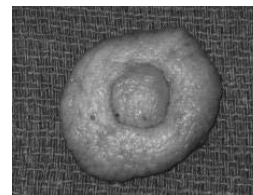
Подкожная мастэктомия с эндопротезированием при РМЖ



Попытки использования этой техники при РМЖ в 80-е годы привели к высокой частоте рецидивов и осложнений, связанных с неадекватным отбором пациентов для применения этой методики и несовершенством хирургической техники

1984 Hinton CP

Отсроченная пересадка сосково-ареолярного комплекса



Cucin RL, Guthrie RH Jr, Luteran A, et al. Transplantation of the cryopreserved nipple-areolar complex. *Ann Plast Surg.* 1980;4(5):391-395.
Rose JH Jr. Carcinoma in a transplanted nipple. *Arch Surg.* 1980;115(9):1131-1132.
Allison AB, Howorth MG Jr. Carcinoma in a nipple preserved by heterotopic auto-implantation. *N Engl J Med.* 1978;298(20):1132.

Мастэктомия с сохранением ареолы



www.breastreconstruction.org

Simmons RM, Brennan M, Christos P, et al. Analysis of nipple/areolar involvement with mastectomy: can the areola be preserved? *Ann Surg Oncol.* 2002;9(2):165-168.



Какова частота вовлечения САК в опухолевый процесс?

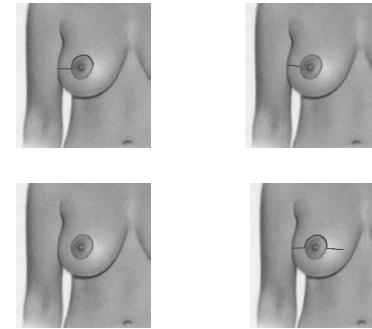
| Study | Year | No. of specimens | Nipple involvement (%) |
|---------------------------|------|------------------|------------------------|
| Smith et al. [15] | 1976 | 541 | 12.2 |
| Parry et al. [16] | 1977 | 200 | 8 |
| Lagios et al. [17] | 1979 | 149 | 30 |
| Wertheim and Ozzello [18] | 1980 | 1000 | 23 |
| Luttges et al. [19] | 1987 | 166 | 38 |
| Santini et al. [20] | 1989 | 1291 | 12 |
| Laronga et al. [21] | 1999 | 286 | 5.6 |
| Simmons et al. [22] | 2002 | 217 | 6.7 |
| Sikand et al. [23] | 2005 | 220 | 7 |

Chung & Sacchini 2008

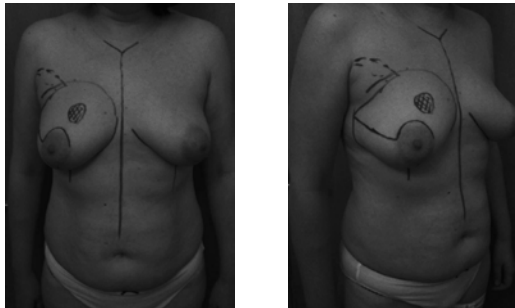
Какова частота вовлечения САК в опухолевый процесс?

- Два ретроспективных исследования частоты вовлечения САК в опухолевый процесс показывают, что основным фактор – это центральная локализация
- 5,6% (основные факторы – центральная локализация и N+)
Laronga et al. *Annals of Surgical Oncology*, 6(6):609–613, 1999 (MD Anderson)
- Толщина ткани под САК составляла в среднем 3-5 мм
- 10,6% (основной фактор – центральная локализация)
- Частота вовлечения только соска - 6,7%
Simmons et al. *Annals of Surgical Oncology*, 9(2):165-168, 2002 (New York Hospitals)

Хирургические доступы



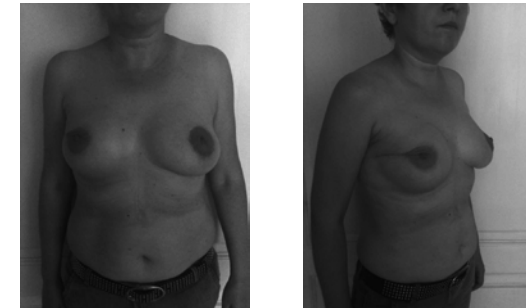
Хирургические доступы



Хирургические доступы



Хирургические доступы



С.Е. Малыгин

Мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса с одномоментной реконструкцией

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**

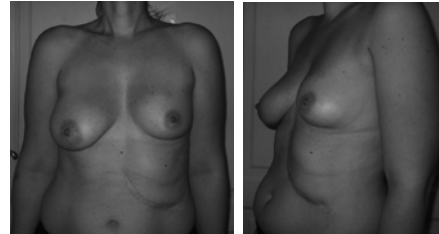


ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Возможные кандидаты на мастэктомию с сохранением сосково-ареолярного комплекса

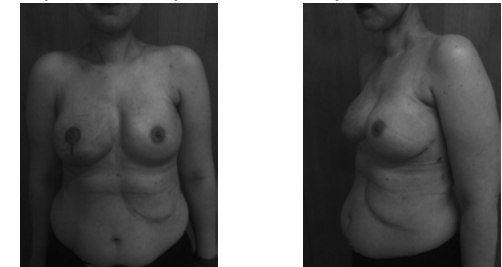
- Пациенты с противопоказаниями к органосохраняющей терапии (невозможность проведения лучевой терапии, мультицентричность, эстетические противопоказания)
- Желание пациентки снизить потенциальный риск рецидива
10% МР после органосохраняющего лечения
VS
3-5% МР после мастэктомии (в т.ч. с сохранением кожи)

Пациенты с наличием противопоказаний к органосохраняющему лечению



39 лет, РЛМЖ T1N0M0, ER +, PR+, HER2/neu 0, Ki-67 %- 30% (локализация – верхне-внутренний квадрант)
В анамнезе – лимфогранулематоз с поражением загрудных лимфоузлов в возрасте 19 лет. ПХТ + ДГТ на грудную клетку + спленэктомия

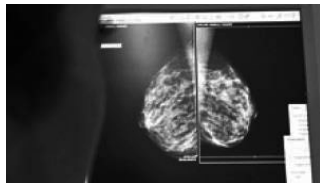
Пациенты с наличием противопоказаний к органосохраняющему лечению



Мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса и лимфодиссекцией, двухэтапной реконструкцией силиконовым имплантатом и контралатеральной мастопексией (при срочном и плановом гистологическом исследовании края резекции негативные)

Возможные кандидаты на мастэктомию с сохранением сосково-ареолярного комплекса

- Пациентки с локализованным периферически расположенным рецидивом после органосохраняющего лечения



Пациенты с местными рецидивами после органосохраняющего лечения



50 лет, 9 лет до обращения радикальная резекция справа с лучевой терапией без адьювантного лечения. При обследовании – рецидив 1,7 см на границе верхних квадрантов (ER+, PR +, Her2/neu -0, Ki-67-17%)

Пациенты с местными рецидивами после органосохраняющего лечения

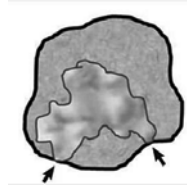


Мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса двухэтапной реконструкцией силиконовым имплантатом и контралатеральной редукционной маммопластикой (при срочном и плановом гистологическом исследовании края резекции негативные)



Возможные кандидаты на мастэктомию с сохранением сосково-ареолярного комплекса

- Пациентки с множественными позитивными краями резекции после попытки органосохраняющей операции



Пациенты с позитивными краями резекции после попытки выполнения органосохраняющей операции



45 лет, РЛМЖ T2N0M0, состояние после двух лампэктомий (нижне-внутренняя локализация, позитивные края резекции), ER+, PR+, Her2/neu-0 Ki-67 – 20%) Биопсия сторожевого лимфоузла – негативн.

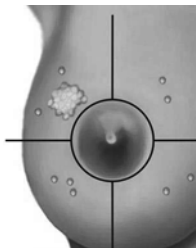
Пациенты с позитивными краями резекции после попытки выполнения органосохраняющей операции



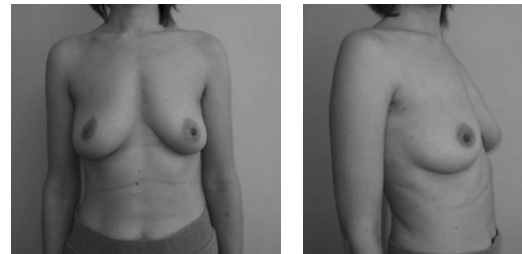
Мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса, двухэтапной реконструкцией силиконовым имплантатом и контралатеральной мастопексией с увеличением (при срочном и плановом гистологическом исследовании края резекции негативные)

Возможные кандидаты на мастэктомию с сохранением сосково-ареолярного комплекса

- Пациентки с мультицентричным ростом опухоли

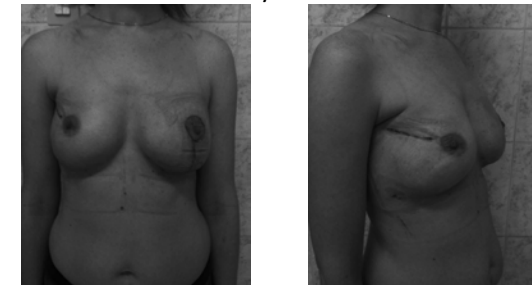


Пациенты с мультицентричным ростом опухоли



38 лет, РПМЖ T1N1M0, ER-, PR-, Her2/neu-3+ Ki-67 – 50%) локализация верхне-наружный квадрант и граница верхних квадрантов

Пациенты с мультицентричным ростом опухоли

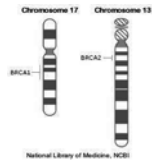


Мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса, аксиллярной лимфодиссекцией, двухэтапной реконструкцией силиконовым имплантатом и контралатеральной мастопексией с увеличением (при срочном и плановом гистологическом исследовании края резекции негативные)



Возможные кандидаты на мастэктомию с сохранением сосково-ареолярного комплекса

- Пациентки с высоким риском развития местного рецидива после органосохраняющего лечения и рака контралатеральной молочной железы (РМЖ, ассоциированный с мутацией BRCA1\2)



Пациенты с мультицентричным ростом опухоли



32 года, синхронный рак обеих молочных желез РЛМЖ T1N1M0, РПМЖ T2N0M0, ER-PR-, Her2/neu-0 Ki-67 – 30-45% локализация верхне-наружные квадранты. Операция – двухсторонняя квадрантэктомия с аксиллярной лимфодиссекцией (при срочном и плановом гистологическом исследовании края резекции негативные)

Пациенты с наследственным РМЖ



Билатеральная профилактическая мастэктомия с эндопротезированием + ADM

Какова частота рецидива при сохранении сосково-ареолярного комплекса?*

| Study | No. of cases | Local recurrence (%) | Follow-up (month) |
|-------------------------------|--------------|----------------------|-------------------|
| Gerber et al. [25] | 112 | 5.4 | 52 |
| Caruso et al. [26] | 50 | 12 | 66 |
| Sacchini et al. [27] | 123 | 2 | 24.6 |
| Petit et al. [28] | 106 (IORT) | 1 | 13 |
| Benediktsson and Perbeck [29] | 47 (RT) | 8.5 | 156 |
| Benediktsson and Perbeck [29] | 169 (no RT) | 28.4 | 156 |

*Все локорегиональные рецидивы

Chung & Sacchini 2008

Насколько вероятен рецидив при оставлении сосково-ареолярного комплекса?

Breast Cancer Res Treat (2009) 117:333–338
DOI 10.1007/s10549-008-0036-y

CLINICAL TRIAL

Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO)

J. Y. Petit · U. Veronesi · R. Orecchia · P. Rey · S. Martella · F. Didier · G. Viale · P. Veronesi · A. Lini · V. Galimberti · R. Bedolis · M. Rietjens · C. Garusi · F. De Lorenzi · R. Bosco · A. Manconi · G. B. Ivafli · O. Youssaf

1001 пациентке (82% инвазивный рак, 18% DCIS) было выполнены NSM (800 + EIORT, 201 + отсроченная ЛТ – один сеанс 16 Гр).

При позитивном срочном исследовании выполнялся еще один срез (81 случай негативный второй срез – без рецидива за 26 мес) и в случае его позитивности САК удалался.

Плановое гистологическое исследование зоны под САК выявило его вовлечение в 8,6% (71% in situ), однако в 91,8% САК сохранился (рецидивов отмечено не было за 20 мес) Местные рецидивы составили 1,4% в основном в зоне рядом с опухолью (ни одного в зоне САК) средний период наблюдения 20 мес.

Выводы

- Мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса с одномоментной реконструкцией имеет ряд преимуществ перед органосохраняющей терапией и другими типами мастэктомии
- Эта методика может эффективно использоваться у определенной группы пациентов с условием их отбора и возможности проведения интродоперационного гистологического исследования
- Четкие критерии безопасного применения этой методики и необходимости использования лучевой терапии в настоящее время не определены.

С.Е. Малыгин

Мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса с одномоментной реконструкцией

211

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**




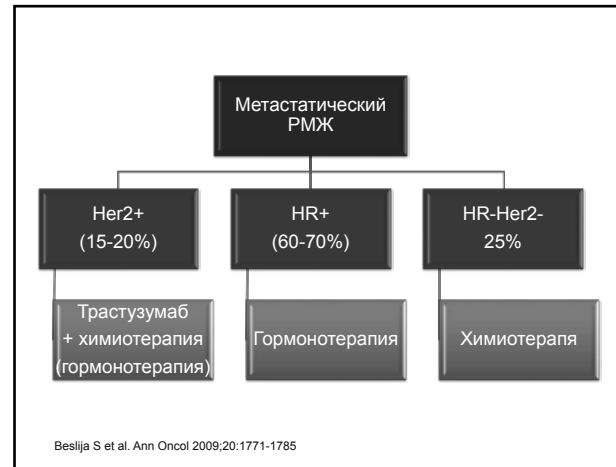
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

**Гормонозависимый
рак молочной железы:
рациональные
подходы к лечению
диссеминированной болезни.
Разбор клинического случая**

презентация

О.А. Гладков

**Гормонозависимый рак
молочной железы:
рациональные подходы к
лечению диссеминированной
болезни**

- Висцеральный кризис**
- одышка вследствие метастатического поражения лёгких
 - повышение уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы при наличии метастатического поражения печени
 - замещение опухолью костного мозга
 - карциноматозный менингит
 - подъём уровня ЛДГ, сигнализирующий о быстрой прогрессии
 - любые другие симптоматические висцеральные метастазы



О.А. Гладков
**Гормонозависимый
 рак молочной железы:
 рациональные подходы к лечению
 диссеминированной болезни.
 Разбор клинического случая**

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Сравнение ингибиторов ароматазы и тамоксифена в 1-ой линии эндокринной терапии метастатического РМЖ

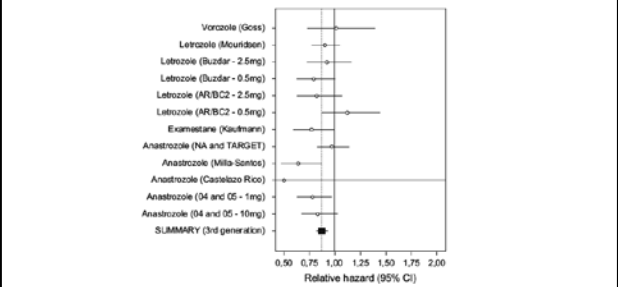
| Автор, год | № | ГР + % | ИА | Там | Общий эффект % | Клинич. успех % | Время до прогр., мес | Общая в-ть, мес | Токсичность, % ИА vs Там |
|---------------------------------|-----|--------|-------|-----|----------------|-----------------|----------------------|-----------------|-------------------------------|
| Bonneterre, 2000, Nabholz, 2003 | 668 | 45 | Анаст | Там | нсп | нсп | нсп | нсп | ТЭ 4,7vs7,3 ВК 1,2 vs 2,4 |
| Nabholz, 2000 | 357 | 89 | Анаст | Там | нсп | 59 vs 46 | 11vs 6 нсп | | ТЭ 4,1vs 8,2 ВК 1,2 vs 3,8 |
| Milla Santos, 2003 | 238 | 100 | Анаст | Там | нсп | 83 vs 56 | НД | нсп | ТЭ 0 vs 8 ВК 4 vs 16 |
| Mouridsen, 2002/2003 | 916 | 66 | Летро | Там | 32 vs 21 | 49 vs 38 | 9 vs 6 нсп | нсп | |
| Paridaens, 2003 | 120 | 93 | Экзем | Там | 41 vs 17* | 57 vs 42* | НД | НД | нсп |
| Paridaens, 2004 | 371 | 85 | Экзем | Там | 46 vs 31 | НД | 9,9 vs 5,8 | нсп | нсп |

Преимущество ингибиторов ароматазы 3-го поколения по сравнению с тамоксифеном заключается в увеличении времени до прогрессирования и в клиническом улучшении, но достоверных различий в общей выживаемости не получено.

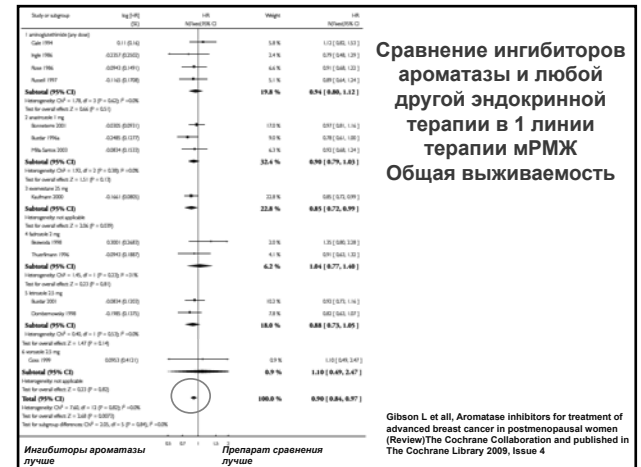
1. Bonneterre J, et al. *J Clin Oncol* 2000;18:3748-57.
 2. Nabholz JM, et al *Eur J Cancer* 2003;39:1684
 3. Milla-Santos A et al. *Am J Clin Oncol* 2003, 26: 317-22
 4. Mouridsen H, et al. *J Clin Oncol* 2003;21:2101
 5. Paridaens R, et al. *Ann Onc* 2003;14 (9): 1391-1398
 6. Paridaens R, et al. *JCO*, 2004 Vol 22, No 14S, 2004: 51S

ТЭ – тромбоэмболия, ВК – вазгаличное кровотечение
 НД – нет данных,
 нсп – нет стат. различий, * - достоверность различий не указана

Мета-анализ выживаемости ингибиторов ароматазы в сравнении со стандартной гормональной терапией метастатического рака молочной железы



Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, et al. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:1285-91.



The Breast 21 (2012) 242-252

Contents lists available at ScienceDirect

The Breast

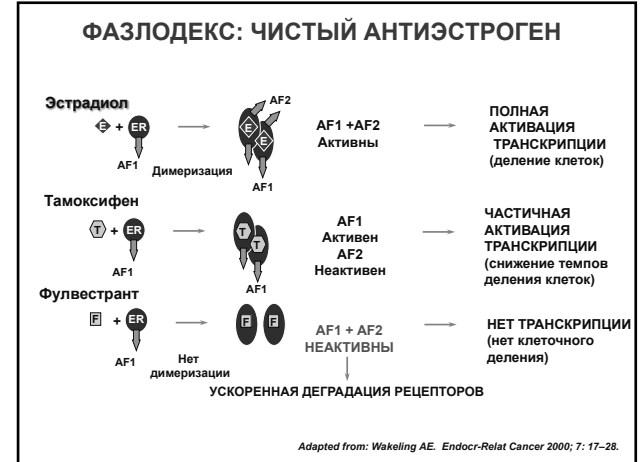
Journal homepage: www.elsevier.com/locate/bsr

Original article

1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1)

F. Cardoso ^{a,*}, A. Costa ^b, L. Norton ^c, D. Cameron ^d, T. Cofer ^e, L. Fallowfield ^f, P. Francis ^g, J. Gluzov ^h, S. Kyriakides ⁱ, N. Lin ^j, O. Pagani ^k, E. Senkus ^l, C. Thomssen ^m, M. Aapro ⁿ, J. Bergh ^o, A. Di Leo ^p, N. El Saghir ^q, P.A. Ganz ^r, K. Gelmon ^s, A. Goldhirsch ^t, N. Harbeck ^u, N. Houssami ^v, C. Hudis ^w, B. Kaufman ^x, M. Leadbeater ^y, M. Mayer ^z, A. Rodiger ^{aa}, H. Rugo ^{ab}, V. Sacchini ^{ac}, G. Sledge ^{ad}, L. van't Veer ^{ae}, G. Viale ^{af}, I. Krop ^{ag}, E. Winer ^{ah}

The panel also agreed that tamoxifen is an acceptable option for the first line treatment of postmenopausal women. This option is recommended for low- and middle-income countries. ⁴⁰



О.А. Гладков
 Гормонозависимый рак молочной железы: рациональные подходы к лечению диссеминированной болезни. Разбор клинического случая

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Исследование CONFIRM: Фулвестрант 250 mg vs Фулвестрант 500 mg

CONFIRM (III фаза)
N = 736

- Постменопаузальные б-ные
- Метастатический РМЖ
- Предшествующая эндокринная терапия

– Рецидив в течение 1 года завершения адъювантной эндокринной терапии или

– Предшествующая терапия ИА/антиэстрогенами метастатического РМЖ

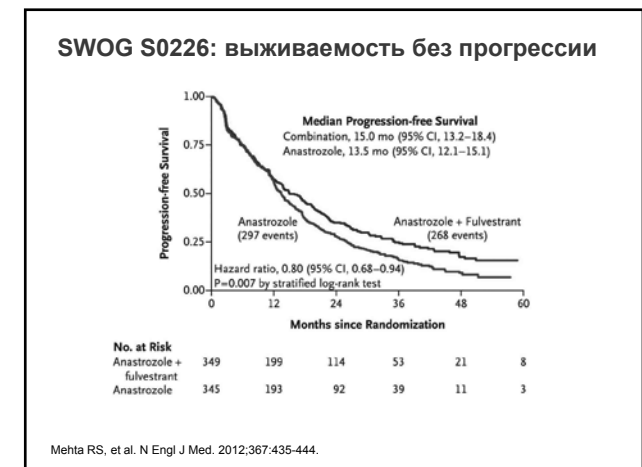
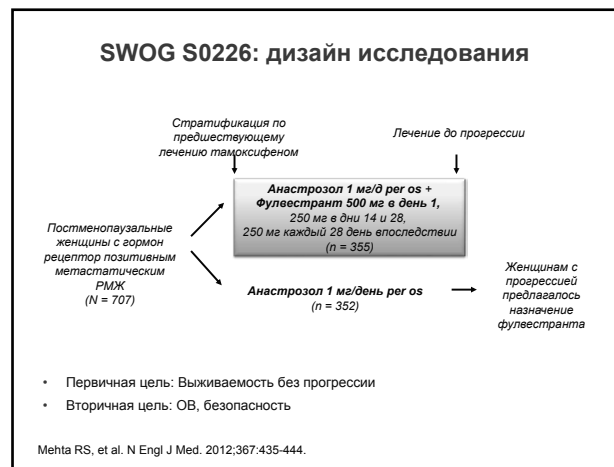
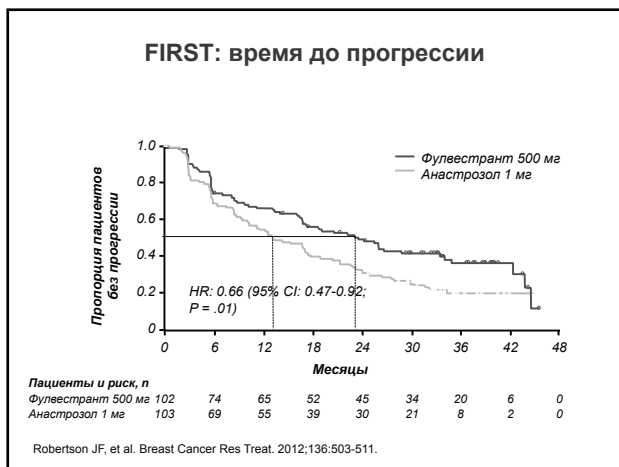
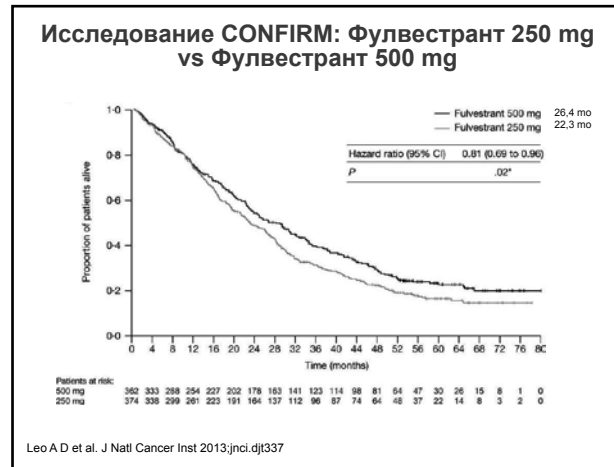
R

1:1

Фулвестрант (n = 362)
(500 mg в/м д0, д14, д28, затем раз в 28д)

Фулвестрант (n = 374)
(250 mg в/м раз в 28 д)

Leo A D et al. J Natl Cancer Inst 2013;jnci.djt337



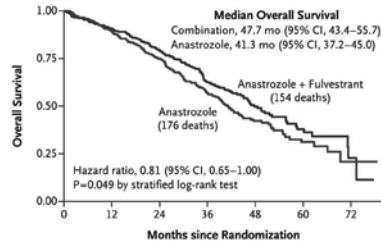
О.А. Гладков
Гормонозависимый рак молочной железы: рациональные подходы к лечению диссеминированной болезни. Разбор клинического случая

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



SWOG S0226: общая выживаемость



| No. at Risk | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 |
|---------------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| Anastrozole + fulvestrant | 349 | 315 | 259 | 145 | 62 | 26 | 4 |
| Anastrozole | 345 | 306 | 239 | 136 | 54 | 22 | 4 |

Mehta RS, et al. N Engl J Med. 2012;367:435-444.

