



**Пути совершенствования ранней
диагностики и лечения
рака молочной железы на территории
Сибири и Дальнего Востока**

проф. Слонимская Е.М

**14 мая 2013г.
Хабаровск**

Заболеваемость РМЖ



Регион	Заболеваемость на 100 тыс.	Смертность на 100 тыс.
Мир, 2008	39,0	12,5
США	76,0	14,7
Европа	66,7	16,9
Российская федерация, 2009	43,8	17,2
Сибирский ФО	44,8	17,8
Дальневосточный ФО	42,8	17,1

Актуальность проблемы

Показатели заболеваемости РМЖ в РФ

	Всего случаев РМЖ		I-II стадия	III стадия	IV стадия	не установлена	5 летняя выживаемость
	абсолютное значение	процент					
РФ	52157	100%	62,9%	26,1%	10,0%	0,9%	56,7%
Центральный ФО	15995	30,7%	65,0%	24,3%	10,2%	0,9%	58,5%
Северо-Западный ФО	5138	9,9%	61,2%	29,1%	7,7%	2,0%	59,3%
Южный ФО	5339	10,2%	61,4%	27,3%	10,9%	0,4%	49,7%
Северо-Кавказский ФО	2334	4,5%	49,2%	34,5%	15,6%	0,8%	53,7%
Приволжский ФО	10385	19,9%	64,5%	25,2%	8,8%	1,5%	58,1%
Уральский ФО	4125	7,9%	65,3%	23,5%	10,7%	0,5%	55,3%
Сибирский ФО	6780	13,0%	62,3%	26,8%	9,9%	1,0%	55,6%
Дальневосточный ФО	2061	4,0%	60,4%	28,6%	10,2%	0,8%	53,1%

Актуальность проблемы

Показатели заболеваемости РМЖ в РФ

1997	56,8%
2002	60,8%
2007	62,3%

1997	53,8%
2002	57,2%
2007	56,3%

	Всего случаев РМЖ		I-II стадия	III стадия	IV стадия	не установлена	5 летняя выживаемость
	абсолютное	процент					
РФ	52157	100%	62,9%	26,1%	10,0%	0,9%	56,7%
Уральский ФО	4125	7,9%	65,3%	23,5%	10,7%	0,5%	55,3%
Сибирский ФО	6780	13,0%	62,3%	26,8%	9,9%	1,0%	55,6%
Дальневосточный ФО	2061	4,0%	60,4%	28,6%	10,2%	0,8%	53,1%