SWOG S0226: общая выживаемость

| Конечные цели | Анастрозол+ Фулвестрант | Анастрозол | HR (95% CI) | P |
|---|-------------------------|------------|------------------|-------|
| Медиана ВБП (n = 694), мес | 15.0 | 13.5 | 0.80 (0.68-0.94) | .007 |
| Отсутствие адъювантного тамоксифена (n = 414) | 17.0 | 12.6 | 0.74 (0.59-0.92) | .0055 |
| Предшествующий адъювантный тамоксифен (n = 280) | 13.5 | 14.1 | 0.89 (0.69-1.15) | .37 |
| Медиана ОВ (n = 694), мес | 47.7 | 41.3 | 0.81 (0.65-1.00) | .049 |
| Отсутствие адъювантного тамоксифена (n = 414) | 47.7 | 39.7 | 0.74 (0.56-0.98) | .0362 |
| Предшествующий адъювантный тамоксифен (n = 280) | 49.6 | 44.5 | 0.91 (0.65-1.28) | .59 |

Mehta RS, et al. N Engl J Med. 2012;367:435-444.

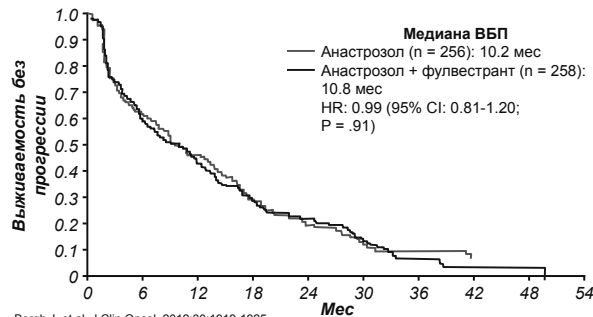
FACT: исследование III фазы в первой линии Анастрозол ± Фулвестрант у больных гормон-позитивным метастатическим РМЖ



Первичная цель: ВБП
Вторичная цель: ОО, ОВ

Bergh J, et al. J Clin Oncol. 2012;30:1919-1925.

FACT: исследование III фазы в первой линии Анастрозол ± Фулвестрант у больных гормон-позитивным метастатическим РМЖ



Bergh J, et al. J Clin Oncol. 2012;30:1919-1925.

Первая линия Анастрозол ± Фулвестрант у больных гормон-позитивным метастатическим РМЖ: FACT vs SWOG S0226

| | FACT ^[1] | SWOG S0226 ^[2] |
|--|---------------------|---------------------------|
| Пациенты, n | 514 | 707 |
| De novo метастатические очаги, % | 13 | 39 |
| Предшествующая адъювантная терапия, % | 45 | 33 |
| Предшествующая адъювантная эндокринная терапия (тамоксифен), % | 68 | 40 |
| Средняя ВБП, мес. | 10-11 | 13-15 |
| Преимущество по ВБП | No | Yes |

1. Bergh J, et al. J Clin Oncol. 2012;30:1919-1925.
2. Mehta RS, et al. N Engl J Med. 2012;367:435-444.

Тактика лечения больных рецидивным или метастатическим гормон-позитивным раком молочной железы



О.А. Гладков

Гормонозависимый рак молочной железы: рациональные подходы к лечению диссеминированной болезни. Разбор клинического случая

216

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Аналог LHRH * + тамоксифен в лечении распространенного рака молочной железы у женщин в пременопаузе Мета-анализ EORTC

| Параметр | LHRHa (n=256) | LHRHa + тамоксифен (n=250) | Отношение рисков | Значение p |
|--|---------------|----------------------------|------------------|------------|
| Объективный ответ (PR+ЧР) | 30% | 39% | 0,67 | 0,03 |
| Выживаемость до прогрессирования (мес) | 5,4 | 8,7 | 0,70 | <0,001 |
| Общая выживаемость (годы) | 2,5 | 2,9 | 0,78 | 0,02 |

• Комбинация аналогов LHRH + тамоксифен превосходит монотерапию аналогами LHRH в лечении распространенного гормонорецепторопозитивного рака молочной железы у больных в пре/пери менопаузе

Медиана наблюдения 6,8 года

* В 3 из 4 исследований был изучен аналог LHRH гозерелин
Klijn JGM, et al. J Clin Oncol 2001; 19: 343-53

Аналог LHRH * + ингибиторы ароматазы в лечении распространенного рака молочной железы у женщин в пременопаузе

| Автор, год | N | Комбинация | Общий ответ, % | Выживаемость без прогрессии, мес. |
|-----------------|----|--------------------|----------------|-----------------------------------|
| Carlson R, 2010 | 35 | LHRHa + анастрозол | 37,5 | 8,3 |
| Park I, 2010 | 35 | LHRHa + летрозол | 46 | 9,5 |

1. Carlson R, et al. J Clin Oncol. 2010;28:3917-3921.
2. Park I, et al. J Clin Oncol. 2010;28:2705-2711.



ЕФЕСТ дизайн исследования: Фулвестрант vs Экземестан у пациенток с прогрессией после терапии нестероидными ИА

ЕФЕСТ (фаза 3)
N = 693

- Постменопаузальные
- Метастатический РМЖ
- Предшествующее лечение ИА
- Рецидив в течение 6 мес. от завершения адъювантной терапии Там или прогрессия в процессе ИА по поводу метастатического РМЖ

1:1

Фулвестрант (n = 351)
(500 мг в/м до, затем 250 мг в/м в14, в28, затем 250 мг каждый 28 день)

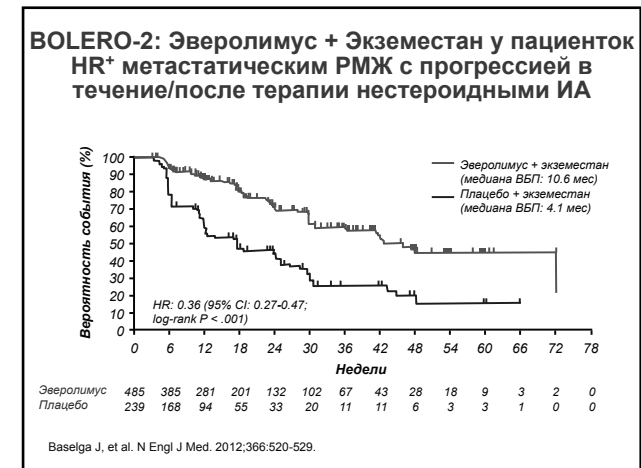
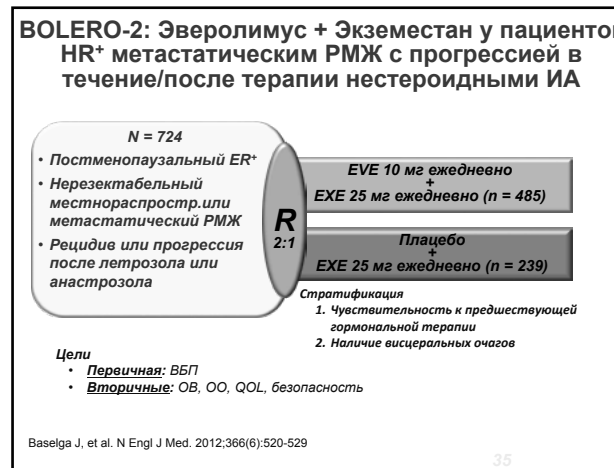
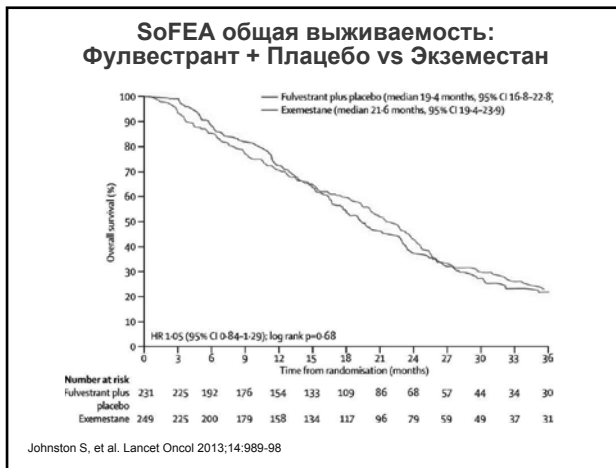
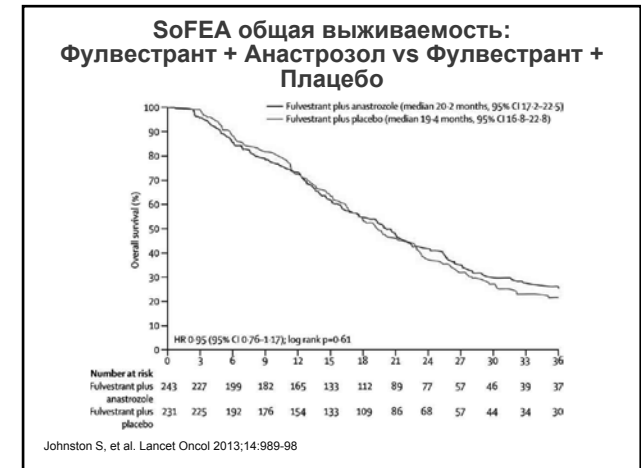
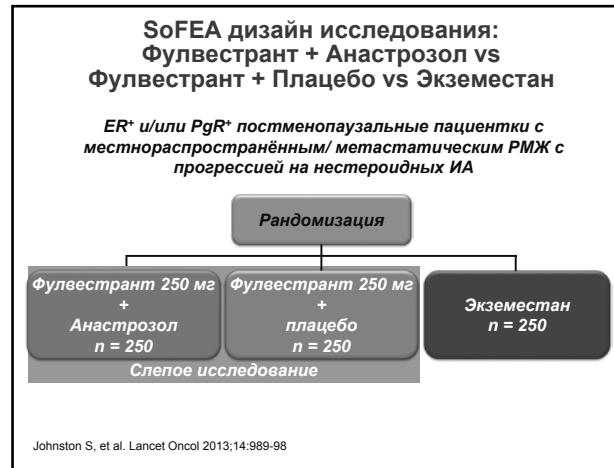
Экземестан (n = 342)
(25 мг per os ежедневно)

Цели исследования

- **Primary:** Время до прогрессии(ВДП)
- **Secondary:** ОО, качество жизни, ОБ

Chia S, et al. J Clin Oncol. 2008;26(10):1664-1670.





О.А. Гладков
Гормонозависимый
рак молочной железы:
рациональные подходы к лечению
диссеминированной болезни.
Разбор клинического случая

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



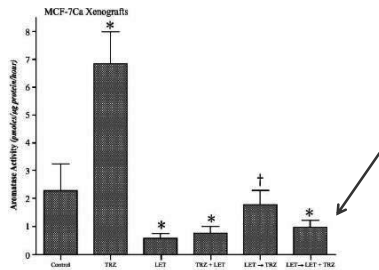
Гормональная терапия у пациентов HER2+ метастатическим РМЖ

| Режимы | ОО, % | ВБП, мес. | ОВ, мес. |
|---|-----------------|-----------|----------|
| Анастрозол + трастузумаб (n = 103) ¹ | 20 ^a | 4.8 | 28,5 |
| Анастрозол (n = 104) ¹ | 7 ^a | 2.4 | 23,9 |
| Лепатиниб + Летрозол (n = 111) ² | 28 | 8.2 | 33,3 |
| Летрозол (n = 108) ² | 15 | 3.0 | 32,3 |

Добавление трастузумаба к эндокринной терапии улучшает выживаемость без прогрессии, не увеличивая ОВ

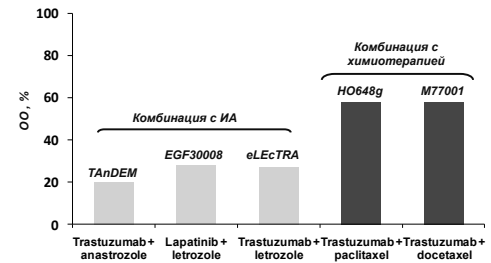
1. Kaufman B, et al. J Clin Oncol. 2009;27(33):5529-37.
2. Johnston S, et al. J Clin Oncol. 2009;27(33):5538-5546.

Трастузумаб снижает резистентность к летрозолу и предотвращает супрессию ERα



Sabnis G, Schavowitz A, Goloubeva O, et al. Trastuzumab reverses letrozole resistance and amplifies the sensitivity of breast cancer cells to estrogen. Cancer Res. 2009;15:69(4):1416-1428.

Общий ответ опухоли на лечение трастузумабом в 1- линии HER2+ HR+ метастатического РМЖ



• **Трастузумаб в 1-линии + химиотерапия сопровождается более высоким уровнем ОО чем анти-HER2 + ИА**

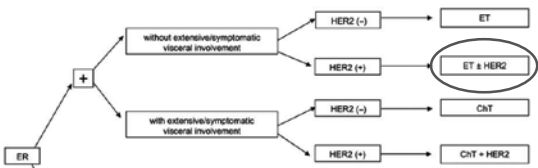
1. Kaufman B, et al. J Clin Oncol. 2009;27(33): 5529-37; 2. Johnston S, et al. J Clin Oncol. 2009;27(33): 5538-46; 3. Huober J, et al. Breast. 2012;21(1):27-33; 4. Brufsky A, et al. Clin Breast Cancer. 2005;6 (3):247-252.

clinical practice guidelines

Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

F. Cardoso^{1,2}, N. Harbeck³, L. Falowfield⁴, S. Kyriakides⁵ & E. Sunkus⁶, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group[†]

1. European School of Oncology, Milan, Italy; 2. Breast Cancer Unit, Charltonham Centre, Luton, UK; 3. Breast Cancer, Department of Obstetrics and Gynaecology, and Comprehensive Cancer Center (CCCLM), University of Munich, Germany; 4. Brighton and Sussex Medical School, University of Sussex, UK; 5. Stange Cancer Centre, Department of Oncology and Radiotherapy, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

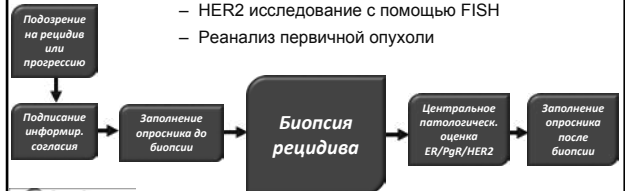


Перспективы гормонотерапии метастатического РМЖ

- *Проведение новых исследований с изучением различной последовательности применения гормонотерапии*
- *“Персонализированная терапия”*
- *Изучение новых мишеней для таргетной терапии*

Влияют ли на результаты лечения метастатического РМЖ выполнение повторных биопсий опухоли?

- DESTINY исследование:
 - Одноцентровое исследование, Торонто, Канада
 - ER/PgR при ИГХ используя ASCO guidelines
 - HER2 исследование с помощью FISH
 - Реанализ первичной опухоли



Amir E. J Clin Oncol. 2012;30(6):587-592.

О.А. Гладков
Гормонозависимый рак молочной железы: рациональные подходы к лечению диссеминированной болезни. Разбор клинического случая

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

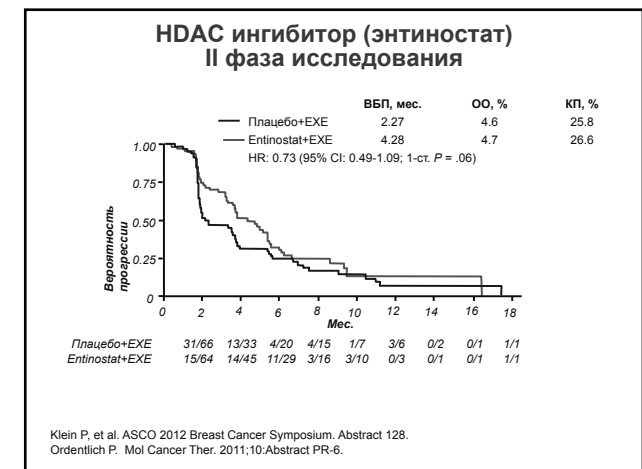
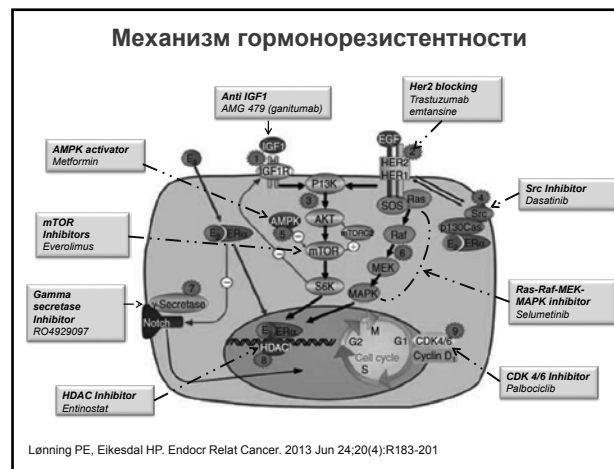
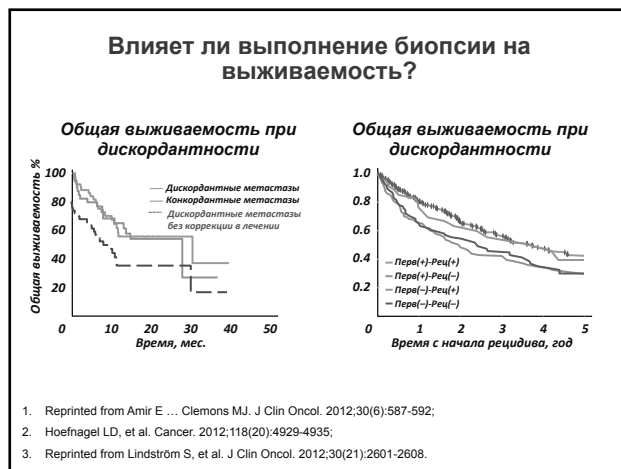
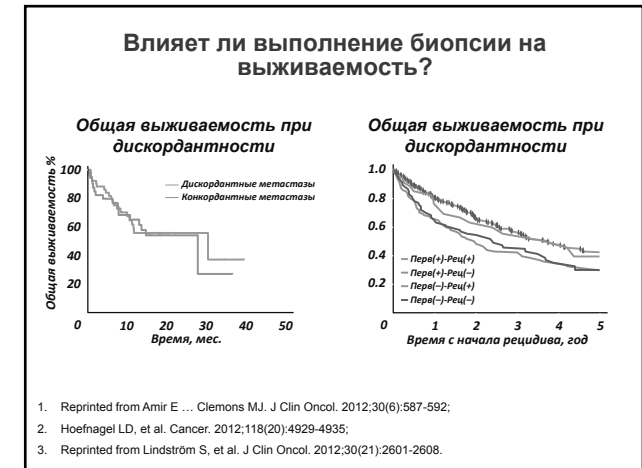




Выводы

- Всего 121 пациентка: 17 (14%) имели изменения в терапии (95% CI, 8.4%-21.5%) основанные на результатах биопсии рецидива
- Трастузумаб был назначен в связи с приобретением HER2 гиперэкспрессии (n = 6)
- Химиотерапия заменила гормонотерапию в связи с потерей ER (n = 5)
- Эндокринная терапия заменила химиотерапию в связи с приобретением ER (n = 2)
- Изменения в тактике лечения связанные с доброкачественной или вторичной злокачественной опухолью (n = 4)

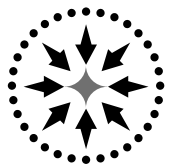
Amir E. J Clin Oncol. 2012;30(6):587-592. 50



О.А. Гладков
Гормонозависимый рак молочной железы: рациональные подходы к лечению диссеминированной болезни. Разбор клинического случая

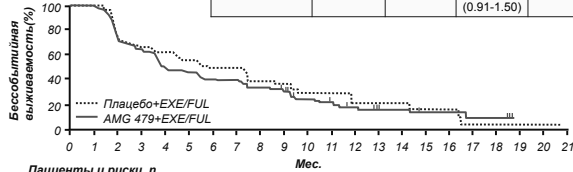
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



Ингибитор IGF1 (AMG 479) II фаза исследования

| Результат, мес. | AMG 479 + EXE/FUL (n = 106) | Плацебо + EXE/FUL (n = 50) | HR* (80% CI) | P Value† |
|-----------------|-----------------------------|----------------------------|------------------|----------|
| Медиана ВБП | 3.9 | 5.7 | 1.17 (0.91-1.50) | .435 |

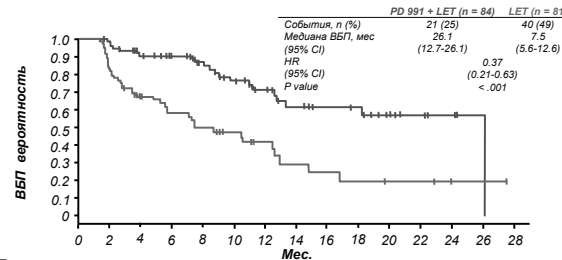


Пациенты и риск, n
 50 50 36 33 30 27 24 24 19 18 11 9 6 5 4 3 1 1 1 1
 — 106 102 72 64 50 47 42 40 35 30 20 15 12 8 8 4 4 3 3 0 0

*Stratified by endocrine therapy + extent of disease.
 †Stratified log rank test.

Kaufman PA, et al. SABCS 2010. Abstract S1-4.

Ингибитор CDK4/6 + Летрозол II фаза исследования



Пациенты и риск, n
 PD 991 + LET 84 75 60 53 43 35 25 18 15 14 9 5 3 1
 LET 81 57 38 29 22 17 11 6 5 4 3 3 1 1

Finn RS, et al. SABCS 2012. Abstract S1-6.

О.А. Гладков
**Гормонозависимый
 рак молочной железы:
 рациональные подходы к лечению
 диссеминированной болезни.
 Разбор клинического случая**

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
 БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



Тактика анти-HER2 терапии

презентация

Т. Ю. Семиглазова

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
RUS SCO
 «Рак молочной железы»
 22-24 января 2014
 Москва

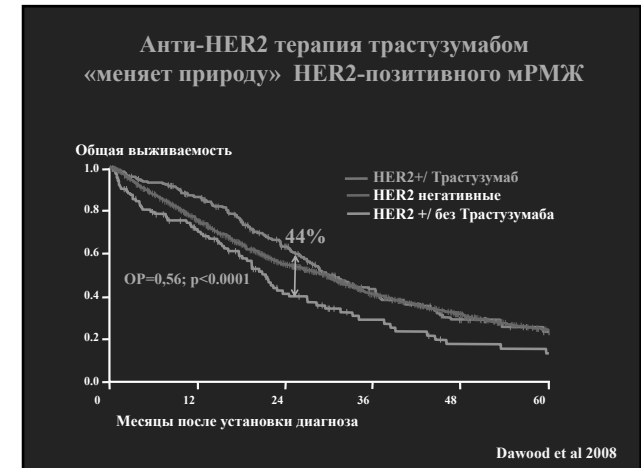
**Тактика анти-HER2 направленной терапии.
 Разбор клинического случая.**

Т.Ю. Семиглазова
 НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова
 Санкт-Петербург

HER2-позитивный РМЖ

HER2 + РМЖ:

- ER-
- HER2 3+ или HER2 2+ /FISH+
- 15-25%
- Плохой прогноз



Таргетные препараты, изучаемые при HER2+ мРМЖ

| Название препарата | Лекарственное средство | Цель, механизм действия |
|--------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Трастузумаб | моноклональное антитело | экстрацеллюлярный домен HER2 |
| T-DM1 | иммуноконъюгат | HER2-антитело + майтанзонд DM1 |
| Пертузумаб | моноклональное антитело | ингибитор димеризации HER2 |
| Бевацизумаб | моноклональное антитело | ингибитор VEGF |
| Цетуксимаб | моноклональное антитело | ингибитор EGFR |
| Бавитусимаб | моноклональное антитело | ингибитор мембранных фосфолипидов |
| Циклосумаб | моноклональное антитело | ингибитор IGF-1R |
| Лапатиниб | малая молекула | обратимый TK ингибитор HER1, 2 |
| Нератиниб, канертиниб | малая молекула | необратимый TK ингибитор HER1,2,4 |
| Типифарниб, лонафарниб | малая молекула | ингибитор фанезилтрансферазы |
| Эверолимус, темсиролимус | малая молекула | ингибитор mTOR |
| Акситиниб | малая молекула | мультикиназный ингибитор |
| Пазопаниб | малая молекула | мультикиназный ингибитор |
| Сунитиниб | малая молекула | мультикиназный ингибитор |
| Сорафениб | малая молекула | мультикиназный ингибитор |
| Дазатиниб, саракатиниб | малая молекула | ингибитор TK SRC, BCR-ABL |
| GDC0941 | малая молекула | ингибитор PI3K |
| AZD6244 | малая молекула | ингибитор MEK |
| Панобиностат, вориностат | малая молекула | ингибиторы HDAC |
| Тавеспимидин | противоопухолевый антибиотик | ингибитор HSP90 |

**Анти-HER2 терапия
 HER2-позитивного метастатического РМЖ:**

- Трастузумаб
- Пертузумаб
- T-DM1
- Лапатиниб

Клинический случай


Больная, 59 лет.
 Рак молочной железы T4bN2M1 (печень). ER-, HER2 3+.
 Быстрый темп роста опухоли.
 ECOG=0. Хронические заболевания отрицает.
 Аллергологический анамнез не отягощен.
 Висцерального криза нет.
 Показатели клинического и биохимического анализов
 крови в пределах нормы.



1 линия анти-HER2 терапии метастатического РМЖ:

Пертузумаб + Трастузумаб + цитостатик:
доцетаксел;
паклитаксел

Трастузумаб + цитостатик:
доцетаксел;
паклитаксел;
паклитаксел + карбоплатин;
винорельбин;
капецитабин



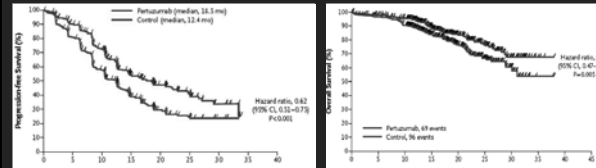
Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel

Josef Beverig, M.D., Ph.D., Javier Cortés, M.D., Sung-Bae Kim, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Roberto Hegg, M.D., Young-Hyuck Im, M.D., Laris Roman, M.D., José Luis Pedrini, M.D., Tadeusz Pankowski, M.D., Adam Knott, Ph.D., Emma Clark, M.Sc., Mark C. Benzures, M.D., Graham Ross, F.F.P.M., and Sandra M. Swain, M.D., for the CLONK/HERA Study Group*

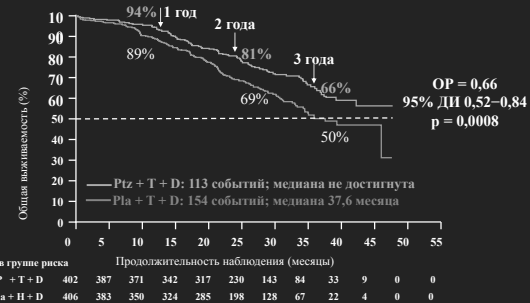
| Выживаемость без прогрессирования, мес. | Плацебо+ Трастузумаб+Доцетаксел (n=336) | Пертузумаб+Трастузумаб+Доцетаксел (n=343) |
|---|---|---|
| Общая группа | 12,4 | 18,5 |
| Трастузумаб в анамнезе | 10,4 | 16,6 |
| Без трастузумаба | 12,6 | 21,6 |

Выживаемость без прогрессирования: Hazard ratio, 0,62 (95% CI, 0,33-0,75) P<0,001

Общая выживаемость (промежут. анализ): Hazard ratio, 0,64 (95% CI, 0,40-0,88) P=0,005



Анализ общей выживаемости (медиана наблюдений 30 месяцев)



OP = 0,66
p = 0,0008

94% | 1 год
89% | 2 года
81% | 3 года
69% | 66% | 50% | 95% ДИ 0,52-0,84

— Ptz + T + D: 113 событий; медиана не достигнута
— Pla + T + D: 154 событий; медиана 37,6 месяца

n в группе риска

| Продолжительность наблюдения (месяцы) | 0 | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 |
|---------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|
| P + T + D | 402 | 387 | 371 | 342 | 317 | 230 | 143 | 84 | 33 | 9 | 0 | 0 |
| Pla + T + D | 406 | 383 | 350 | 324 | 285 | 198 | 128 | 67 | 22 | 4 | 0 | 0 |

D - доцетаксел; T - трастузумаб; P- пертузумаб; Pla - плацебо

Swain S, et al. SABCs 2012

Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel

Josef Beverig, M.D., Ph.D., Javier Cortés, M.D., Sung-Bae Kim, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Roberto Hegg, M.D., Young-Hyuck Im, M.D., Laris Roman, M.D., José Luis Pedrini, M.D., Tadeusz Pankowski, M.D., Adam Knott, Ph.D., Emma Clark, M.Sc., Mark C. Benzures, M.D., Graham Ross, F.F.P.M., and Sandra M. Swain, M.D., for the CLONK/HERA Study Group*

| Критерии эффективности | Плацебо+ Трастузумаб+Доцетаксел (n=336) | Пертузумаб+Трастузумаб+Доцетаксел (n=343) |
|------------------------|---|---|
| Объективный ответ | 69,3% | 80,2% |
| Полный ответ | 4,2% | 5,5% |
| Частичный ответ | 65,2% | 74,6% |
| Стабилизация | 20,8% | 14,6% |
| Прогрессирование | 8,3% | 3,8% |

| Побочные эффекты 3-4 ст., % | Плацебо+ Трастузумаб+Доцетаксел (n=397) | Пертузумаб+Трастузумаб+Доцетаксел (n=407) |
|-----------------------------|---|---|
| Нейтропения | 45,8 | 48,9 |
| Фебрильная нейтропения | 7,6 | 13,8 |
| Диарея | 5,0 | 7,9 |
| Снижение ФВЛЖ | 2,8 | 1,2 |

Клинический случай №1
Большая, 59 лет.
Рак молочной железы cT4bN2M1 (печень). P0-/PP-, HER2 3+.




9 ц. мхт доцетакселом+24 введения трастузумаба+паллиативная мастэктомия

Полный регресс в печени, pCR в опухоли и подмышечных лимфоузлах.
Время до прогрессирования 3 года 6 мес. ECOG 0.

Клинический случай (продолжение)

Большая, 63 года.
Рак молочной железы cT4bN2M1 (печень). Полный регресс на фоне таргетной терапии Трастузумабом + Доцетаксел. Прогрессирование в печени.
P0-/PP-, HER2 3+.

- Время до прогрессирования 3,5 года.
- По данным КТ брюшной полости: множественные очаги в печени до 10-20 мм.
- Биохимические показатели в норме.
- Висцерального криза нет.
- ECOG 1.




2 линия анти-HER2 терапии метастатического РМЖ:

- T-DM1 (Трастузумаб + майтанзид DM1)
- Трастузумаб + цитостатик: доцетаксел; паклитаксел; паклитаксел + карбоплатин; винорельбин; капецитабин
- Трастузумаб + Лапатиниб
- Лапатиниб + цитостатик



Исследование EMILIA: T-DM1 против капецитабина (Cap) + лапатиниб (Lap)

HER2+ мРМЖ (n=980)

Предшествующее лечение таксанами и трастузумабом

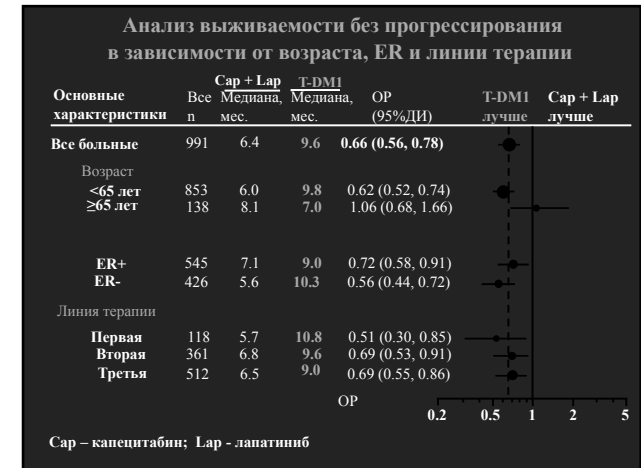
Прогрессирование в пределах 6 мес. после таксанов

T-DM1 3.6 мг/кг 1 раз в 3 нед. в/в

Лапатиниб 1250 мг/д р.о.

Капецитабин 1000 мг/м² р.о. 14 дней

Kimberly L. Blackwell, J Clin Oncol 30, 2012 (suppl)



Показатели эффективности и токсичности T-DM1 vs XL

| Показатель | T-DM1 | XL | P, ОР |
|-----------------------------|--------------------|------------------|-----------------|
| Медиана ВБП, мес. | 9,6 | 6,4 | 0,0001 0,65 |
| Медиана ОВ, мес. | 30,9 | 25,1 | 0,0006 0,682 |
| Объективный ответ (ОО), % | 43,6 | 30,8 | 0,002 |
| Продолжительность ОО, мес. | 12,6 (8,4-20,8) | 6,5 (5,5-7,2) | - |
| Редуцирование дозы, % | 16,3 | X 53,4 L 27,3 | - |
| Побочные эффекты 3-4 ст., % | 40,8 | 57,0 | - |

ESMO, 2012

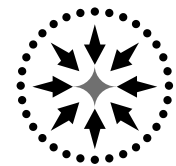
T-DM1 характеризуется благоприятным токсическим профилем

| | Cap + Lap (n=488) | | T-DM1 (n=490) | |
|------------------------|-------------------|---------|---------------|---------|
| | Все степени | 3-4 ст. | Все степени | 3-4 ст. |
| Диарея | 79,7 | 20,7 | 23,3 | 1,6 |
| Ладонно-подош. с-м | 58,0 | 16,4 | 1,2 | 0 |
| Рвота | 29,3 | 4,5 | 19,0 | 0,8 |
| Слабость | 27,9 | 3,5 | 35,1 | 2,4 |
| Тошнота | 44,7 | 2,5 | 39,2 | 0,8 |
| Мукозиты | 19,1 | 2,3 | 6,7 | 0,2 |
| Повышение АСТ | 9,4 | 0,8 | 22,4 | 4,3 |
| Повышение АЛТ | 8,8 | 1,4 | 16,9 | 2,9 |
| Нейтропения | 8,6 | 4,3 | 5,9 | 2,0 |
| Фебрильная нейтропения | 1,0 | 1,0 | 0 | 0 |
| Анемия | 8,0 | 1,6 | 10,4 | 2,7 |
| Тромбоцитопения | 2,5 | 0,2 | 28,0 | 12,8 |

Cap – капецитабин; Lap – лапатиниб

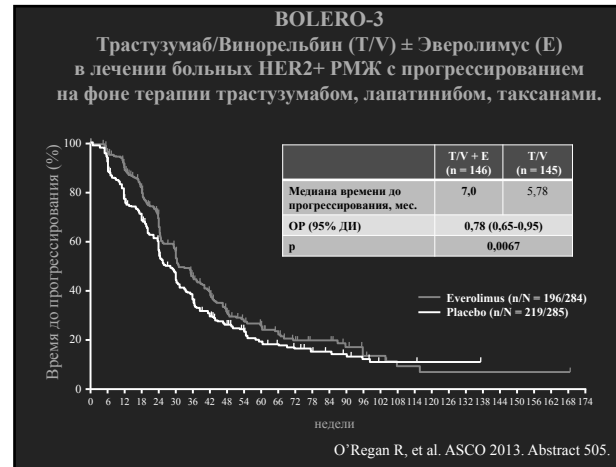
Эффективность продолжения терапии трастузумабом (Т) после прогрессирования HER2+РМЖ: общая выживаемость (ОВ)

| Исследование | Отчет выживаемости | ОВ, мес. | | |
|--------------------------------------|-----------------------|----------|-------|---------|
| | | с Т | без Т | p |
| Проспективные исследования: | | | | |
| Montemurro 2005, (n=111) | От начала терапии Т | 30,1 | 30,2 | - |
| | От прогрессирования | 21,0 | 18,7 | - |
| Antoine 2007, (n=87) | От начала терапии Т | 27,1 | 15,6 | 0,08 |
| | От прогрессирования | 15,5 | 11 | 0,02 |
| Bartsch 2007, (n=40) | От начала терапии Т | 24 | - | - |
| Von Minckwitz 2008, (n=156) | От начала 2-го режима | 25,5 | 20,4 | 0,26 |
| Blackwell 2010, (n=148) | От начала 2-го режима | 12,0 | 8,1 | 0,106 |
| Extra 2010, (n=107) | От начала терапии Т | - | 16,8 | <0,001 |
| | От прогрессирования | 21,3 | 4,6 | <0,0001 |
| Ретроспективные исследования: | | | | |
| Stemmler 2005, (n=23) | От рецидива | 62,4 | 38,5 | 0,01 |
| Montemurro 2006, (n=40) | От начала терапии Т | 30,1 | 30,2 | - |
| Jackisch 2007, (n=112) | От прогрессирования | 20,1 | 13,4 | 0,0014 |



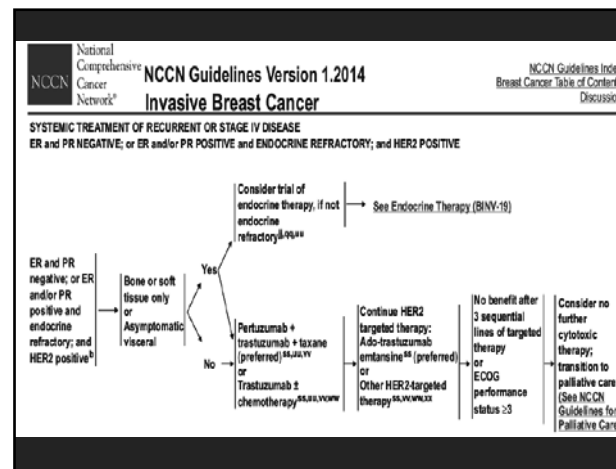
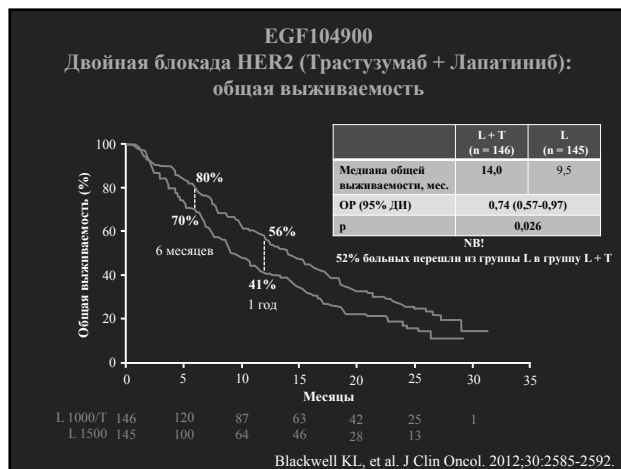
Исследования по кардиологической безопасности терапии трастузумабом после прогрессирования HER2+ РМЖ

| Исследование | n | Снижение ФВЛЖ n, % | Клинически значимые побочные эффекты n, % |
|-------------------------------------|-----|--------------------|---|
| Проспективные исследования | | | |
| Tripathy, 2004 | 93 | - | 2 (1,0) |
| Antoine, 2007 | 107 | 21 (19,6) | 1 (0,9) |
| Bartsch, 2007 | 40 | 0 | 0 |
| Bachelot, 2007 | 9 | - | 0 |
| Von Minckwitz, 2008 | 78 | 1 (1,3) | 4 (5,2) |
| Baselge, 2010 | 66 | 3 (4,5) | 0 |
| Blackwell, 2008 | 148 | 8 (5,4) | 2 (1,4) |
| Ретроспективные исследования | | | |
| Fountzilas, 2003 | 80 | 3 (3,8) | 1 (1,0) |
| Gelmon, 2004 | 65 | 1 (1,5) | 1 (1,5) |
| Bartsch, 2006 | 54 | 1 (1,9) | 0 |
| Adamo, 2007 | 70 | 7 (10,0) | 0 |
| Jackisch, 2007 | 112 | - | 7 (1,0) |



Клинические исследования комбинации трастузумаба и лапатиниба в лечении HER2+РМЖ

| Комбинация | Исследование | Фаза |
|---|-----------------------------|------|
| Трастузумаб +/- лапатиниб + паклитаксел | NCT00272987; EGF104383 | III |
| Трастузумаб и/или лапатиниб +доцетаксел + карбоплатин | NCT00769470; TRIO-TORI B-07 | II |
| Трастузумаб + лапатиниб +/- гормонотерапия | NCT00548184 | II |
| Трастузумаб + лапатиниб + карбоплатин + паклитаксел | NCT00367471; EGF103892 | I |
| Трастузумаб + лапатиниб | NCT00470704 | II |
| Любая химиотерапия + лапатиниб или трастузумаб или химиотерапия+лапатиниб+трастузумаб | NCT00429299; EGF106988 | IIb |
| Трастузумаб + лапатиниб против лапатиниба | NCT00320385; EGF104900 | III |
| Трастузумаб + лапатиниб +доцетаксел + карбоплатин | NCT00820872; NCTTG-N083E | II |
| FEC75 и паклитаксел +лапатиниб +/-Трастузумаб | NCT00524303 | II |
| Бевацизумаб + карбоплатин +/- трастузумаб | NCT010044172 | II |



Профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией у больных генетически ассоциированным раком молочной железы

презентация

О. В. Крохина

Профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией у больных генетически обусловленным раком молочной железы

О.В. Крохина, В.А. Соболевский, Л.Н. Любченко, Ю.А. Будик,

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

Отделение реконструктивной и пластической онкохирургии,
Лаборатория клинической онкогенетики

В 1994-1995гг. открыта определяющая роль мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 (от Breast Cancer Associated) в возникновении наследственных форм рака молочной железы/ рака яичников.

Позднее обнаружены связанные с наследственными формами рака молочной железы мутации в генах CHEK 2, TP 53, NBS1, ATM.

При этом роль мутаций в генах BRCA1/2 в формировании наследственных форм рака несоизмеримо больше, чем роль мутаций в других известных на сегодня генах.

Частота наследственного РМЖ составляет по различным оценкам от 5 до 15%. Вклад мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в общую заболеваемость РМЖ - менее 2% (Easton D., et al., 2009).

Вероятность развития рака молочной железы и рака яичников у женщин-носительниц мутаций генов BRCA-1 или BRCA-2 чрезвычайно высока.

Частота РМЖ и РЯ у носителей мутаций BRCA1 и BRCA2 по данным Breast Cancer Linkage Consortium, 2003г.-2008г.

По сравнению с пациентами из общей популяции рак контрлатеральной молочной железы значительно чаще развивается у носителей мутаций гена BRCA-1 – 64%, у носителей мутаций гена BRCA-2 – 56%.

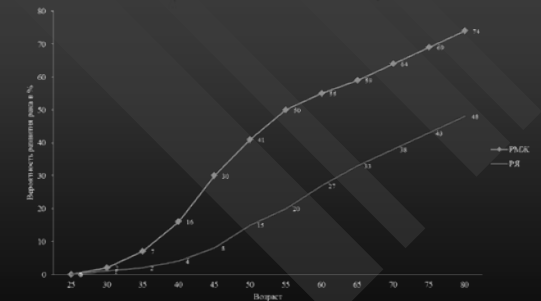
| Патология | У носителей мутаций | | В общей популяции |
|----------------------|---------------------|--------|-------------------|
| | BRCA1 | BRCA2 | |
| РМЖ | 80-85% | 80-95% | 2% |
| РЯ | 60% | 27% | 1% |
| Контрлатеральный РМЖ | 64% | 56% | 4,8% |
| Второй первичный РЯ | 18% | 8% | 1,8% |

Кумулятивный риск развития рака молочной железы у носительниц мутаций гена BRCA-1 по данным разных авторов колеблется от 75% до 90% в возрасте 80 лет и 70%-80% у носительниц мутаций BRCA-2.

По данным Antoniou A. et al, 2003, кумулятивный риск развития РМЖ к 70 годам равен 65% при наличии мутации BRCA-1 и 45% при мутации BRCA-2.

При этом в случае, если РМЖ диагностирован у кого-либо из семьи в возрасте ранее 35 лет, то кумулятивный риск достигает 87% в 70 лет у носительниц мутаций BRCA-1 и 55% при BRCA-2 мутации.

Вероятность развития РМЖ и РЯ у носителей мутаций BRCA1 (Antoniou A., et al., 2003)



С.М. Портной, 2011

О.В. Крохина

Профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией у больных генетически ассоциированным раком молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

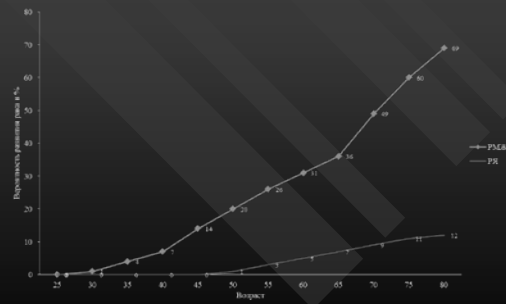
22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Вероятность развития РМЖ и РЯ у носителей мутаций BRCA2
(Antoniou A., et al., 2003)



С.М. Портной, 2011

Риск возникновения рака контрлатеральной молочной железы значительно выше для больных молодого возраста – носителей мутации генов BRCA.

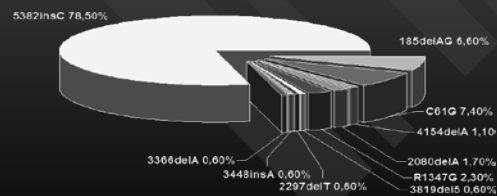
По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина, у 62,5% пациенток-носителей мутации генов BRCA, возраст которых на момент первого диагноза рака не превышал 41 года, возник рак контрлатеральной молочной железы, что достоверно выше, чем в группе без мутаций (29%) и также значительно выше, чем среди пациентов старше 41 года (25%) (Поспехова и соавт., 2010).

Анализ мутаций в генах BRCA1/BRCA2 необходимо выполнять следующим категориям больных:

- 1) больные РМЖ, имеющие как минимум 2 кровных родственников с диагнозом «рак молочной железы» или «рак яичников»
- 2) пациентки моложе 50 лет
- 3) больные двухсторонним раком молочной железы
- 4) больные раком молочной железы с triple-negative вариантом опухоли (РЭ-, РП-, Her-2/neu)
- 5) больные раком яичников

Рекомендация по проведению анализа мутаций в генах всем больным РМЖ обоснована, но не обязательна.

Спектр и частота мутаций BRCA1 при раке молочной железы
В Российской популяции около 80% случаев составляет мутация 5382insC.



Л.Н. Любченко, 2009

Лаборатория клинической онкогенетики



В клинике Мэйо, США, профилактические мастэктомии выполняются с 1960г. Hartmann L.C. et al., 1999, оценил эффективность двусторонней профилактической мастэктомии у женщин из семей, в которых наблюдался рак молочной железы.