Актуальность проблемы

Показатели заболеваемости РМЖ в РФ

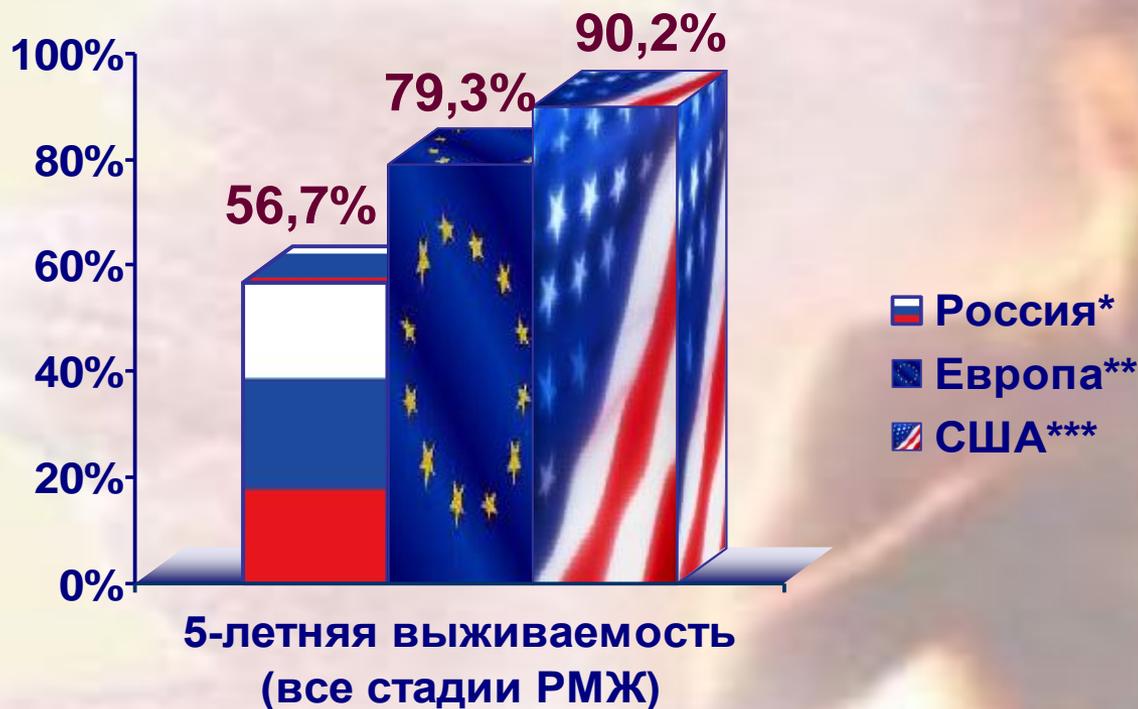
1997	28,9%
2002	26,5%
2007	26,3%

1997	53,8%
2002	57,2%
2007	56,3%

	Всего случаев РМЖ		I-II стадия	III стадия	IV стадия	не установлена	5 летняя выживаемость
	абсолютное	процент					
РФ	52157	100%	62,9%	26,1%	10,0%	0,9%	56,7%
Уральский ФО	4125	7,9%	65,3%	23,5%	10,7%	0,5%	55,3%
Сибирский ФО	6780	13,0%	62,3%	26,8%	9,9%	1,0%	55,6%
Дальневосточный ФО	2061	4,0%	60,4%	28,6%	10,2%	0,8%	53,1%

Актуальность проблемы

Показатели 5 летней выживаемости больных РМЖ в РФ, Европе и США (ВСЕ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ)



Актуальность проблемы

Показатели 5-летней выживаемости и одногодичной летальности больных РМЖ в России



	I-II стадия	III стадия	IV стадия	не установлена	5 летняя выживаемость	Летальность на 1 году
Россия	62,9%	26,1%	10,0%	0,9%	56,7%	9,5%
Уральский ФО	65,3%	23,5%	10,7%	0,5%	55,3%	9,4%
Сибирский ФО	62,3%	26,8%	9,9%	1,0%	55,6%	10,1%
Дальневосточный ФО	60,4%	28,6%	10,2%	0,8%	53,1%	8,7%

Актуальность проблемы

Выживаемость больных РМЖ в зависимости от распространённости процесса в США

Распространённость (стадия)	Распределение по стадиям, %	5 летняя выживаемость
Локализованный рак (N_0)	60%	98%
Поражение регионарных Л/У	33%	83,6%
Отдалённые МТС	5%	23,4%
Стадия не установлена	2%	57,9%
Независимо от стадии		90,2%

Актуальность проблемы

Анализ статистических данных свидетельствует о....

- **Неадекватности стадирования**
 - завышаются показатели по установлению ранних (I - II) стадий РМЖ
- **Неадекватности выбора лечебной тактики**
 - Отсутствие комплексного подхода к лечению

Почему акцент на **ранних (I-II) стадиях РМЖ?**

Это...

- **реальный контингент больных, продолжительность жизни которых потенциально высока**
- **реальная возможность достижения высоких онкологических результатов и достойного качества жизни**
- **в значительной мере социально активная, трудоспособная часть женского населения**
- **реальная возможность осуществления медицинской, социальной, трудовой, семейной реабилитации**

Перспективы улучшения показателей выживаемости у больных операбельными формами РМЖ

Улучшение показателей возможно при...

- ранней диагностике
- применении современных лечебных технологий

ВЫЖИВАЕМОСТЬ



в России нет...