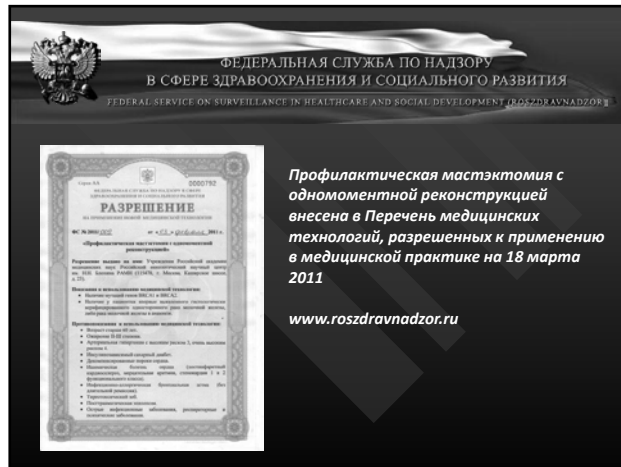
- 1960 – 1993: 639 здоровым женщинам с семейным анамнезом выполнена двусторонняя профилактическая мастэктомия. Медиана наблюдения за больными - 14 лет. Средний возраст больных – 42 года.
- Частота возникновения рака молочной железы после профилактической мастэктомии составила 1,1%. Снижение риска развития болезни – 91% -94%. Сравнение проводилось с сестрами больных раком молочной железы, которые не были подвергнуты профилактической мастэктомии.

О.В. Крохина
Профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией у больных генетически ассоциированным раком молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO





Профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией внесена в Перечень медицинских технологий, разрешенных к применению в медицинской практике на 18 марта 2011

www.roszdravnadzor.ru

Показания к выполнению профилактической мастэктомии с одномоментной реконструкцией в России

Наличие мутаций генов *BRCA1*, *BRCA2*, *TP 53* и наличие у пациентки впервые выявленного гистологически верифицированного одностороннего рака молочной железы либо рака молочной железы в анамнезе

Профилактическая мастэктомия. Показания к выполнению:

■ *В США:*

- 1). Рак молочной железы (односторонний)
- 2). Семейный анамнез
- 3). Носительство мутаций гена *BRCA-1* или *BRCA-2*.

Профилактическая мастэктомия. Показания к выполнению:

■ *В Европе:*

- 1). Рак молочной железы (односторонний)
- 2). желание пациентки избежать возникновения рака контрлатеральной молочной железы (страх, тревога)

Перед выполнением профилактической мастэктомии с одномоментной реконструкцией

- Консультация генетика
- Консультация хирурга-онколога
- Консультация психолога
- Подписание пациенткой добровольного информированного согласия

Профилактическая мастэктомия. Виды оперативных вмешательств:

- 1). *Nipple-sparing mastectomy* (с сохранением сосково-ареолярного комплекса) – *подкожная мастэктомия*. Удаляется вся ткань молочной железы. Сохраняется кожа, сосково-ареолярный комплекс, лимфоузлы.
- 2). *Skin-sparing mastectomy* – *кожесохраняющая мастэктомия*. Удаляется вся ткань молочной железы, сосково-ареолярный комплекс. Частично сохраняется кожа, лимфоузлы не удаляются.

О.В. Крохина

Профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией у больных генетически ассоциированным раком молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

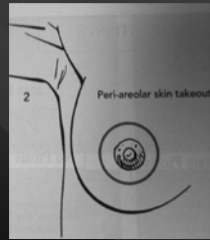
22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



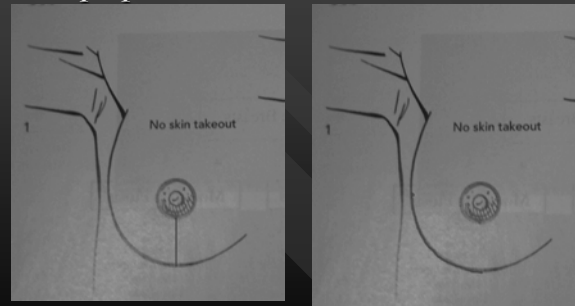
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Профилактическая мастэктомия



Skin-sparing mastectomy – кожносохранная мастэктомия.

Варианты доступов при профилактической мастэктомии



Nipple-sparing mastectomy – подкожная мастэктомия.

Всего в отделении реконструктивной и пластической онкохирургии выполнено 40 профилактических контралатеральных мастэктомий

- Средний возраст на момент операции - 36,5 лет

- 26 женщин имели мутации *BRCAl*
- у 10 пациенток имелась мутация *BRCAl2*
- у 4-х обнаружена мутация *TP53*

Чаще всего выполнялись реконструкции имплантом либо экспандер-эндотезом Беккера в комбинации с торакодорзальным лоскутом (50%), а также экспандером/имплантом (32,5%). Реже выполнялась реконструкция TRAM- лоскутом (17,5%)

Распределение больных по рецепторному статусу

- *Triple-negative* – подтип - в 50% случаев
- Гормонально- зависимые опухоли – 42,5%
- Her-2/neu – гиперэкспрессия у 15% больных -
- 7,5% - ER-, PR-, Her-2/neu+
- 7,5% - ER+, PR+, Her-2/neu+

Гистологические находки в ткани профилактически удаленной молочной железы:

- Рак обнаружен у 4 больных (10%):
 - 1). - протоковый рак in situ с микроинвазией до 0,1см в подсосковой зоне
 - 2). - внутритротоковый рак in situ III степени злокачественности
 - 3). - инфильтративный тубулярный рак 0,5см в диаметре I степени злокачественности
 - 4). - инфильтративный протоковый рак диаметром 1 см II степени злокачественности
- атипичная протоковая гиперплазия – 2 (5%)
- радиальный рубец – 3 (7,5%)
- фиброаденома – 10 (25%)
- микрокальцинаты – 4 (10%)
- фиброзно-кистозная болезнь пролиферативная – 15 (37,5%)
- фиброзно-кистозная болезнь непролиферативная – 8 (20%)

Пациентка Б., 24 лет,

Диагноз: Рак правой молочной железы. Состояние после не радикальной операции по месту жительства. Продолженный рост опухоли. Метастазы в подмышечных лимфоузлах справа. Состояние после химиотерапии. Носитель мутации *BRCAl-1 5382insC*. Проведена предоперационная химиотерапия цисплатином, доксорубицином, паклитакселом в еженедельном режиме (8 недель). Выполнена радикальная мастэктомия справа с сохранением грудных мышц, профилактическая мастэктомия слева с одномоментной реконструкцией расщепленным TRAM-лоскутом



До операции



1,5 месяца после операции

О.В. Крохина

Профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией у больных генетически ассоциированным раком молочной железы

232

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Пациентка Б., 24 лет,
Диагноз: Рак правой молочной железы. Состояние после нерадикальной операции по месту жительства. Продолженный рост опухоли. Метастазы в подмышечных лимфоузлах справа. Состояние после химиотерапии. Носитель мутации BRCA1 5382insC
 Выполнена радикальная мастэктомия справа с сохранением грудных мышц, профилактическая мастэктомия слева с одномоментной реконструкцией имплантатами и торакодорзальными лоскутами

До операции 1,5 месяца после операции

Пациентка Б., 24 лет,
Диагноз: Рак правой молочной железы. Состояние после нерадикальной операции по месту жительства. Продолженный рост опухоли. Метастазы в подмышечных лимфоузлах справа. Состояние после химиотерапии. Носитель мутации BRCA1 5382insC.
 Выполнена радикальная мастэктомия справа с сохранением грудных мышц, профилактическая мастэктомия слева с одномоментной реконструкцией имплантатами и торакодорзальными лоскутами

До операции 1,5 месяца после операции

Пациентка Е. 26 лет
Диагноз: Рак левой молочной железы. Состояние после нерадикальной операции по месту жительства. Носитель мутации BRCA1 5382insC
 Выполнена радикальная мастэктомия слева с сохранением грудных мышц, профилактическая мастэктомия справа с одномоментной реконструкцией имплантатами и торакодорзальными лоскутами

До операции 1 месяц после операции

Пациентка Е. 26 лет
Диагноз: Рак левой молочной железы. Состояние после нерадикальной операции по месту жительства. Носитель мутации BRCA1 5382insC
 Выполнена радикальная мастэктомия слева с сохранением грудных мышц, профилактическая мастэктомия справа с одномоментной реконструкцией имплантатами и торакодорзальными лоскутами

До операции после операции

Пациентка Е. 26 лет
Диагноз: Рак левой молочной железы. Состояние после нерадикальной операции по месту жительства. Носитель мутации BRCA1 5382insC
 Состояние после радикальной мастэктомии слева с сохранением грудных мышц, профилактической мастэктомии справа с одномоментной реконструкцией имплантатами и торакодорзальными лоскутами. Беременность 34 нед.

Перед операцией После операции

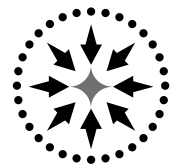
О.В. Крохина

Профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией у больных генетически ассоциированным раком молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
 ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Влияет ли профилактическая контрлатеральная мастэктомия на выживаемость больных РМЖ?

C.T. Brekelmans et al, 2005, не обнаружил зависимости выживаемости от контрлатеральной профилактической мастэктомии у больных односторонним BRCA-ассоциированным РМЖ.

J.C. Boughey et al, 2010

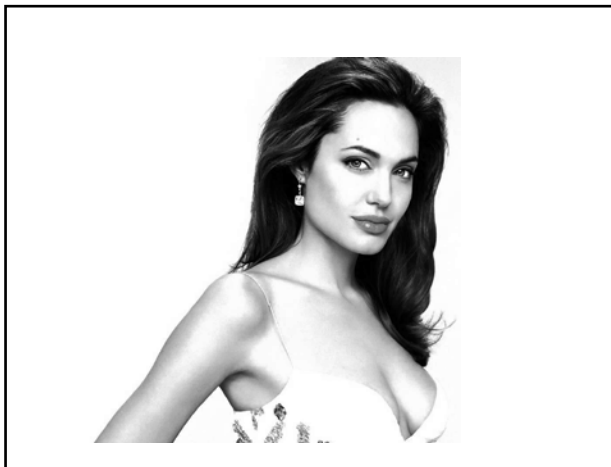
1 385 больных РМЖ I-II ст. и семейной историей - РМЭ+ КРМЭ

vs II 385 больных РМЖ - односторонняя РМЭ

Медиана наблюдения - 17,3 лет.

Рак молочной железы развился – у 2 –х (0,5%) пациенток из I группы, у 31 (8,1%) больной из II группы.

Общая 10-летняя выживаемость – 83% (I гр.) vs 74% (II гр.) (p=0,001).



Заключение

- Выявление мутаций генов BRCA1 и BRCA2 позволяет проводить целенаправленные варианты лечения и профилактики РМЖ.
- У носителей мутаций хирургическое лечение РМЖ может быть направлено на решение одной или двух целей. Цель № 1 – лечение имеющейся болезни. Цель № 2 – профилактика развития следующих опухолей.
- Больным РМЖ -носителям мутаций генов BRCA1 и BRCA2 оправдано предложение профилактической мастэктомии.
- Выполнение профилактической мастэктомии снижает риск развития рака молочной железы на 94-97%.
- При выявлении мутации у родственников больной РМЖ следует рекомендовать носителям мутации наблюдение у онколога, ежегодное УЗИ/маммографию, МРТ в качестве наиболее значимых инструментальных методов раннего выявления опухолей молочных желез.

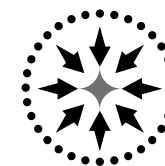
О.В. Крохина

Профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией у больных генетически ассоциированным раком молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Современные возможности терапии метастатического рака молочной железы с тройным негативным фенотипом

презентация

Л . Г . Ж у к о в а

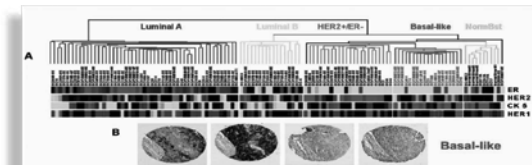
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ ФЕНОТИПОМ

Л.Г. Жукова
ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» РАМН
23 января 2014 г.

Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом – это...

- Молекулярно-генетическая характеристика особой подгруппы рака молочной железы
- Клиническая характеристика подгруппы больных, которым не может быть назначена эндокринотерапия или антиHER-терапия

Молекулярно-генетические характеристики ТН рака молочной железы



- Низкий уровень или отсутствие экспрессии PЭ, РП, HER-2
- Гиперэкспрессия «базальных» маркеров:
 - цитokerатины CK 5/6, CK 14, CK 17
 - виментин
 - EGFR
 - c-kit
 - ...

Трижды негативный ≠ базалоидный ≠ рак с BRCA1 мутациями

- среди базально-подобного рака до 15-45% являются PЭ/РП* и до 14% – HER-2*
- 16-44% ТН опухолей не имеют экспрессии ни одного базального маркера
- 71-91% ТН опухолей имеют экспрессию хотя бы одного базального маркера и только 44% - экспрессию всех базальных маркеров (цитокератины, EGFR, c-kit, виментин)
- 90% наследственного (с герминальными мутациями BRCA1) рака молочной железы имеют ТН фенотип
- при спорадических мутациях BRCA1 не более 40% больных имеют ТН фенотип



C.Oakman L.Carey

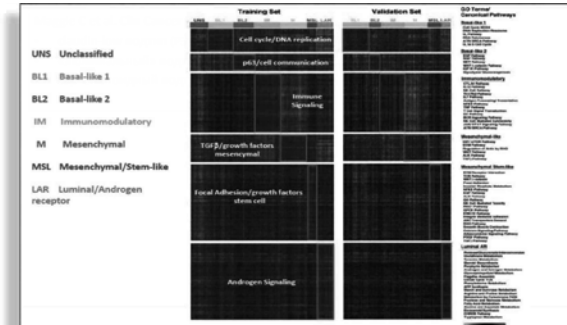
ТН РМЖ – гетерогенное заболевание Морфологические подтипы

- инфильтративный протоковый рак (Gr.2-3)
- инфильтративный дольковый (Gr.2-3)
- метапластический (Gr.2-3)
- мезоэпителиальная карцинома
- с нейроэндокринной дифференцировкой (Gr.2-3)

- апокринный
- медулярный
- аденокистозный
- метапластический (Gr.1)
- адено-плоскоклеточный (Gr.1)
- фиброматозный

Благоприятный прогноз

Молекулярная гетерогенность ТН РМЖ



Lehmann B. et al. J Clin Invest. 2011
J. Pietersen et al. SABCS 2012

Л.Г. Жукова

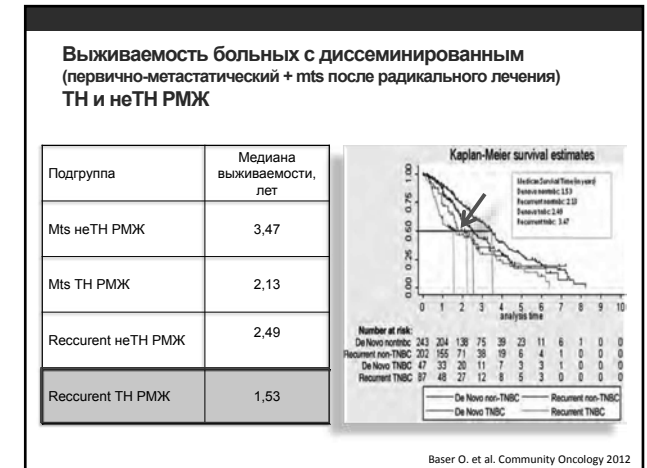
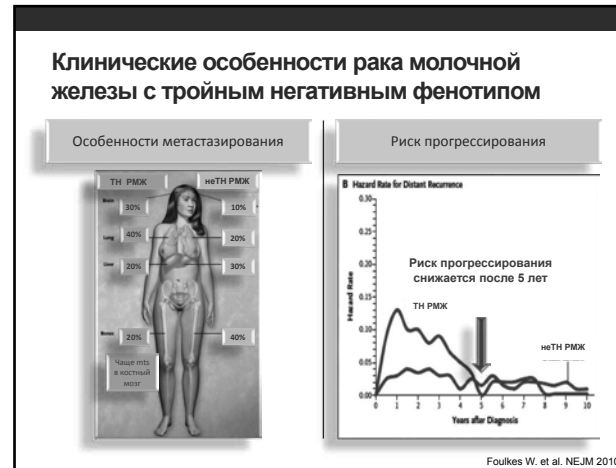
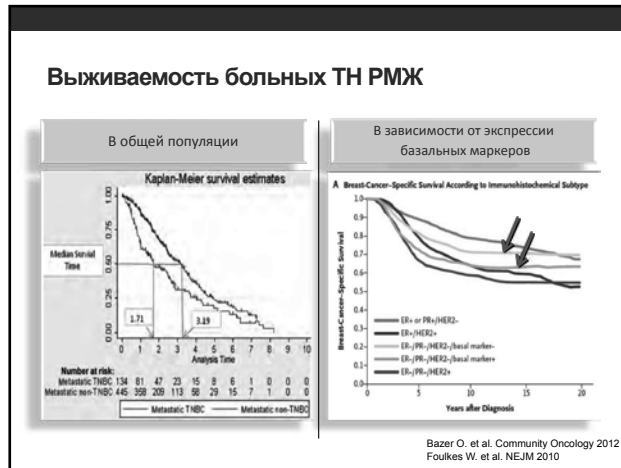
Современные возможности терапии метастатического рака молочной железы с тройным негативным фенотипом

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

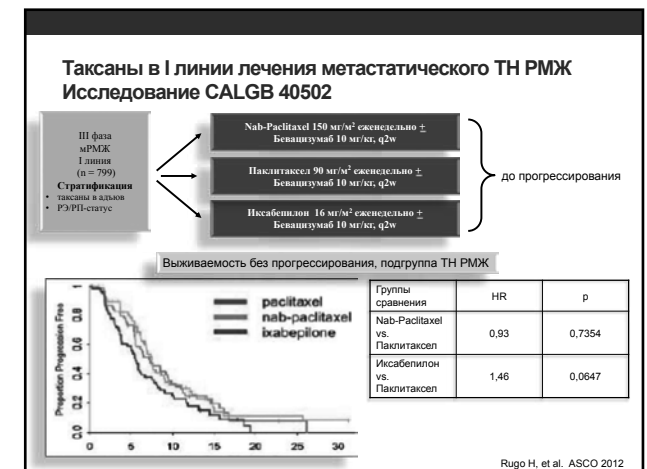
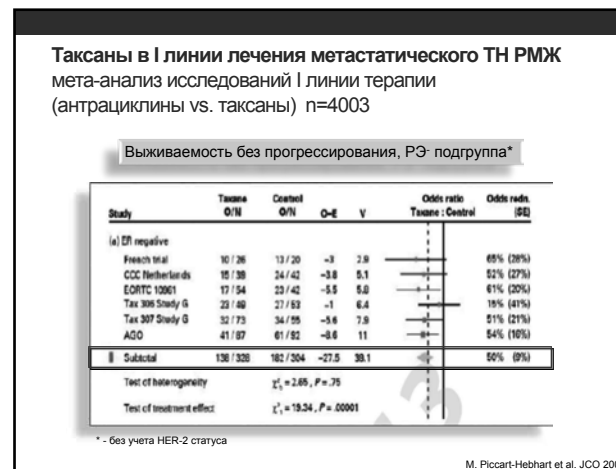


ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ



Проблемы при выборе тактики лечения

- Химиотерапия – единственный вариант системной терапии
- Ограниченное число рандомизированных исследований со зрелыми результатами
- Нет доказательных данных о предсказательном значении тех или иных молекулярно-генетических характеристик опухоли с ТН фенотипом



Л.Г. Жукова

Современные возможности терапии метастатического рака молочной железы с тройным негативным фенотипом

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Доцетаксел + Цисплатин vs. Доцетаксел + Капецитабин в I линии лечения ТН мРМЖ

II фаза ТН мРМЖ I линия (n = 53)

- Доцетаксел 75 мг/м² + Цисплатин 75 мг/м² каждые 3 недели, не менее 6 циклов
- Доцетаксел 75 мг/м² + Капецитабин 1 г/м² в сутки, дни 1-14 каждые 3 недели, не менее 6 циклов

Первичные цели:
• общая эффективность

Вторичные цели:
• выживаемость без прогрессирования
• общая выживаемость
• безопасность

| Результаты | Доцетаксел + Цисплатин n=27 | Доцетаксел + Капецитабин n=26 |
|---|-----------------------------|-------------------------------|
| Общий эффект (ПР + ЧР) | 63% | 15,4% |
| Контроль над болезнью (ПР + ЧР + СТ>6мес) | 81,5% | 61,6% |
| Медиана времени до прогрессирования | 10,9 мес | 4,8 мес |
| | HR – 0,29 (p<0,001) | |
| Медиана общей выживаемости | 32,8 мес | 21,5 мес |
| | HR – 0,41 (p<0,027) | |

Fan Y, et al. An Oncol. 2013

Последующие линии лечения метастатического ТН РМЖ

III фаза мРМЖ
• < 3 линий терапии (< 2 по поводу мРМЖ)
• Предшествующая терапия должна включать:
• антрациклины
• таксанов (n = 1102)

- Эрибулин 1,4 мг/м² в/в, дни 1 и 8, каждые 3 недели
- Капецитабин 2500 мг/м² в сутки, дни 1-14 каждые 3 недели

Первичные цели:
• общая выживаемость без прогрессирования

Вторичные цели:
• качество жизни
• непосредственная эффективность
• длительность эффекта
• 1-, 2-, 3-летняя выживаемость
• безопасность
• фармакокинетика Эрибулина

Общая выживаемость, подгруппа ТН РМЖ

| Подгруппа | Эрибулин | Капецитабин | HR |
|-----------|----------|-------------|----------------|
| HER-2 | 15,9 мес | 13,5 мес | 0,84 p=0,03 |
| P3 | 14,4 мес | 10,5 мес | 0,78 p=0,02 |
| HER-2, P3 | 14,4 мес | 9,4 мес | 0,7 p=0,01 |

Kaufman P, et al. JCO 2013

Химиотерапия метастатического ТН РМЖ

- Использование таксанов, капецитабина позволяет добиться:
 - объективного ответа у 18-26% больных
 - медианы времени до прогрессирования 2,8-6,1 мес
 - медианы общей выживаемости 8,6-12,6 мес
- Введение платиновых производных позволяет добиться:
 - объективного ответа у 30-62% больных
 - медианы времени до прогрессирования 3,6-13 мес
 - медианы общей выживаемости 7,7-16 мес
- II и последующие линии:
 - монотерапия
 - эффективность/спектр токсичности/предпочтения пациентки
 - эрибулин – вариант выбора?

Таргетные препараты в лечении метастатического рака молочной железы с тройным негативным фенотипом

Таргетные препараты в лечении ТН РМЖ

| Исследование, фаза, линия | Общий эффект, % | ВДП, мес | ОВ, мес |
|--|-----------------|----------|---------|
| USOR 04-070, II фаза, I-II линии | | | |
| Иринотекан + карбоплатин + цетуксимаб (n=42) | 49 | 4,7 | 15,5 |
| Иринотекан + карбоплатин (n=36) | 30 | 5,1 | 12,3 |
| TBCRC 001, II фаза, I-III линии | | | |
| Карбоплатин + цетуксимаб (n=71) | 17 | 2 | 12 |
| Цетуксимаб (n=31) | 6 | | |
| EGF 30001, III фаза, I линия | | | |
| Паклитаксел + лапатиниб (n=71) | | 4,6 | |
| Паклитаксел (n=60) | | 4,8 | |
| SOLT-0701, II фаза, I-II линии | | | |
| Капецитабин + сорафениб (n=20) | | 4,3 | 17,5 |
| Капецитабин (n=33) | | 2,5 | 16,1 |
| Curgliano, II фаза, II и более линии | | | |
| Сунитиниб (n=113) | 9 | 1,7 | 9,4 |
| Стандартная химиотерапия (n=104) | 12 | 2,5 | 10,5 |

Эффективность Бевацизумаба в подгруппе ТН рака молочной железы (I линия)

| Исследование | Режим | ЧР+ПР | DFS, HR |
|---------------------------|--|-------|---------|
| ECOG 2100 | Паклитаксел, еженедельно ± Бевацизумаб | 37%* | 0,53* |
| AVADO | Доцетаксел ± Бевацизумаб | 64%* | 0,68* |
| RIBON-1 | Химиотерапия ± Бевацизумаб | 35%* | 0,72* |
| В то же время | | | OS, HR |
| Метаанализ 3 исследований | | | 0,96 |

* - различия статистически достоверны

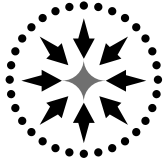
Бевацизумаб в комбинации с таксанами – вариант выбора в случае, когда основной целью является достижение непосредственного эффекта

1. O'Shaughnessy, et al. SABCS 2009
2. Glaspy, et al. EBCC 2010; 3. Smith, et al. Ann Oncol 2010

Л.Г. Жукова
Современные возможности терапии метастатического рака молочной железы с тройным негативным фенотипом

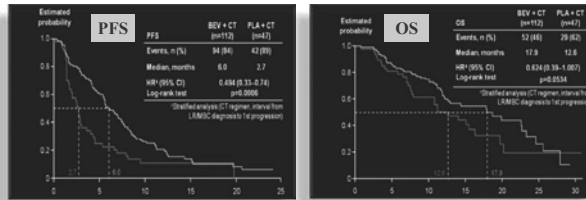
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



Эффективность Бевацизумаба во II линии терапии анализ подгруппы ТН РМЖ (исследование RIBBON-2)

| Цели | х/т + Бевацизумаб (n = 112) | х/т + плацебо (n = 47) | P |
|--|-----------------------------|------------------------|--------|
| Непосредственная эффективность, % | 41 | 18 | 0,0078 |
| 1-годичная выживаемость, % | 63 | 50 | |
| Медиана времени до прогрессирования, мес | 6,0 | 2,7 | 0,0006 |
| Медиана общей выживаемости, мес | 17,9 | 12,6 | 0,0534 |



PARP-ингибиторы в терапии ТН РМЖ

- PARP** - поли(аденозин дифосфат рибоза)полимеразы – ферменты, отвечающие за репарацию одноцепочечных разрывов ДНК
- гиперэкспрессия PARP коррелирует с P53/PT1 статусом опухоли
- PARP1 активированы в большинстве случаев ТН РМЖ
- Инипариб (+ карбоплатин + гемцитабин) в I-III линии ТН мРМЖ:
 - ПР+ЧР – 34%
 - время до прогрессирования – 5,1 мес; общая выживаемость – 11,8 мес
- Велипариб (+ карбоплатин) в неoadъювантном режиме
 - рCR – 52%
- BRCA** – ген, отвечающий за синтез ферментов, репарирующих двухцепочечные разрывы ДНК
- Наиболее многообещающие результаты были получены у больных с мутацией или слабым функционированием гена BRCA
- Олапариб при BRCA* мРМЖ:
 - ПР+ЧР – 42%
 - время до прогрессирования – 5,7 мес
- Велипариб при BRCA* мРМЖ:
 - ПР+ЧР – 70%
- Велипариб (+ темозоломид) в III* линии при BRCA* мРМЖ:
 - ПР+ЧР – 38%
 - время до прогрессирования – 5,5 мес

- Точность в постановке диагноза ТН рака молочной железы и определение его морфологического подтипа – большая ответственность, которая ложится на морфолога
- Трижды негативный рак молочной железы – гетерогенное заболевание
 - высокая частота ответа на химиотерапию
 - агрессивное течение в общей популяции
- I линия лечения
 - наиболее предпочтительными являются таксан-содержащие режимы, в т.ч. и платино-содержащие
 - Бевацизумаб + еженедельный паклитаксел?
- II и последующие линии
 - ???
 - Эрибулин?
 - Бевацизумаб + химиотерапия??
 - другие цитостатики???
- Имеется острая потребность в выделении прогностических факторов и выявлении потенциальных мишеней для таргетной терапии

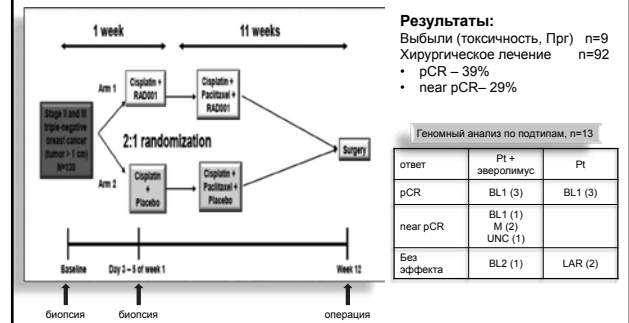
Молекулярно-генетическая гетерогенность ТН РМЖ – есть ли конкретные мишени?

- Базально-подобные подтипы I и II
 - препараты, повреждающие ДНК и/или нарушающие ее репарацию
 - ингибиторы EGFR, FGFR...
- Иммуномодулирующий подтип
 - ???
- Мезенхимальный и стволово-подобный подтипы
 - ингибиторы PI3K/mTOR пути
- Люминальный подтип (PA*)
 - антиандрогены

Значение препаратов, нарушающих репарацию ДНК (платиновых производных) в лечении ТН РМЖ Теоретические предпосылки, перспективы

- Эффективность платиновых производных при BRCA* ТН РМЖ:
 - частота рCR 56-70% (результаты исследований PrECOG 0105 и GeparSixto)
- Частота встречаемости BRCA мутаций среди ТН РМЖ:
 - в общей популяции – 8,5%
 - в возрасте до 35 лет – 28%
 - при отягощенной наследственности – 42%
- Тестирование опухоли ТН РМЖ на наличие дефицита способности к гомологичной рекомбинации генетического материала (Myriad Genetic) позволяет выделить BRCA-подобную подгруппу больных с ТН РМЖ, высоко чувствительных к платиновым производным

Рандомизированное исследование II фазы Цисплатин + паклитаксел ± эверолимус



Л.Г. Жукова

Современные возможности терапии метастатического рака молочной железы с тройным негативным фенотипом

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

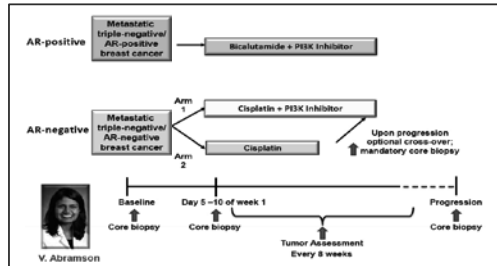


ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

Исследования II фазы при LAR подтипе ТН РМЖ

Исследование TBCRC 011 (n=51), Gucaip et al. ASCO 2012

- Bicalutamide в монотерапии
- контроль над болезнью – 21%



- HER-2⁺ рак молочной железы
 - от выявления прогностической значимости до первых успехов прошло 11 лет
- Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом
 - почти 10 лет разговоров, статей, докладов...

А настоящие исследования только начинаются!

Л.Г. Жукова

Современные возможности терапии метастатического рака молочной железы с тройным негативным фенотипом

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Роль лучевой терапии при местнораспространенном раке молочной железы

презентация

Т.П. Чуприк - Малиновская

Чуприк-Малиновская Т.П.

Роль лучевой терапии при местно-распространенном раке молочной железы

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой»
Управления делами Президента РФ, Москва
2014г.

Местно-распространенный рак молочной железы (IIIa, IIIb, IIIc)

- Распространение опухоли на кожу
- Отек, гиперемия кожи
- Распространение на грудную стенку
- Метастазы в ипсилатеральные над-подключичные, аксиллярные лимфатические узлы, спаянные между собой или фиксированные к другим структурам
- Доля местно-распространенного РМЖ – 40-50%

Молекулярно-прогностические факторы при местно-распространенном РМЖ

| Признаки (%) | Локализованный РМЖ | Местно-распространенный РМЖ |
|--|--------------------|-----------------------------|
| Благоприятные морфологические формы (слизистый, папиллярный, тубулярный рак) | 11 | 2 |
| Анеуплоидные опухоли | 62 | 85 |

Портной С.М. 1997

Результаты лечения

- Хирургическое лечение больных МР РМЖ обеспечивает пятилетнюю выживаемость у 27-30%
- Комплексное лечение (предоперационная ХТ+операция+ ЛТ) позволяет достичь 40-80% пятилетней выживаемости.

Алгоритм лечебных мероприятий при местно-распространенном РМЖ



Лучевая терапия

Предоперационная

- Цель: направлена на уничтожение жизнеспособных клеток в опухоли, уменьшение объема опухоли

Послеоперационная

- Цель: повышение абластичности операции (при обнаружении метастазов в лимфоузлах, признаках прорастания в клетчатку, мышцы)

Т.П. Чуприк-Малиновская

Роль лучевой терапии при местнораспространенном раке молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Предоперационная лучевая терапия

два варианта фракционирования:

- дробно - протяженный метод: облучение молочной железы и путей лимфооттока СОД 40-50 Гр
- метод крупных фракций:
в течении 5 суток к молочной железе подводится доза 25 Гр, операция в течении 48 часов
- При неоперабельных опухолях возможно облучение до 60 Гр и выше, что позволяет достичь высокой пятилетней общей (69-85%) и безрецидивной (47-57%) выживаемости

[Огнерубов Н.Т. 1993, Мусабаева Р. 2003, Семиглазов В.Ф. 1997].

Послеоперационная лучевая терапия

- проводится на зоны лимфатического оттока (парастернальные, подмышечные, над-подключичные), послеоперационный рубец
- Послеоперационное облучение проводится в дробно протяженном режиме. Суммарная доза 44-50Гр

Неoadъювантная ЛТ при первично неоперабельной опухоли

- Выбор объема мишени, суммарных доз (45-50Гр, в самостоятельном варианте -70Гр, на регионарные лимфоузлы – 50-60Гр)
- Равномерность облучения
- Адекватность кожной дозы (при вовлечении в опухолевый процесс кожи и подкожных тканей). Использование болюса для создания гомогенного облучения молочной железы;
- Минимальное воздействие дозы облучения на легкое, сердце;
- Адекватное облучение парастернальных лимфатических узлов.

Результаты неoadъювантной терапии при первично неоперабельной опухоли

- Результаты лечения 1395 больных с неоперабельным раком молочной железы (срок наблюдения — 5 лет).
- Показатели 5-летней продолжительности жизни:
химиолучевое лечение + мастэктомия - 71 %,
лучевая терапия + мастэктомия - 49%
химиотерапия + мастэктомия - 57%.
- Увеличение дозы в предоперационном периоде до 65—70 Гр (при опухолях Т4) сопровождалось показателями 5-летней общей и безрецидивной продолжительности жизни больных , соответственно, 51±4%— 37 ± 2,8 % .

В. П. Летягин с соавт

Результаты лечения в зависимости от предоперационного воздействия

Оценены результаты 7842 больных МР РМЖ. Проведены следующие режимы лечения:

- ХТ + операция (907)
- ЛТ + операция (1673)
- ХТ+ЛТ+операция – (421)
- Контрольная группа (4841) не получали предоперационного лечения.

Выводы:

Химиотерапия улучшает отдаленные результаты при N2
Лучевая терапия улучшает результаты при Т4

Сдвижков А.М., Петрова Г.В.

ЛТ+гипертермия

- 165 больным местно-распространенным РМЖ проведена ЛТ±ХТ± гипертермия (СОД 60 Гр на всю молочную железу, локально на остаточные узлы в подмышечной зоне и в молочной железе 60—74 Гр, срок наблюдения — 8 лет),
- Терморadio-химиотерапия (ТРХ) увеличивает частоту полной регрессии опухоли до 35 % против 0 % при лучевом или химиолучевом лечении (p = 0,01);
- ТРХ повышает операбельность больных, что приводит к улучшению отдаленных результатов: (8-летнее наблюдение)
- общая и безрецидивная выживаемость
- в группе больных после химиолучевого лечения — 24% и 22%,
- после терморadio-химиотерапии — 43% и 41 %,
- после терморadio-химиотерапии и операции — 66% и 65%).

Ткачев С.И. с соавт.

243

Т.П. Чуприк-Малиновская
**Роль лучевой терапии
при местнораспространенном
раке молочной железы**

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Результаты комбинированного лечения

- Оценены результаты 142 больных МР РМЖ. Проведены режимы лечения:
- ЛТ, ХТ+ЛТ, ХТ, ТРТ+ХТ.
- Операция выполнена у 64 больных:
- 50,7% при ТРТ±ХТ
- 40% больных из группы ЛТ±ХТ.
- Самые высокие показатели общей 8-летней выживаемости (65,8%) отмечены в группе комбинированного лечения с неoadьювантным применением ТРТ+ХТ.

| Группы больных | Медиана выживаемости (мес) | Процент выживших | |
|-------------------|----------------------------|------------------|-------|
| | | 5 лет | 8 лет |
| Комб. лечение* | 79.7 | 59.6 | 47.5 |
| Консерв. лечение* | 44.6 | 43.7 | 27 |
| Общая группа | 61 | 50.7 | 36.5 |

* (p < 0,05)
Ткачев С.И., с соавт.
(РОНЦ им. Н.Н. Блохина)

Результаты 15-летнего наблюдения 336 больных МР РМЖ

- Методика лечения- 2 группы:
ХТ+операция+ЛТ+ГТ
ХТ+ЛТ+операция+ ГТ
- Выводы:
- Индукционная химиотерапия эффективна у 50% больных в 1 группе
- ХТ+ЛТ- эффект -49.5% - во 2 группе
- Безрецидивный период при полном эффекте одинаков в обеих группах (3года-79-75%, 5лет – 38-39%, 10 лет -26-25%)

Возный Э.К. Добровольская Н.Ю. 2002

Послеоперационная лучевая терапия

- Мета-анализ 40 клинических испытаний (данные о 20 000 пациентах с периодом наблюдения 20 лет) показал :
- проведение лучевой терапии после мастэктомии приводит к сокращению частоты местно-регионарных рецидивов на 66% (с 27% до 9%, абс. отличие 18%).
- общая выживаемость через 20 лет достоверно не зависела от проведенной послеоперационной лучевой терапии - 37.1% против 36.3% в контрольной группе, (P>0.1).
- выявлено увеличение ежегодной смертности от других причин, главным образом, от сердечно-сосудистых заболеваний на 25% при уменьшении показателей ежегодной смертности от РМЖ на 13%

Послеоперационная лучевая терапия

- При подгрупповом анализе определяется небольшой (2-3%), но достоверный абсолютный выигрыш 10-летней и 20-летней выживаемости в двух группах:
- среди пациентов моложе 50 лет с метастазами в лимфатических узлах
- без регионарных метастазов, но с высоким риском местного рецидива (Т3-4).

Роль послеоперационной ЛТ

- Включение в лечебный комплекс послеоперационной лучевой терапии увеличивает безрецидивную и общую выживаемость больных местнораспространенным РМЖ.
- У больных в пременопаузальном периоде добавление к ХТ (CMF) ЛТ достоверно увеличивает общую продолжительность жизни с 45 % до 54%, при снижении частоты местных рецидивов с 32% до 9% (p<0,001).
- У женщин в постменопаузальном периоде добавление ЛТ к гормонотерапии тамоксифеном увеличивает общую продолжительность жизни с 36% до 45% (p<0,03), уменьшает частоту местных рецидивов с 35% до 8% (p < 0,001).

Danish Breast Cancer Group 82b, с (Overgaard, 1999)

Показания к ЛТ после мастэктомии

- Т3-4 с 4 и более метастазами в лимфоузлах, либо вовлечение краев п/о раны (менее 1мм от границы разреза)
- Т2 с факторами риска (1-3 метастаза в лимфоузлах, инвазия в сосуды, G3)
- Объем облучения- грудная стенка +-лимфоузлы подмышечной и надключичной зон

Т.П. Чуприк-Малиновская

Роль лучевой терапии при местнораспространенном раке молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Перспективы метода

- Методически правильно спланированное и проведенное послеоперационное облучение грудной стенки и регионарных зон сокращает вероятность появления местных рецидивов на 50-66%.
- Применение новых технологий лучевой терапии обеспечит определенное улучшение общей выживаемости не только у пациенток высокого риска моложе 50-ти лет, но и в более старших возрастных группах.

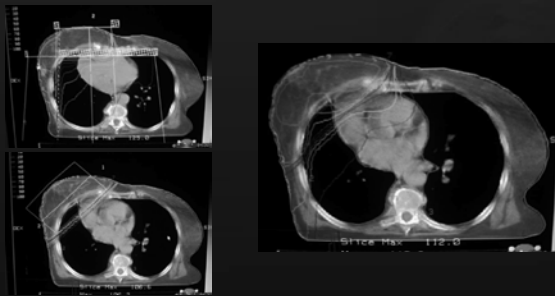
Методика лучевой терапии

- Предпочтительно использование линейных ускорителей
- Обязательное использование КТ-планирования, МЛК для формирования фигурных полей
- Сочетание различных видов и энергии тормозного и электронного излучений
- Использование единого изоцентра
- Использование режимов фракционирования

Облучение регионарных зон лимфооттока после мастэктомии

- проведение ЛТ на зоны регионарного метастазирования показано при поражении 4-х и более лимфатических узлов
- при поражении 1-3 лимфатических узлов тактика определяется индивидуально (при наличии неблагоприятных признаков)
- целесообразно проводить ЛТ при N0 при условии адекватно выполненной лимфаденэктомии до II уровня (исследование не менее 10 удалённых л/узлов)

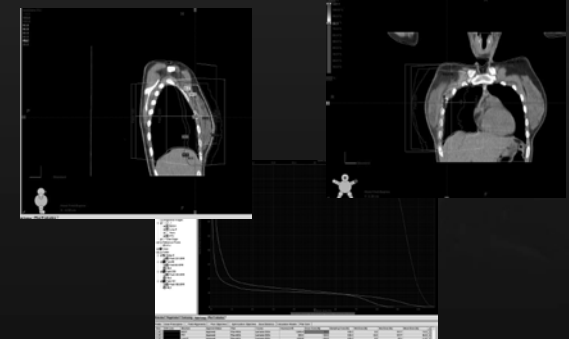
МЕТОДИКА ОБЛУЧЕНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



ИММОБИЛИЗАЦИЯ БОЛЬНОЙ В ПРОЦЕССЕ ОБЛУЧЕНИЯ



Конформная ЛТ молочной железы



Т.П. Чуприк-Малиновская

**Роль лучевой терапии
при местнораспространенном
раке молочной железы**

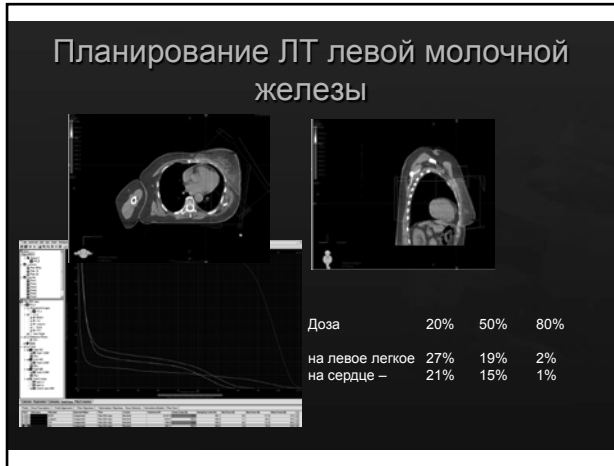
**РАК
МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

22-24 января 2014, Москва

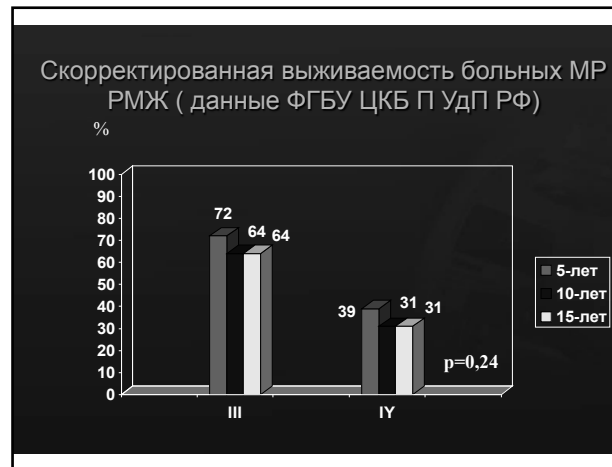
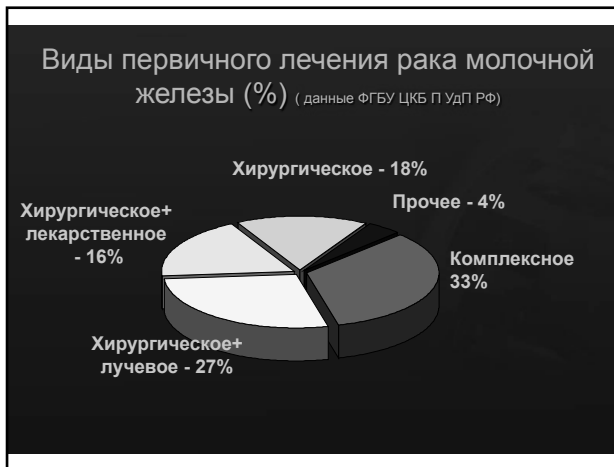
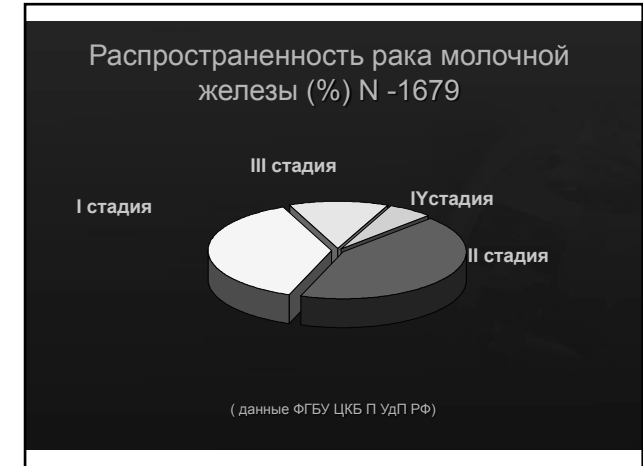
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ



- ### ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ
- Лучевой пневмонит -1% (анализ 1624 б-х)
 - при облучении надключичных полей - 3%
 - при сочетании с ХТ - 8.8%
 - при последовательном применении -1.3%
 - Сердечно-сосудистые нарушения (25%)
 - Лимфостаз верхней конечности (13-18%)



- ### Паллиативная и симптоматическая лучевая терапия
- Рецидив первичной опухоли, внутрикожные метастазы (электронное, аппликационное контактное облучение)
 - Костные метастазы (режимы фракционирования: 4Грх5-6 фракций, 3Грх10фракций, однофракционное (6, 8 Гр), локальное, зональное)
 - Поражение головного мозга
 - Метастазы в лимфатические узлы шеи, средостения и пр.



Лучевая терапия метастазов в головной мозг

- СОД на головной мозг составили 40-61 Гр по изоэффекту (иГр), медиана – 39 иГр.
- Локальное облучение СОД на отдельные метастазы 30-92 иГр., медиана 56 иГр (с учетом ЛТ всего мозга).

Лучевая терапия метастазов РМЖ в головной мозг

| Группы | N | Выживаемость | | Медиана (мес) |
|--------------------------|-----|--------------|------|---------------|
| | | 1 | 2 | |
| Вся группа | 299 | 37 | 14.7 | 7.6 |
| Комбинированное лечение. | 16 | 65.5 | 32 | 14.3 |
| Консервативное лечение | 283 | 35 | 13.4 | 7.3 |
| ЛТ+локально | 110 | 50 | 19.3 | 12.2 |
| СОД 50-60Гр | 60 | 55 | 20.6 | 14.2 |

Ткачев С.И., с соавт.
(РОИЦ им. Н.Н. Блохина), 2005

Выводы:

- Лучевая терапия является неотъемлемой частью комплексного лечения рака молочной железы
- Оказывает выраженный клинический и симптоматический эффект при генерализованных формах, особенно при поражении костей, головного мозга, кожи.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ



247

Т.П. Чуприк-Малиновская

Роль лучевой терапии при местнораспространенном раке молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ

**Резистентность рака
молочной железы
к гормонотерапии:
современные представления
о механизмах развития
и новые подходы
к таргетной терапии**

презентация

М.А. Красильников

Пути развития гормональной резистентности рака молочной железы: современные представления и новые подходы к таргетной терапии

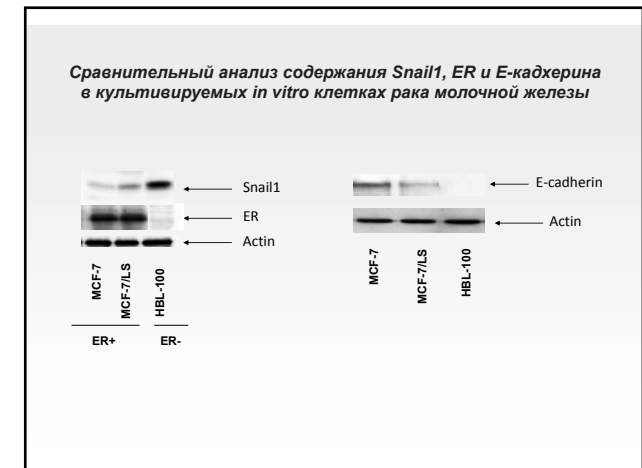
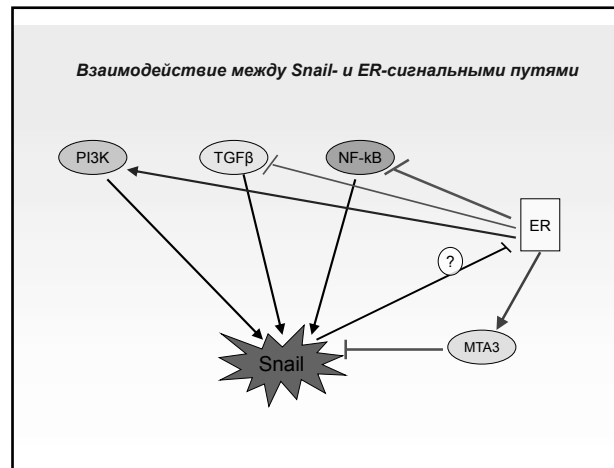
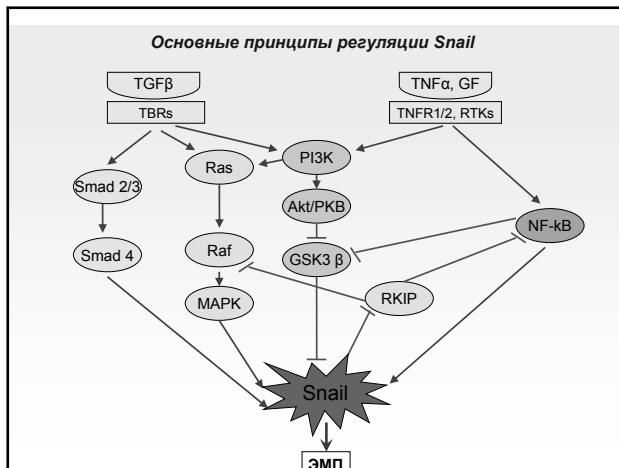
М.А. Красильников

*НИИ канцерогенеза РОНЦ им.Н.Н. Блохина РАМН
Лаборатория молекулярной эндокринологии*

Механизм развития гормональной резистентности клеток рака молочной железы

| Механизм резистентности | Рецепторный статус | Зависимость от эстрогенов | Терапия |
|---|--------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| Снижение функциональной активности ER; активация ER-независимых ростовых сигнальных путей | ER+ | - | Ингибиторы тирозинкиназных рецепторов |
| Амплификация/гиперчувствительность ER; повышенная концентрация эндогенного эстрадиола | ER+ | + | SERM, ингибиторы ароматазы |
| Потеря ER | ER- | - | Ингибиторы тирозинкиназных рецепторов |

Гормональная резистентность и эпителиально-мезенхимальный переход



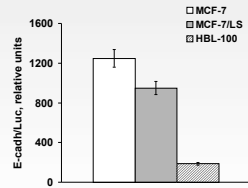
М.А. Красильников
Резистентность рака молочной железы к гормонотерапии: современные представления о механизмах развития и новые подходы к таргетной терапии

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

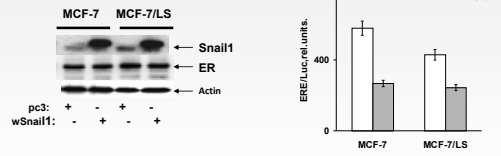
22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO



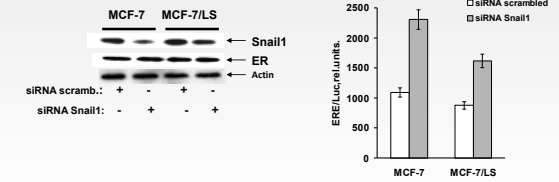
Трансрепрессорная активность Snail1 в клетках рака молочной железы



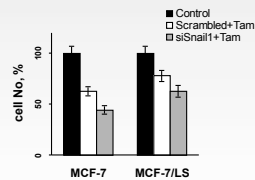
Влияние трансфекции Snail1 на транскрипционную активность рецептора эстрогенов



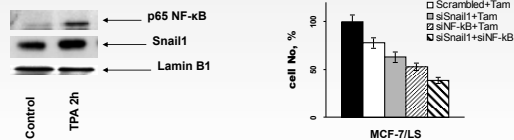
Супрессия Snail1 и активность рецептора эстрогенов



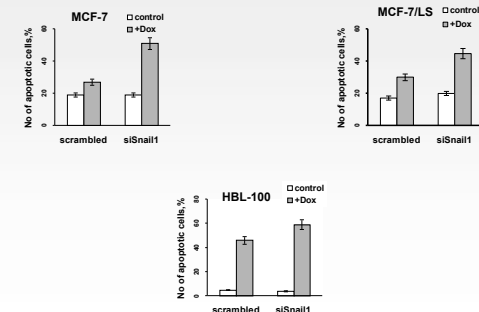
Подавление Snail1 сенсibiliзирует клетки рака молочной железы к цитостатическому действию тамоксифена



NF-kB как активатор Snail1. Эффект комбинированного подавления NF-kB и Snail1



Антиапоптотический эффект Snail1



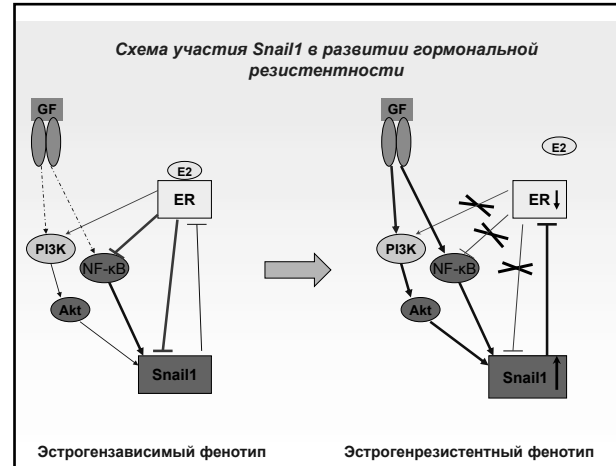
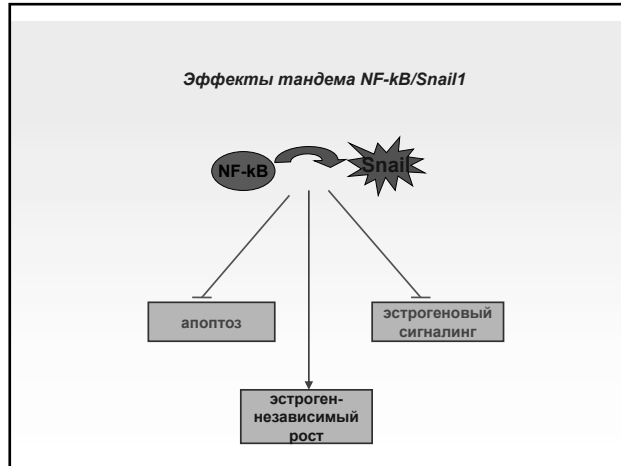
М.А. Красильников

Резистентность рака молочной железы к гормонотерапии: современные представления о механизмах развития и новые подходы к таргетной терапии

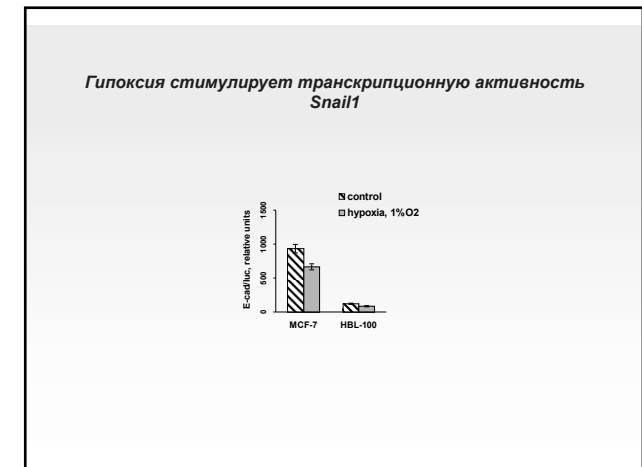
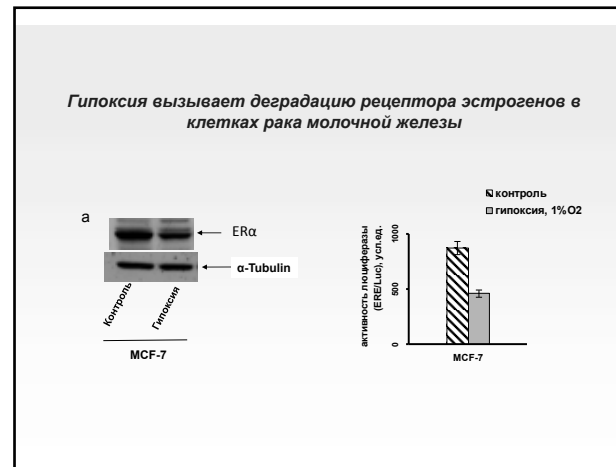
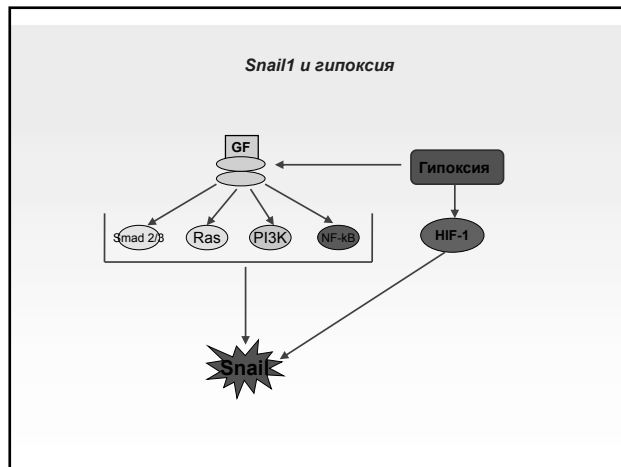
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва
БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

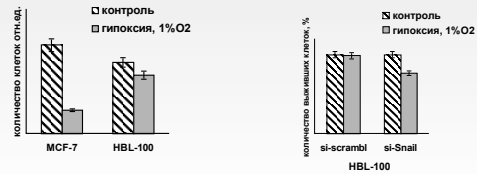




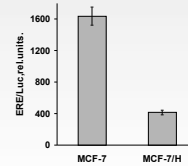
Гормональная резистентность и гипоксия



Snail1 поддерживает рост клеток в условиях гипоксии



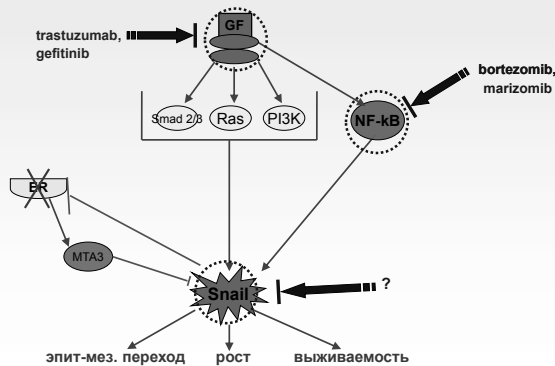
Длительная гипоксия приводит к снижению гормональной чувствительности клеток рака молочной железы



Протективные эффекты Snail в клетках рака молочной железы



Перспективные направления таргетной терапии рака молочной железы



В заключение:

- Развитие гормональной независимости рака молочной железы (РМЖ) может сопровождаться активацией одного из белков ЭМТ – транскрипционного репрессора Snail1
- Snail1 подавляет активность рецептора эстрогенов, препятствует апоптозу и стимулирует эстрогеннезависимый рост клеток РМЖ
- Гиперэкспрессия Snail1 приводит к снижению чувствительности РМЖ к химиопрепаратам, гормональной и антиангиогенной терапии
- Комбинированное подавление Snail1 и его активатора, NF-kB, – одно из перспективных направлений таргетной терапии резистентного РМЖ

М.А. Красильников

Резистентность рака молочной железы к гормонотерапии: современные представления о механизмах развития и новые подходы к таргетной терапии

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Методические вопросы биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы

презентация

П. В. Криворотько

Методические вопросы биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы

ФГБУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова”
Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Криворотько П.В., Новиков С.Н., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф.

Основное показание к БСЛУ – отсутствие клинических данных за поражение регионарных Л/У - cN0

- Клинический осмотр – cN0
- УЗИ зон регионарного лимфооттока – cN0
- Радиоизотопное исследование регионарных лимфатических узлов – cN0

Методы диагностики

- Анатомические методы диагностики
 - Маммография
 - УЗИ
 - КТ
 - МРТ
- Методы функциональной диагностики
 - Радионуклидные методы
 - ПЭТ

Отличительные особенности функциональных методов диагностики

- Не зависит от размеров и плотности тканей
- Определяется функциональной активностью опухолевой ткани
- Накопление зависит от соотношения процессов поглощения и выведения



Сцинтиграфия в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов у больных раком молочной железы.

- 232 человека
- доброкачественные заболевания (n=40)
- больные с отдаленными метастазами (n=24).
- 168 больных, хирургическое лечение с подмышечной лимфаденэктомией

Регионарное распространение

- pN2-pN3: 27 /16,1% - МТС 4 и более ЛУ
- pN1: 48 / 28,6% - МТС не более 3 -х ЛУ
 - 11 / 6,5% пациенток – три ЛУ
 - 17 / 10,1% - два ЛУ
 - 20 /11,9% - один ЛУ.
- pN0: 93/55,3%

Сцинтиграфия в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов у больных раком молочной железы.

- Модель 1 - метастатическое поражение подмышечных ЛУ по данным одного из использованных методов – СМЖ или УЗИ
- Модель 2 вовлечение в злокачественный процесс ЛУ только при одновременном обнаружении признаков поражения при СМЖ и УЗИ

| Показатель | СМЖ | УЗИ | P | Модель 1 | Модель 2 | P |
|--|------|------|--------|----------|----------|--------|
| Чувствительность | 64 | 74,6 | 0,0176 | 82,7 | 56 | 0,0000 |
| Специфичность | 81,7 | 80,8 | 0,3983 | 67,7 | 94,6 | 0,0000 |
| Общая точность | 73,8 | 78 | 0,1841 | 74,4 | 77,4 | 0,2602 |
| Прогностическая ценность положительного результата | 73,8 | 75,7 | 0,3443 | 67,4 | 89,4 | 0,0000 |
| Прогностическая ценность отрицательного результата | 73,8 | 79,8 | 0,0963 | 82,9 | 72,7 | 0,0122 |

СМЖ – сцинтиграфия молочной железы
УЗИ – ультразвуковое исследование

П.В. Криворотько

Методические вопросы биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

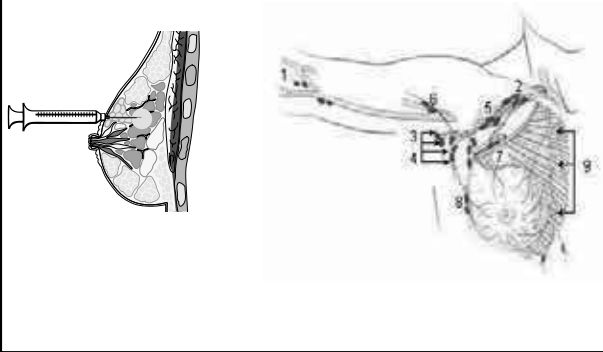
22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Основной принцип БСЛУ



Визуализация сигнальных лимфатических узлов

1. Подкожное введение красителя
2. Предоперационная лимфосцинтиграфия (препарат метка коллоидные РФП меченные ^{99m}Tc)
3. Интраоперационное определение с помощью гамма щупа

Подкожное введение красителя.

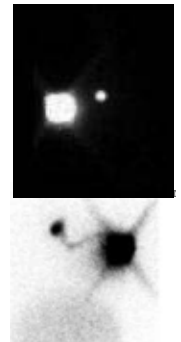


Визуализация сигнальных лимфатических узлов

1. Подкожное введение красителя
2. Предоперационная лимфосцинтиграфия (препарат метка - коллоидные РФП меченные ^{99m}Tc)
3. Интраоперационное определение с помощью гамма щупа

Визуализация сигнальных ЛУ Предоперационная лимфосцинтиграфия.

- Эффективность маркировки
- Топография СЛУ (вне аксиллярной области)



П.В. Криворотько

Методические вопросы биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Визуализация сигнальных ЛУ
Интраоперационное определение с помощью
гамма щупа

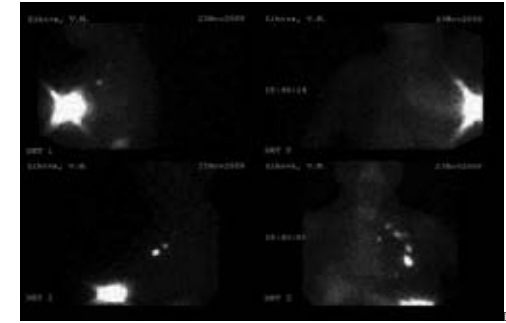


- Первый «горячий»
- Если два и более, так же должны быть удалены

Анализ скintiграфических данных, полученных при визуализации сигнальных лимфоузлов у больных раком молочной железы.

- 122 больных РМЖ
- сT1-2N0M0
- радионуклидная визуализация лимфатических узлов
- внутриопухолевое введение коллоидных радиофармпрепаратов
 - Радиоколлоид, диаметр частиц не более 100 нм,
 - Радиоколлоид, диаметр частиц от 200 до 1000 нм

Анализ скintiграфических данных, полученных при визуализации сигнальных лимфоузлов у больных раком молочной железы.



Анализ скintiграфических данных, полученных при визуализации сигнальных лимфоузлов у больных раком молочной железы.



Отсутствие лимфооттока от опухоли после введения крупных коллоидов $d > 200$ нм отмечалась в 18.2% случаев



Успешная маркировка СЛУ после введения нанокolloидов $d < 200$ нм достигнута в 93.3% случаев

Анализ скintiграфических данных, полученных при визуализации сигнальных лимфоузлов у больных раком молочной железы.

| Локализация сигнальных ЛУ | Радиокolloид до 100нм | Радиокolloид 200-1000нм | P |
|---|-----------------------|-------------------------|--------|
| Аксиллярные | 44,2 | 85,1 | 0,0001 |
| Аксиллярные и парастеральные | 16,3 | 11,1 | 0,2556 |
| Аксиллярные, парастеральные и подключичные и ЛУ 2 порядка | 15,1 | - | 0,0160 |
| Аксиллярные ЛУ и ЛУ 2 порядка | 24,4 | 3,7 | 0,0090 |

Анализ скintiграфических данных, полученных при визуализации сигнальных лимфоузлов у больных раком молочной железы.

| Локализация сигнальных ЛУ | Радиокolloид до 100нм | Радиокolloид 200-1000нм | P |
|---|-----------------------|-------------------------|--------|
| Аксиллярные | 44,2 | 85,1 | 0,0001 |
| Аксиллярные и парастеральные | 16,3 | 11,1 | 0,2556 |
| Аксиллярные, парастеральные и подключичные и ЛУ 2 порядка | 15,1 | - | 0,0160 |
| Аксиллярные ЛУ и ЛУ 2 порядка | 24,4 | 3,7 | 0,0090 |



Анализ скintiграфических данных, полученных при визуализации сигнальных лимфоузлов у больных раком молочной железы.

| Локализация сигнальных ЛУ | Радиокolloид до 100нм | Радиокolloид 200-1000нм | p |
|---|-----------------------|-------------------------|--------|
| Аксиллярные | 44,2 | 85,1 | 0,0001 |
| Аксиллярные и парастернальные | 16,3 | 11,1 | 0,2556 |
| Аксиллярные, парастернальные и подключичные | 15,1 | - | 0,0160 |
| Аксиллярные ЛУ и ЛУ 2 порядка | 24,4 | 3,7 | 0,0090 |

Крупные коллоидные РФП (d>nm200)

- Большинство «горящих» ЛУ являются сигнальными
- Высокая доступность
- Нет перераспределения активности во времени
- Низкий процент визуализации СЛУ
- Невысокий градиент накопления
- Отсутствие эффективного транспорта в СЛУ за пределами подмышечной области

Наннокolloидные РФП (d < 100нм)

- Высокий процент визуализации
- Эффективность при маркировке СЛУ за пределами подмышечной области
- Планирование лечения (ЛТ)
- Поглощение в ЛУ второго и более порядка
- Возможность перераспределения с уменьшением активности в СЛУ
- Ограниченная доступность

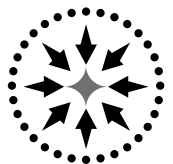
Патоморфологическое исследование

- pN0
- pN0 (i-) отрицательная ИНС
- pN0 (i+) положительная ИНС но не > 0.2 mm (изолированные опухолевые клетки)
- pN1mi: микрометастазы (больше чем 0.2 и не более чем 2.0 mm)
- pN1: 1-3 пораженных л/у

Патоморфологическое исследование

- pN0
- ~~• pN0 (i-) отрицательная ИНС~~
- pN0 (i+) положительная ИНС но не > 0.2 mm (изолированные опухолевые клетки)
- pN1mi: микрометастазы (больше чем 0.2 и не более чем 2.0 mm)
- pN1: 1-3 пораженных л/у

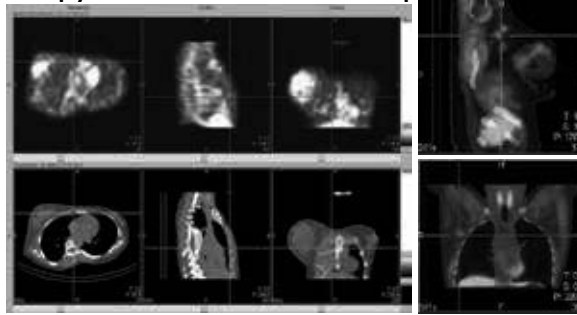
Интерпретация данных



Требования

| Клинические характеристики | Методы исследования | Оснащение |
|--|--------------------------------------|---|
| Размер опухоли T1-2 | Клинический осмотр | |
| | УЗИ молочных желез | УЗ аппарат |
| | маммография | маммограф |
| Оценка статуса регионарных лимфатических узлов | Клинический осмотр | |
| | УЗИ | УЗ аппарат |
| | Сцинтиграфия лимфатических узлов | Гамма-камера |
| Визуализация | Предоперационная лимфосцинтиграфия | Гамма-камера |
| | Интраоперационное определение | Гамма щуп |
| Патоморфология | Срочное гистологическое исследование | Замороженные срезы/окраска гематоксилин-эозином |

Перспективы Комбинация анатомических и функциональных изображений



П.В. Криворотько

**Методические вопросы биопсии
сигнальных лимфатических узлов
у больных раком молочной железы**

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014, Москва

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **RUSSCO**



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ



ТЕЗИСЫ

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА

С.В. Герман^{1,2}, Н.К. Гусева¹, Н.В. Тарасова², В.В. Огурцова²,
Е.О. Селезнёва³

Кафедра медицинской экспертизы Факультета повышения квалификации врачей ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации¹, ФКУ «ГБ МСЭ по Нижегородской области»², ГБУЗ НО «Городская поликлиника №2 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода»³

Задача исследования – оценить медико-социальные последствия рака молочной железы как причины первичной инвалидности женщин трудоспособного возраста.

Материалы и методы. Методом типологического отбора сформирована и исследована выборочная совокупность женщин трудоспособного возраста, впервые признанных инвалидами вследствие рака молочной железы (РМЖ) в г. Нижнем Новгороде в 2010-2012 г. (n=250). Обработка данных выполнена с использованием ресурсов «Microsoft office 2007».

Результаты и обсуждение. РМЖ неизменно занимает 1-е место в структуре причин первичной инвалидности женщин трудоспособного возраста вследствие злокачественных новообразований (более 30%). Основой дифференцированного подхода к оценке медико-социальных последствий онкологических заболеваний является индивидуальное клинко-трудовое прогнозирование, основанное на оценке прогностических факторов (локальных, общепатологических, социальных, а также факторов, связанных с лечением). Выборочную группу наблюдения составили 250 женщин в возрасте от 24 до 54 лет включительно (средний возраст 47,3±5,1 года), из них в возрасте до 30 лет – 2,0%, 30-34 лет – 2,8%, 35-39 лет – 8,4%, 40-44 лет – 15,6%, 45-49 лет – 22,0%, 50-54 лет – 49,2%.

20 женщин (8,0%) начали лечение в I стадии РМЖ, 139 (55,6%) – во II стадии, 73 (29,2%) – в III стадии, 18 (7,2%) – в IV стадии. Степень злокачественности G1 была отмечена в 3 случаях (1,2%), G2 – в 117 (46,8%), G3 – в 70 (28%), Gx – в 60 случаях (24%). Локализация РМЖ у 131 женщины (52,4%) была слева, у 113 (45,2%) – справа; 6 женщин (2,4%) имели двустороннюю локализацию РМЖ к моменту выявления опухоли, либо в настоящее время получали лечение по поводу односторонней локализации, но ранее лечились по поводу рака контрлатеральной молочной железы. 3 женщины (1,2%) имели вторую локализацию рака (синхронно либо в анамнезе): рак тела матки (у 2-х), рак щитовидной железы (у 1 женщины). Лимфостаз верхней конечности после мастэктомии на момент освидетельствования наблюдался у 84 женщин (33,6%): из них I ст. – у 51 (60,7%), II ст. – у 31 (36,9%), III ст. – у 2 (2,4%).

14 женщин (5,6%) были направлены на МСЭ поликлиникой онкодиспансера, 24 (9,6%) – ведомственными медицинскими организациями, 1 (0,4%) – частной клиникой, 1 (0,4%) – поликлиникой Округового медицинского центра, 210 человек (84,0%) – поликлиниками по месту жительства. По результатам медико-социальной экспертизы, I группа инвалидности установлена в 30 случаях (12%), II группа инвалидности – в 193 (77,2%), III группа инвалидности – в 27 (10,8%); всем женщинам была разработана индивидуальная программа реабилитации.

Выводы. Неблагоприятные медико-социальные последствия РМЖ у женщин трудоспособного возраста обуславливают необходимость оптимизации системы противораковых мероприятий.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК miR-21 ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.А. Гутковская, Р.М. Смолякова

РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, эл.почта: kathusha2008@rambler.ru, телефон: (375) 172655336

Целью настоящего исследования является установление диагностической значимости экспрессии микроРНК miR-21 у пациенток, страдающих раком молочной железы (РМЖ).

Материал и метод. Материалом исследования послужили 23 биоптата опухоли пациенток, страдающих раком молочной железы IIA-B стадии. У всех пациентов диагноз подтвержден морфологически.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени» на амплификаторе «ABI Prism 7300» (Applied Biosystems, США) с использованием набора реагентов производства Qiagen (Германия). Количественная оценка экспрессии генов микроРНК проводилась с использованием метода $\Delta\Delta Ct$. Для нормализации использовалась последовательность U6 мРНК.

Результаты. Средний возраст обследованных пациенток составил 54,6±10,2 года. Преобладающим морфологическим вариантом опухоли (56,5%) являлась протоковая аденокарцинома, дольковая аденокарцинома отмечалась у 43,5% пациенток. Позитивный статус по рецептору эпидермального фактора роста Her²/neu диагностирован у 65,2% пациенток, отрицательный – 34,8%.

По результатам проведенных молекулярно-генетических исследований установлено, что уровень экспрессии микроРНК miR-21 у пациенток РМЖ колебался в пределах от 0,5359 до 34,2968 отн. ед. В анализируемой группе повышенная экспрессия микроРНК miR-21 выявлена у 78,3% пациенток.

При анализе экспрессии микроРНК miR-21 в зависимости от морфотипа опухоли следует отметить, что повышенная продукция miR-21 диагностирована в 55,6% случаев с дольковой и в 44,4% с протоковой аденокарциномой.

У пациенток РМЖ (n=10) с прогрессированием опухолевого процесса уровень экспрессии miR-21 в 70% случаев превышал таковой по отношению к пациенткам (n=10) без прогрессирования заболевания, в тоже время Her²/neu позитивный статус преобладал (62,5%) в группе пациенток без прогрессирования заболевания. Детектировано, что рецидив заболевания у пациенток с гиперэкспрессией miR-21, превышающей в 10 раз значения показателя у пациенток без прогрессирования опухолевого процесса, возникал значительно раньше (в течение двух лет) по сравнению с пациентками, имеющими незначительное отличие в экспрессии данной микроРНК.

Выводы. Предварительные результаты дают основание предположить о прогностической значимости оценки уровня экспрессии микроРНК miR-21 в оценке риска прогрессирования заболевания при раке молочной железы.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭКСПАНДЕРОВ И ИМПЛАНТАТОВ. АЛГОРИТМ ВЫБОРА

А.Х. Исмагилов, Р.Ш. Хасанов, Х.М. Губайдуллин, А.С. Ванесян

Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ
Кафедра онкологии и хирургии КГМА, г. Казань

Поскольку органосохраняющие операции показаны только определенной группе пациентов с раком молочной железы, то перед хирургом стоит вопрос о способе возмещения удаленной молочной железы. В арсенале присутствует либо использование аутологичных тканей, либо реконструкция алломатериалами. У каждого метода есть свои преимущества и недостатки. Преимуществами аутологичных тканей являются их пластичность, индивидуализация моделирования и более высокий процент достижения симметрии. Существенными недостатками являются травматичность операции, непредсказуемость результатов (ишемические осложнения) и необратимость операций. При реконструкции молочной железы экспандерами и имплантатами можно назвать следующие преимущества: простота выполнения, меньшая травматичность и минимальное количество послеоперационных рубцов. Недостатками являются дороговизна изделия, сложность достижения начальной и/или стабильной симметрии, повышение риска фиброзной контрактуры после проведения лучевой терапии, вероятность потери протеза в условиях длительной лимфореи, вследствие нагноения, или повреждения протеза. При реконструкции молочных желез алломатериалами применяется одноэтапная или двухэтапная методика. При одноэтапной методике можно использовать перманентный экспандер – имплантат или имплантат. При двухэтапной методике подразумевается постановка экспандера на первом этапе, а после растяжения кожи до необходимых объемов – замена на имплантат. Выбор методики заложен в названии; одноэтапность подразумевает собой, что хирург уверен в обеспечении окончательного результата за один раз, в противном случае нужно прибегать к двух-этапной операции. Одноэтапная реконструкция имплантатами показана в следующих случаях: небольшая грудь без птоза, кожасохраняющая мастэктомия. Показания к пластике перманентными экспандерами – имплантатами включают показания пластики имплантатами, а также: небольшой дефицит кармана – кожесберегающая мастэктомия (при условии сохранения инфрамаммарной складки) и неуверенность с точным определением объема импланта.

Показания к двухэтапной методике: отсроченные реконструкции (при которых субмаммарная складка отсутствует), одномоментные реконструкции при опухолях Т3, Т4 (субмаммарная складка разрушается в процессе мастэктомии), планирование ДЛТ (есть возможность иссечения фиброзно- измененной капсулы в процессе замены экспандера на имплант, проблемная грудь, небольшой опыт. Таким образом, данный алгоритм позволяет избежать хаоса в показаниях к применению алломатериалов в реконструктивно-пластической хирургии молочной железы, позволяя избежать много-этапности, в тех случаях когда результат достигается за один раз, и наоборот не формировать инфрамаммарную складку на имплантатах, дискредитируя одноэтапность.

ИССЛЕДОВАНИЕ КРАЕВ РЕЗЕКЦИИ ПРИ ОРГАНСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЯХ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Д. Зикиряходжаев, Е.А. Рассказова, М.В. Ермощенко

ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России
эл. почта: rasskaz2@yandex.ru, телефон: (495) 945-71-20

Выполнение органосохраняющей операции на молочной железе возможно при начальных стадиях рака молочной железы (РМЖ), а также при «благоприятных» молекулярно-биологических подтипах.

При органосохраняющей операции на молочной железе: от лампэктомии до радикальной резекции желательна интраоперационная и обязательно плановая гистологическая оценка краев резекции. Края резекции – это участки ткани молочной железы, которые находятся рядом с разрезом. «Чистота» краев резекции – это главный признак радикальности органосохраняющей операции на молочной железе.

В зависимости от оснащения и технической возможности выполняют срочное гистологическое исследование. При наличии опухолевых клеток при срочном морфологическом исследовании выполняется повторная резекция, если это невозможно выполняется удаление молочной железы. При плановом гистологическом исследовании оценивают шесть краев резекции, в случае положительного края, возможно повторная операция или проведение лучевой терапии.

Обнаружение даже одиночного микроскопически «положительного» края связано с повышенным риском развития рецидива в дальнейшем, и данной группе пациенток рекомендуют реиссечение краев послеоперационной раны.

У больных с «положительными» краями резекции, по сравнению с больными, у которых не определялось элементов опухоли по краю резекции, в 3,7 раза чаще развивались отдаленные метастазы и в 3,9 раза – летальные исходы вследствие прогрессирования заболевания (Meric F. et al.; 2003).

По данным U. Veronesi (1994) установлено, что при квадрантэктомии элементы рака выявляют по краю резекции в 4%, при резекции по краю опухоли – в 16%.

В МНИОИ им.П.А. Герцена выполняется интраоперационное срочное гистологическое исследование одного края резекции, расположенного ближе к опухоли и подсосковой зоны. В случае «положительного» края резекции повторное иссечение данного края. В случае «положительного» края при плановом гистологическом исследовании выполняется реоперация. Объем операции от иссечения пораженного края резекции до удаления оставшейся части молочной железы до. В последующем при органосохраняющих операциях всегда дополнительно применяют лучевую терапию на оставшуюся часть молочной железы. В зависимости от биологического подтипа опухоли, гистологической структуры, возраста пациентки и стадии заболевания РМЖ проводят лекарственную терапию.

Для повышения косметических результатов органосохраняющих операций возможно выполнение онкопластических операций, а для достижения симметрии корректирующие оп

К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МАММОСЦИНТИГРАФИИ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

П. В. Криворотко, Т. Ю. Семиглазова, С. Н. Новиков, Ж. В. Брянцева, С. В. Канаев, В. Ф. Семиглазов

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ
эл. почта: dr.krivorotko@mail.ru, телефон: (921) 9597722

Цель Изучить роль сцинтиграфии молочных желез для оценки эффективности лечения у больных местно-распространенным раком молочной железы.

Материалы и методы. 51 пациентка РМЖ. Средний возраст больных – 50 лет (34-72). Все пациентки имели местно-распространенное заболевание: стадия IIIa – 18 (35,3%) больных, IIIb – 23 (45,3%), IIIc – 6 (11,8%), у 4 (7,8%) больных выявлены отдаленные единичные метастазы в кости. Больные получали неоадьювантную полихимиотерапию по схемам ТАС или ТС (рандомизированное исследование III фазы). Режим ТАС: доцетаксел – 75 мг/м², доксорубин 50 мг/м² и фторурацил 500 мг/м² в\в капельно 1р. х 3 недели. Доцетаксел и циклофосфамид в схеме ТС в\в 75 мг/м² и 600 мг/м² 1р. х 3 недели. Для установления диагностических возможностей СМЖ при оценке ответа опухоли на проводимую ПХТ выполнялось сравнение результатов сцинтиграфии с гистологическими данными о лечебном патоморфозе опухоли, полученными после оперативного лечения. Результаты. Среднее значение исходного коэффициента опухоль/фон составило 2,73, величина коэффициента через 3 мес после лекарственного воздействия – 1,94.

Полный регресс опухоли по данным сцинтиграфии молочных желез (III степень) описывается у 11 пациенток (21,6%), частичный (II степень) имел место у 28 больных (54,9%), стабилизация (I степень) по маммосцинтиграфической картине после неоадьювантной полихимиотерапии выявлена в 11 (21,6%) случаях.

При оценке возможностей маммосцинтиграфии как динамического исследования, характеризующего эффективность неоадьювантной полихимиотерапии, получены следующие результаты: истинно положительных заключений – 8 (15,7%), истинно отрицательных – 39 (76,5%), ложноположительных – 3 (5,9%) и ложноотрицательных заключений – 1 (2%).

Необходимость использования в оценке результативности неоадьювантной полихимиотерапии маммосцинтиграфии, по нашему мнению, подтверждается полученными данными: чувствительность составила 88,8%, специфичность – 92,8%, диагностическая точность – 92,1%, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов – 72,7% и 97,5%, соответственно.

Выводы. Проведенное исследование указывает на высокую диагностическую ценность сцинтиграфии в качестве метода, позволяющего в динамике получать информацию об ответе на проводимое лечение. Анализ показателей предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов также подтвердил перспективность применения маммосцинтиграфии при оценке результативности неоадьювантного лечения.

ПОКАЗАТЕЛИ РЕСТАДИРОВАНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ДО И ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

М. А. Сафронова, В. И. Соловьев, А. В. Борсуков

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»
эл. почта: mariya-safronova-85@mail.ru, телефон: (903) 8930126

Цель: оценить процент рестадирования диагноза раком молочной железы до и после хирургического лечения.

Материалы и методы: проанализированы амбулаторные карты и истории болезни 115 пациенток с диагнозом рак молочной железы за период с 2007 по 2011 года. Все пациентки находились на обследовании и получали последующее специализированное лечение на базе Смоленского областного онкологического диспансера. Оценивались показатели расхождения диагнозов до и после хирургического лечения.

Результаты: На момент установления диагноза рак молочной железы 81,74% пациенток имели IIA стадию заболевания, 11,3% – первую, 5,22% – третью и лишь 1,74% – IIB стадию. После проведения хирургического лечения распределение пациенток по стадиям выглядело следующим образом: 6,96% имели IIA стадию заболевания, 37,39% – IIB, 13,05% – IIIA, 2,6% – IIIB и 40% – IIIC стадию.

При детальном анализе первичной документации установлено, что процент рестадирования составил 18,5 ± 0,5%, преимущественно за счет изменения поражения регионарных лимфатических узлов [N].

Например: из 254 пациенток прооперированных в Смоленском областном онкологическом клиническом диспансере в 2011 году, у 47 пациенток имело место изменение стадии по причине выявления метастатически пораженных лимфатических узлов.

Выводы: Необходимо оптимизировать алгоритм обследования больных раком молочной железы на догоспитальном этапе с целью более детальной оценки состояния регионарных лимфатических узлов, что позволит уменьшить процент рестадирования диагнозов до и после хирургического лечения.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНДОКРИНОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ЦИКЛИНА D1 (CYCLIND1)

А.Г. Манихас, Г.М. Манихас, В.А. Скворцов, Г.А. Раскин, М.В. Резванцев

Городской клинический онкологический диспансер, г. Санкт-Петербург
эл. почта: vskvorcov@yandex.ru, телефон: (7) 9112311672

Тамоксифен продолжает оставаться препаратом выбора при эндокринотерапии РМЖ. Однако, использование тамоксифена, ограничено возникновением резистентности.

Цель работы – определить прогностические возможности сус.D1 при лечении ER (), PR (±), HER2NEU (–) РМЖ у пожилых женщин.

В исследовании участвовали 2 ретроспективные группы по 70 пациенток, которые в адъювантном режиме получали тамоксифен в течение 5 лет. Все женщины были разделены по признаку наличия или отсутствия прогрессирования.

Определено, что существует взаимосвязь между уровнем экспрессии сус.D1 и безрецидивной выживаемостью. В группе, где пациентки успешно прошли 5-летнее лечение тамоксифеном, у 3 (5%) пациенток наблюдался негативный уровень, 56 (80%) женщинам соответствовала экспрессия до 30%, только у 11 (15%) исследуемых экспрессия была выше 30%. У женщин с экспрессией сус.D1>30% выявлены рецидивы и отдаленное метастазирование прогнозируемое в течение 5 – летнего наблюдения. У 36 (51%) пациенток наблюдалась средняя экспрессия сус.D1. Высокая экспрессия выявлена у 31 (44%) женщины. В 3 (5%) случаях у пациенток с рецидивами и прогрессированием отмечалась экспрессия сус.D1<30%. Время до прогрессирования составляет в среднем 20 месяцев.

Результаты ретроспективного исследования стали основой для выполнения проспективного этапа, в который было включено 50 пожилых женщин ER (), PR (±), HER2NEU (–) с экспрессией в опухоли сус.D1>30%. Все пациентки с экспрессией сус.D1>30% в адъювантном режиме принимают ингибиторы ароматазы (ИА). Медиана наблюдения составила 27 месяцев.

Для оценки эффективности эндокринотерапии РМЖ тамоксифеном и ИА при экспрессии сус.D1>30% выполнено сравнение ретроспективной группы, принимающей адъювантно тамоксифен с последующим рецидивированием или прогрессированием РМЖ и группы пациенток, принимающих в настоящее время ИА в течение 27 месяцев.

Определена отчетливая зависимость частоты ремиссии от варианта эндокринотерапии РМЖ у пожилых женщин с экспрессией сус.D1>30%. При экспрессии ниже 30% ремиссия сохраняется у 93,6% больных, получающих тамоксифен и у 94,8% женщин, получающих ИА в течение периода наблюдения.

Выводы. Экспрессия сус.D1>30% является неблагоприятным фактором при прогнозировании эндокринотерапии РМЖ тамоксифеном. Сравнительный анализ эффективности тамоксифена и ИА на безрецидивную выживаемость показал, что выбор в качестве основного препарата ИА при сус.D1>30% в клетках РМЖ оказывает выраженное влияние на длительность безрецидивной выживаемости.

ВАРИАНТЫ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (УЛЬТРАСТРУКТУРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

М.В. Мнихович

ФГБУ НИИ Морфологии человека РАМН
эл. почта: mnichmaxim@yandex.ru, телефон: (903) 6418285

Цель исследования – изучение ультраструктурных особенностей взаимодействия опухолевых клеток рака молочной железы с микроокружением. Изучен материал от 86 женщин с раком молочной железы (РМЖ). Морфологически верифицирован – инфильтрирующий протоковый рак. Возраст больных: 29 до 76 лет. Пациентки не получали до операции никакого специфического лечения. Среди клеточного микроокружения преобладали клетки гематогенного происхождения и мезенхимального (фибробласты). В опухолевом микроокружении часто встречались лимфоциты (Лф) со светлой цитоплазмой, широкими отростками, мелкозернистым веществом на клеточных поверхностях. Лф контактируют с опухолевыми клетками отростками с исчезновением смежных цитоплазматических мембран. Тонкие отростки опухолевых клеток, проникая в цитоплазматический матрикс Лф, способны сохранять собственную цитоплазматическую мембрану. Тучные клетки (ТК), расположенные среди опухолевых клеток, контактируют с ними отростками и сглаженными участками клеточных поверхностей. В местах контактов четкость цитоплазматических мембран взаимодействующих клеток исчезает. Нейтрофилы (НЛ), взаимодействуя с опухолевыми клетками, короткими отростками нарушают целостность базальной мембраны опухолевых клеток. В местах межклеточных контактов теряется четкость контуров смежных цитоплазматических мембран. В цитоплазме НЛ определяются небольшого размера округлые и овальные гранулы, крупные гранулы с микровезикулами и пластинчатыми структурами и маленькие плотные гранулы которые концентрируются в цитоплазме у мест плотных, с помощью отростков, контактов НЛ с опухолевыми клетками. Макрофаги (МФ), локализованные среди опухолевых клеток, отличаются обилием лиосом в цитоплазме. Контакты МФ с опухолевыми клетками плотные на значительных протяжениях. Кроме формирования контактов МФ с опухолевыми клетками, МФ формируют ассоциативные контакты с лимфоцитами (Лф-МФ), а также более сложные контакты МФ-Лф-опухолевая клетка, и Лф-МФ-опухолевая клетка.

Расположенные среди опухолевых клеток Лф, нейтрофильные и базофильные лейкоциты, Мф, Пл и ТК формируют разнообразные клеточные ассоциации. Контакты между клетками осуществляются с помощью цитоплазматических отростков и короткими, плотно прилегающими фрагментами смежных цитоплазматических мембран. В данной структурно-функциональной единице тонкий отросток опухолевой клетки устремлен к поверхности Мф, а Лф, лежащий между атипичным эпителиоцитом и Мф, с первым контактирует коротким отростком,

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИНДУЦИРОВАННЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.В. Мнихович

ФГБУ НИИ Морфологии человека РАМН
эл. почта: mnichmaxim@yandex.ru, телефон: (903) 6418285

С этой целью нами был поставлен в эксперимент по индуцированию опухолей МЖ у 50 белых самок крыс Вистар. Использован тропный к МЖ канцероген ДМБА. Экспериментальную группу составили 30 крыс, у которых был вызван гормональный дисбаланс путем создания фиброзно-кистозной болезни МЖ. Контрольную группу составили 20 крыс. ДМБА вводили подкожно в основание паховых молочных желез в виде раствора в персиковом масле. Животным было сделано по 6 инъекций с интервалом в 1 неделю. Все животные доживали до появления опухолей. Животных выводили из опыта через 15,30 дней от начала появления опухолей. Первые опухоли при введении ДМБА возникали через 4 недели от последнего введения канцерогена.

Для описания и классификации экспериментально индуцированных опухолей, мы придерживались международной классификации опухолей молочной железы у крыс. Гистологический спектр опухолей представлен папиллярной и анапластической карциномой (90%) и карциносаркомой и фибросаркомой в 10%. При анализе ультраструктур карцином отмечаются клетки, содержащие в цитоплазме вакуоли, микровезикулы, везикулы, бесформенные структуры, серповидные ядра на периферию. В ядрах небольшие, диффузно разбросанные глыбки хроматина вдоль внутренних оболочек ядерных мембран и диффузно разбросанные. В ядерных канальцах просматривается мелкозернистое содержимое умеренной электронной плотности. Среди плотно упакованных опухолевых клеток с множеством митохондрий, полирибосом, плотных коротких фибрилл, разбросанных по всей цитоплазме, встречаются клетки с гомогенизированными ядрами, митохондриями с достаточно четко видимыми кристами, митохондриями с поперечно и под углом срезанными фрагментами крист, митохондриями напоминающими мультивезикулярные тельца. В значительно и неравномерно просветленном хлопьевидном цитоплазматическом матриксе видны разрозненные канальцы ГЭР, структуры пластинчатого комплекса, включения напоминающие апоптозные тельца. Также выделяются опухолевые клетки, с концентрированными вокруг ядер с выраженной эухроматизацией и открытыми ядрышками, тонких и коротких фибриллоподобных пучков беспорядочно сориентированных филаментов по всей цитоплазме и клетки имеющие в цитоплазме лишь диффузно разбросанные, не-равномерно сгруппированные, беспорядочно сориентированные филаменты и множество полирибосом. Первые из описанных плотно прилегают друг к другу, контактируют смежными поверхностями тонких, не очень коротких отростков, иногда имеющих на концах и поверхностях десмосомоподобные образования

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ: МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ

М.В. Мнихович

ФГБУ НИИ Морфологии человека РАМН
эл. почта: mnichmaxim@yandex.ru, телефон: (903) 6418285

Материалом для исследования послужили фрагменты опухолей молочной железы, полученные во время операций у 58 больных в возрасте от 26 до 82 лет с диагнозом инфильтрирующий протоковый рак молочной железы (РМЖ), изученный с помощью световой, трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) и гистохимии. Тучные клетки (ТК) исследовали как в опухолевой массе, так и в месте инфильтрирующего роста. Большая часть ТК локализуется в зоне инфильтрирующего роста опухоли в подлежащую ткань, на фоне выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрации, и в периферической части опухоли. Внутритропулевых ТК достаточное количество, но они тотально дегранулированы. Местами структура ТК имеет более сохранный вид, этот контраст особенно очевиден на фоне общих явлений клеточно-тканевой деградации в тканях МЖ. О разрушенных ТК, свидетельствуют ядро с кольцом, цепочка или облачко гранул. Данные ТЭМ указывают на учащение случаев деформации, а также нарастающий полиморфизм и бледность секреторных гранул, свидетельствующий о снижении с одной стороны скорости их созревания, с другой стороны степени их зрелости. В активно дегранулирующих клетках наблюдается более выраженный полиморфизм секреторных гранул. В МЖ появляются ТК с крупным инвагинированным ядром, занимающим почти всю площадь клетки, с ободком крупных, но бледных гранул. Форма этих необычных ТК – от слегка вытянутой, до округлой. На поверхности клеточной мембраны ТК видны мелкие пальцевидные выросты. Количество их уменьшается прямо пропорционально величине ТК и удаленности их от микрососудов. Они необходимы ТК для перемещения и при достижении ими определенной точки дислокации, они постепенно редуцируют, а ТК переходит на базовый режим синтеза и экскреции. На ультраструктурном уровне при РМЖ особенно отчетливо видно учащение случаев явно выраженных деструктивных изменений, разбухания, вакуолизации и разрушения ТК.

ОСОБЕННОСТИ ПАРЕНХИМАТОЗНО-СТРОМАЛЬНЫХ ВЗАИМОТНОШЕНИЙ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.В. Мнихович

ФГБУ НИИ Морфологии человека
эл. почта: mnichmaxim@yandex.ru, телефон: (903) 6418285

Изменение эпителиального и стромального компонентов в морфогенезе рака молочной железы (РМЖ), протекает синхронизировано. С помощью световой, трансмиссионной микроскопии (ТЭМ) и иммуногистохимических методов, было исследовано 58 случаев РМЖ, строения инфильтрирующего протокового рака у женщин 28-76 лет.

Существенными дифференциально-диагностическими признаками эпителиальных комплексов инвазивного рака являются интенсивное накопление в клетках белка p53, Ki67 и EDFR-протеазы по периферии эстроген- и прогестерон-положительных (ER PR) эпителиальных опухолевых комплексов, экспрессия цитокератинов 7,8,18,16,19, ламинина в мембранах эпителиальных клеток, очаговый и диффузный лизис базальной мембраны с полной потерей ее первичных тинкториальных свойств, активация перифокального неоангиогенеза с/без выраженной иммунноклеточной реакции со стороны стромы, разрыхление, разволокнение, очаговый зернистый распад коллагена и уменьшение удельного объема паренхимы и стромы, увеличение удельного объема сосудов микроциркуляторного русла. Экстрацеллюлярный матрикс дает базофилию, как показатель накопления гликозаминогликанов, более незрелого характера соединительной ткани. Методом ТЭМ установлено, что в строомообразовании участвуют как клетки, формирующие инфильтрат опухоли, так и сами эпителиальные клетки. Миофибробластоподобные клетки характеризуются двойным направлением дифференцировки, экспрессируя виментин и маркер десмин и альфа-гладкомышечный актин. Периваскулярно в опухоли обнаружены плотные щелевые контакты между активированными фибробластами и снижение функциональной активности лимфоцитов, плазмочитов и макрофагов. Таким образом, строомообразование в опухоли является результатом многообразных взаимодействий опухолевых клеток, гематогенных и гистиогенных клеток соединительной ткани.

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В ОПУХОЛИ И ОКРУЖАЮЩЕЙ МОРФОЛОГИЧЕСКИ НЕИЗМЕНЕННОЙ ТКАНИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.К. Боженко, Н.В. Харченко, О.В. Бурменская, И.Д. Троценко

ФГБУ РНЦРР, кафедра онкологии РУДН
эл. почта: trotsenkoivan@mail.ru, телефон: (903) 5101359

Цель исследования: провести сравнительный анализ экспрессии генов в опухоли и окружающей морфологически неизменной ткани молочной железы у больных раком молочной железы.

Материалы и методы: в 114 образцах МНТ больных РМЖ I-IV стадии методом ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) был исследован уровень экспрессии мРНК 17 генов, контролирующих пролиферацию (Ki67, STK15, CCNB1, PTEN), апоптоз (BIRC5, NDRG1, BCL2, BAX, BAG1, TERT), рецепторы (ESR1, PGR, C-erbB2, GRB7) и гены межклеточных взаимодействий (MMP11, CTSL2).

Результаты: В МНТ образцов N0 по сравнению с образцами МНТ N был выше уровень экспрессии PGR ($p=0,0419$), C-erbB2 ($p=0,0566$), GRB7 ($p=0,0452$) и ниже уровень экспрессии PTEN ($p=0,0109$), при этом для PTEN в МНТ N наблюдалось проградентное повышение экспрессии от N0 к N3 ($p=0,0424$). В МНТ PЭ по сравнению с МНТ PЭ-опухольями был ниже уровень экспрессии Ki67 ($p=0,0195$), STK15 ($p=0,0614$), CCNB1 ($p=0,0458$), BAX ($p=0,0135$) и MMP11 ($p=0,0373$). В МНТ РП по сравнению с МНТ РП-опухольями был ниже уровень экспрессии STK15 ($p=0,0094$), BIRC5 ($p=0,0314$). Также уровень экспрессии мРНК PGR в образцах РМЖ в 56,2% наблюдений был повышен (PGR фенотип) и в 43,8% был снижен (PGR- фенотип) по сравнению с уровнем экспрессии в МНТ этого же пациента. Эти результаты в 28% случаев не совпадали с результатами ИГХ анализа. В PGR образцах РМЖ I-II стадии был ниже уровень экспрессии Ki67 ($p=0,0012$), CCNB1 ($p=0,0883$), BIRC5 ($p=0,007$), TERT ($p=0,0425$) и выше уровень экспрессии BCL2 ($p=0,0009$), BAG ($p=0,0526$), ESR1 ($p=0,00001$), PGR ($p=0,00001$), MGB1 ($p=0,0181$).

Выводы:

1) В МНТ наблюдаются отличия экспрессии генов в зависимости от клинко-морфологических особенностей опухоли.

2) Использование сравнительного анализа уровня экспрессии PGR в МНТ и РМЖ у одного пациента позволяет выделить образцы РМЖ с «агрессивным» молекулярным фенотипом.

РОЛЬ МУТАЦИИ ГЕНА MTHFR В РАЗВИТИИ ПОСТХИМИО-ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И. Ф. Хурани, А. Я. Какарькин

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

Постхимио-лучевые легочные осложнения при терапии рака молочной железы встречаются у 50-90% больных. Значительную роль в их развитии играет концентрация в организме медиаторов воспаления и фиброза. Важную роль в развитии целого ряда сосудистых, воспалительных и других патологических процессов играет метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR).

Цель: Изучить влияние мутации гена MTHFR на развитие постхимио-лучевых легочных осложнений у больных раком молочной железы.

Результаты: Мутации C677T выявлялась у 58,3% пациенток (гетерозигот C/T – 36,1%, гомозигот T/T – 22,2%), гомозигот C/C (дикий тип) встречался лишь – 41,7%. У носителей гомозиготной мутации T/T фиброз легких выявлялся при компьютерной томографии в конце первого года лечения в 100% случаев, тогда как у носителей мутации C/C – лишь в 9%. В крови больных с T/T мутацией значительно повышалась концентрация гомоцистеина, малонового диальдегида, интерлейкина-6, С-реактивного белка, трансформирующего фактора роста-β1 и оксипролина. Форсированная жизненная емкость легких была в группе больных с T/T мутацией достоверно на 33,0% ниже нормы, максимальная вентиляция легких – на 50,3%. Тогда как у больных с генотипом C/C показатели внешнего дыхания после постхимио-лучевой терапии значительно меньше отличались от нормы.

Раскрыта роль гипергомоцистеинемии в активации процессов перекисного окисления липидов, воспаления и фиброза. Корреляции между гипергомоцистеинемией и содержанием ТФР-β1 составили ($r = 0,66$), ИЛ-6 – ($r = 0,64$), оксипролина – ($r = 0,54$), МДА – ($r = 0,70$). Гипергомоцистеинемия развивалась у 50% пациентов с T/T и лишь у 3,3% больных – с C/C генотипом MTHFR. Гипергомоцистеинемия является прогностически неблагоприятным фактором в лечении больных раком молочной железы.

Выводы: Постхимио-лучевые повреждения легких генетически детерминированы и зависят от уровня в крови гомоцистеина, провоспалительных, прооксидантных и профиброгенных медиаторов. Исследования мутации гена MTHFR даст возможность прогнозирования и предупреждения легочных осложнений химио-лучевой терапии при раке молочной железы.

Материалы и методы: У 72 пациенток раком молочной железы, получившим комбинированное лечение (химиотерапию и лучевую терапию) определялась мутация гена MTHFR



Халавен®

эрибулин

- ДОКАЗАННОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РМЖ¹
- НОВЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ²
- КОРОТКОЕ ВРЕМЯ ИНФУЗИИ — 2-5 МИНУТ²

ХАЛАВЕН® показан в качестве монотерапии для пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получивших ранее не менее двух различных режимов химиотерапии по поводу распространенного заболевания. Предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны, за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты.

Ссылки:

¹ Для больных, ранее получавших от 2 до 5 различных схем химиотерапии в сравнении с лечением по выбору врача. EMBRACE study, J Cortes et al, Lancet 2011, Mar 12; 377 (9769): 914-23

² Инструкция по медицинскому применению ЛП 001782-240712

Регистрационный номер
ЛП-001782
Код Эйсai:
Halaven-RU0025
Дата подготовки:
январь 2014 г.



Противопоказания: Гиперчувствительность к эрибулину или какому-либо из вспомогательных веществ. Тяжелая печеночная/почечная недостаточность. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет.

Способ применения и дозы. Рекомендуемая доза - 1,4 мг/м² - вводится внутривенно в течение 2-5 мин в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла.

Побочное действие (частое и очень частое): нейтропения, лейкопения, анемия, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения, снижение аппетита, гипокалиемия, гипомагнемия, обезвоживание, гипергликемия, гипофосфатемия, бессонница, депрессия, периферическая нейропатия, парестезии, полинейропатия, головная боль, дисгевзия, головокружение, гипестезия, летаргия, нейротоксичность, повышение слезоотделения, конъюнктивит, головокружение, «приливы», тахикардия, одышка, кашель, орофарингеальная боль, носовое кровотечение, ринорея, назофарингит, ринит, инфекция верхних дыхательных путей, тошнота, запор, диарея, рвота, стоматит, сухость ротовой полости, диспепсия, боль в животе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, кандидиаз полости рта, вздутие живота, повышение активности АЛТ и АСТ в крови, алопеция, сыпь, зуд, поражение ногтей, ночная потливость, ладонно-подошвенная эритродизестезия, сухость кожи, эритема, гипергидроз. Очень часто: артралгия, миалгия. Часто: боль в конечностях, мышечный спазм, мышечная слабость, мышечная боль, боль в спине, боль в груди, боль в костях. Очень часто: утомляемость и астения, лихорадка, воспаление слизистых оболочек, периферические отеки, озноб, гриппоподобный синдром, снижение массы тела, присоединение вторичных инфекций.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания Эйсai не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Общество с ограниченной ответственностью «Эйсai»
121099, РФ, г. Москва, Новинский бульвар, д. 8,
Бизнес-центр Лотте Плаза
Тел. +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027
e-mail: info_russia@eisai.net
www.eisai.ru



hvc
human health care

Синергизм в стремлении продлить жизнь

пациентам с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы

Тайверб®

лапатиниб

ТАЙВЕРБ®
в комбинации
с трастузумабом:
вертикальная
двойная
блокада

* Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EG104900 study. J Clin Oncol. 2012;30(21):2585-2592.



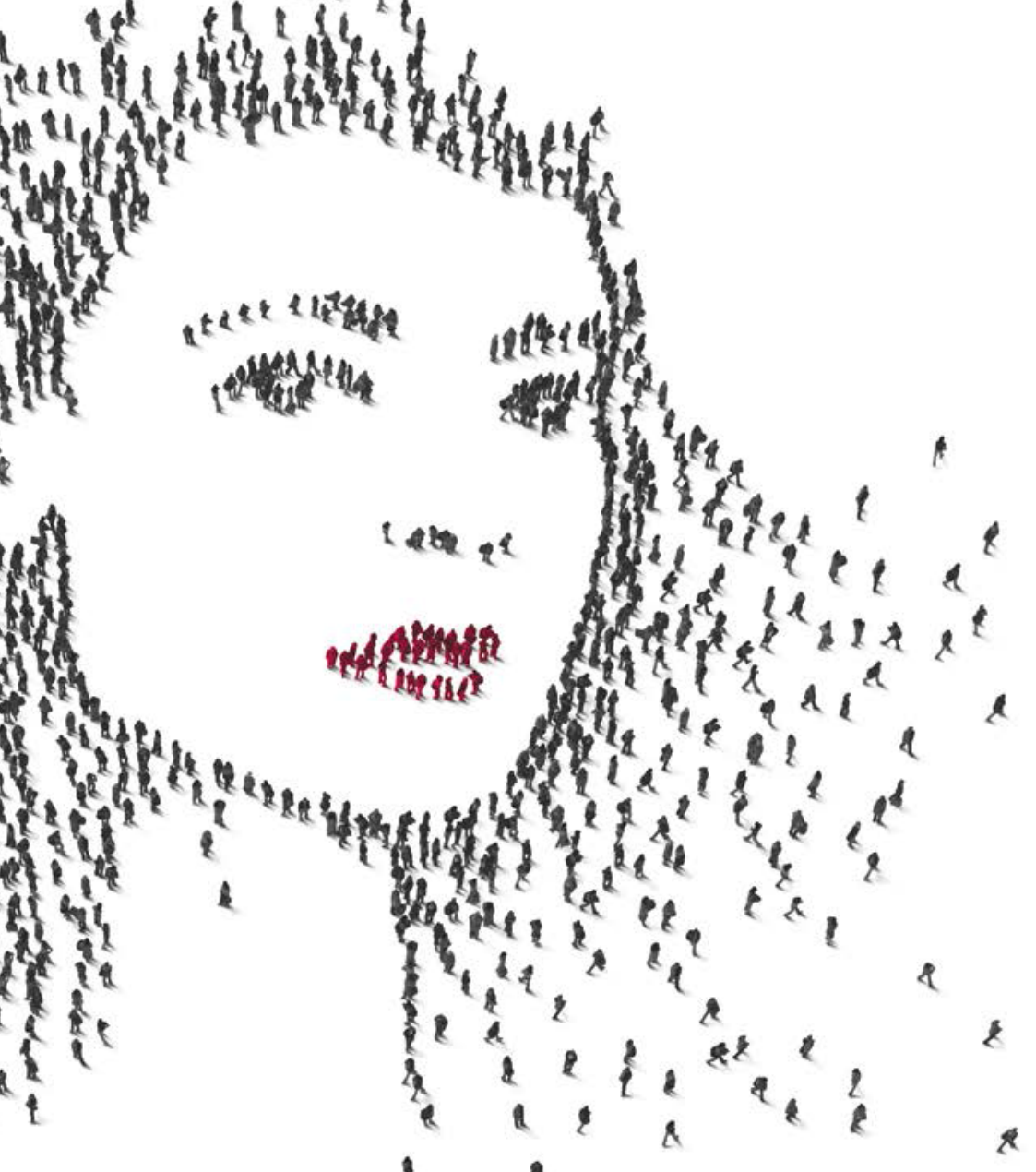
Дополнительную информацию можно получить в компании ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг»: 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д.17. Бизнес-центр «Крылатские Холмы», корпус 3, 5 этаж
Тел: (495) 777-89-00 • Факс: (495) 777-89-01

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Тайверб® (Подробнее см. Инструкцию по медицинскому применению препарата)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Тайверб
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: лапатиниб
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 250 мг.
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Противоопухолевое средство.
Обратимый ингибитор тирозинкиназы.
Код АТХ: L01XE07

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Фармакодинамика и фармакокинетика
Лапатиниб это новый обратимый, селективный ингибитор внутриклеточной тирозинкиназы, связывающийся с EGFR и HER2+ рецепторами. *Подобнее см. Инструкцию по медицинскому применению препарата.*
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2:
• в комбинации с капецитабином у пациентов, получавших ранее антрациклин и таксан, у которых имело место прогрессирование на фоне или после терапии трастузумабом, назначавшимся по поводу метастатического рака. **Метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2:** • в комбинации с трастузумабом у пациентов, у которых имело место прогрессирование рака на фоне или после терапии трастузумабом, назначавшимся по поводу метастатического рака. **Гормон-рецептор-положительный метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2:** • в комбинации с ингибитором ароматазы у пациентов в постменопаузе. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** Повышенная чувствительность к лапатинибу или другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (отсутствие опыта применения). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** • Состояния, которые могут приводить к левожелудочковой недостаточности. • Нарушения функции печени умеренной или тяжелой степени (7 баллов и более по шкале Чайлд-Пью). • Возраст старше 65 лет. • Тяжелая почечная недостаточность. • Следует избегать одновременного приема с индукторами или мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, грейпфрутовым соком. • Одновременный прием с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4. • Следует избегать одновременного приема с лекарственными препаратами, являющимися субстратами изоферментов CYP3A4 и CYP2C8 с узким терапевтическим диапазоном. • Следует избегать одновременного приема с лекарственными препаратами, повышающими pH желудочного сока (снижение растворимости и абсорбции лапатиниба). **БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ** Не известны случаи применения лапатиниба во время беременности. Женщины детородного возраста должны быть предупреждены об использовании адекватной контрацепции, а также, прерывании наступившей беременности в период лечения лапатинибом. *Подобнее см. Инструкцию по медицинскому применению препарата.* **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Препарат Тайверб принимают за 1 час до еды или через 1 час после еды. Рекомендуемую суточную дозу нельзя делить на приемы. Пропущенные дозы лапатиниба не восполняются, т.е. принимать пропущенные дозы, уменьшая интервалы между приемами, не следует. **Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2** *В комбинации с капецитабином* Рекомендуемая доза лапатиниба составляет 1250 мг (пять таблеток) однократно в сутки, ежедневно в комбинации с капецитабином. Рекомендуемая доза капецитабина — 2000 мг/м²/сут, в 2 приема (каждые 12 часов) ежедневно с 1 по 14 день каждого 21 дневного цикла терапии. Рекомендуется принимать капецитабин с пищей или в течение 30 мин после приема пищи. *В комбинации с трастузумабом* Рекомендуемая доза лапатиниба составляет 1000 мг (четыре таблетки) однократно в сутки, ежедневно в комбинации с трастузумабом. Рекомендуемая доза трастузумаба — 4 мг/кг, в виде внутривенной нагрузочной дозы, затем 2 мг/кг внутривенно один раз в неделю. **Гормон-рецептор-положительный метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2** Рекомендуемая доза лапатиниба составляет 1500 мг (шесть таблеток) однократно в сутки, ежедневно в комбинации с ингибитором ароматазы. Рекомендуемая доза летрозолола (одного из возможных препаратов — ингибиторов ароматаз) при приеме в комбинации с лапатинибом составляет 2,5 мг однократно в сутки,

лекарственными препаратами, являющимися субстратами изоферментов CYP3A4 и CYP2C8 с узким терапевтическим диапазоном. • Следует избегать одновременного приема с лекарственными препаратами, повышающими pH желудочного сока (снижение растворимости и абсорбции лапатиниба). **БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ** Не известны случаи применения лапатиниба во время беременности. Женщины детородного возраста должны быть предупреждены об использовании адекватной контрацепции, а также, прерывании наступившей беременности в период лечения лапатинибом. *Подобнее см. Инструкцию по медицинскому применению препарата.* **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Препарат Тайверб принимают за 1 час до еды или через 1 час после еды. Рекомендуемую суточную дозу нельзя делить на приемы. Пропущенные дозы лапатиниба не восполняются, т.е. принимать пропущенные дозы, уменьшая интервалы между приемами, не следует. **Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2** *В комбинации с капецитабином* Рекомендуемая доза лапатиниба составляет 1250 мг (пять таблеток) однократно в сутки, ежедневно в комбинации с капецитабином. Рекомендуемая доза капецитабина — 2000 мг/м²/сут, в 2 приема (каждые 12 часов) ежедневно с 1 по 14 день каждого 21 дневного цикла терапии. Рекомендуется принимать капецитабин с пищей или в течение 30 мин после приема пищи. *В комбинации с трастузумабом* Рекомендуемая доза лапатиниба составляет 1000 мг (четыре таблетки) однократно в сутки, ежедневно в комбинации с трастузумабом. Рекомендуемая доза трастузумаба — 4 мг/кг, в виде внутривенной нагрузочной дозы, затем 2 мг/кг внутривенно один раз в неделю. **Гормон-рецептор-положительный метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2** Рекомендуемая доза лапатиниба составляет 1500 мг (шесть таблеток) однократно в сутки, ежедневно в комбинации с ингибитором ароматазы. Рекомендуемая доза летрозолола (одного из возможных препаратов — ингибиторов ароматаз) при приеме в комбинации с лапатинибом составляет 2,5 мг однократно в сутки, ежедневно. В случае, если лапатиниб назначен в комбинации с другим ингибитором ароматазы, необходимо изучить режим дозирования соответствующего препарата данной группы. *Подобнее см. Инструкцию по медицинскому применению препарата.* **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ** *См. Инструкцию по медицинскому применению препарата.* **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ** Ингибиторы или индукторы изофермента CYP3A могут влиять на фармакокинетику лапатиниба. При одновременном применении лапатиниба и некоторых ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, кетоконазола, итраконазола, грейпфрутового сока) необходимо соблюдать осторожность и тщательно наблюдать за клиническим состоянием пациента и возможными нежелательными явлениями. *Подобнее см. Инструкцию по медицинскому применению препарата.* **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Лечение лапатинибом следует проводить только под контролем специалиста, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. *Подобнее см. Инструкцию по медицинскому применению препарата.* **СРОК ХРАНЕНИЯ** Хранить при температуре ниже 30°С. Срок годности 2 года. Отпускается по рецепту. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ** «Глакс Вэллком Оперейшенс» / Glaxo Wellcome Operations Великобритания, SG12 0DJ, Хертфордшир, Вэа, Прайорит стрит / Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom или «Глакс Вэллком С.А.» / Glaxo Wellcome S.A. Авда, де Экстремадура 3, 09400 Аранда де Дуэро, Бургос, Испания / Avda. de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain (указывается в случае осуществления выпускающего контроля качества на производственной площадке «Глакс Вэллком С.А.», Испания) **Дополнительную информацию о препарате можно получить в ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг»:** 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, Бизнес-центр «Крылатские Холмы», корп. 3, 5 эт. • Тел: (495) 777-89-00 • Факс: (495) 777-89-01



1 год терапии препаратом Герцептин® уменьшает риск смерти на 37% у женщин при раннем HER2-позитивном раке молочной железы¹



ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

2013-0739; 10.2013

 **Герцептин®**
трастузумаб
Точность • Сила • Результат

Показания. Метастатический рак молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2: в виде монотерапии, после одной или более схем химиотерапии; в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, в случае отсутствия предшествующей химиотерапии (первая линия терапии); в комбинации с ингибиторами ароматазы при положительных гормональных рецепторах (эстрогеновых и/или прогестероновых) у женщин в постменопаузе. Ранние стадии рака молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2: в виде адъювантной терапии после проведения хирургического вмешательства, завершения химиотерапии (неoadъювантной или адъювантной) и лучевой терапии; в комбинации с паклитакселом или доцетакселом после адъювантной химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом; в комбинации с адъювантной химиотерапией, состоящей из доцетаксела и карбоплатина; в комбинации с неoadъювантной химиотерапией и последующей адъювантной монотерапией препаратом Герцептин®, при местнораспространенном (включая воспалительную форму) заболевании или в случаях, когда размер опухоли превышает 2 см в диаметре. Распространенная аденокарцинома желудка или пищевода-желудочного перехода с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в комбинации с опелвезином или внутривенным введением фторурацила и препаратом платины в случае отсутствия предшествующей противоопухолевой терапии по поводу метастатической болезни. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к трастузумабу или любому другому компоненту препарата, в т.ч. к бензиловому спирту, содержащемуся в качестве консерванта

в бактериостатической воде для инъекций, прилагающейся к каждому многодозовому флакону 440 мг. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у детей не установлены). Тяжелая одышка в покое, вызванная метастазами в легкие, или требующая поддерживающей терапии кислородом. Ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, сопутствующих заболеваний легких или метастазах в легкие, предшествующей терапии кардиотоксичными лекарственными средствами, в т.ч. антрациклинами/ циклофосфамидом. **Побочное действие.** Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Герцептин®, возникли у ≥10% пациентов: фебрильная нейтропения; тремор, головокружение, головные боли, конъюнктивит, повышенное слезоотделение; снижение и повышение артериального давления, нарушение сердечного ритма, сердцебиение, трепетание (предсердия или желудочков), снижение фракции выброса левого желудочка, «приливы»; хрипы, одышка, кашель, носовое кровотечение, ринорея; диарея, рвота, тошнота, отек губ, боли в животе; эритема, сыпь, отек лица; артралгия, мышечная скованность, миалгия; астения, боли в груди, озноб, слабость, гриппоподобный синдром, инфузионные реакции, боли, лихорадка. **Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению РУ ПН015932/01, ПН012038/01.**

1. Romond E, Suman VJ, Jeong J-H, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: Final planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. Oral presentation at the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA, 4-8 December 2012 (Abstract S5-5).