- государственной программы скрининга РМЖ
- стандартов лечения
- достаточного лекарственного обеспечения

ВЫЖИВАЕМОСТЬ



Ранняя диагностика

Соотношение размеров опухоли при различных условиях обследования



- Средний размер опухолей, выявленных
 - при скрининге – 1,0 см ($V=1 \text{ см}^3$, вес 1 гр)
 - при клиническом осмотре – 3,2 см ($V=32 \text{ см}^3$, вес 32 гр)

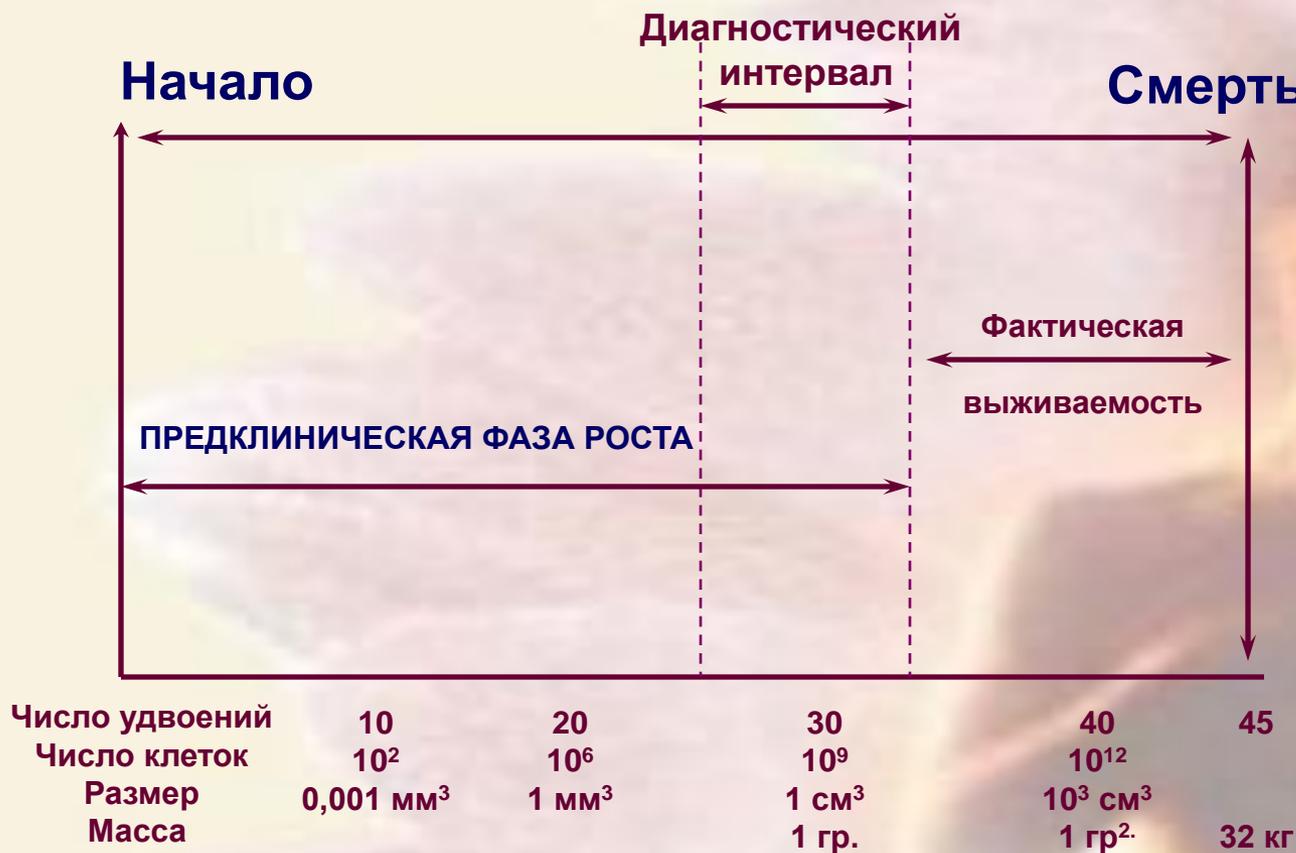
РМЖ характеризуется чрезвычайно большой вариабельностью темпа роста

- **Стремительно растущие опухоли
время удвоения < 30 дней (20%)**
- **Опухоли со средним темпом роста
время удвоения до 110 дней (60%)**
- **Медленно растущие опухоли
время удвоения > 110 дней (20%)**

Определение понятия «раннего» РМЖ практически исключает фактор времени...

- Среднее время удвоения клеток опухоли - **100 дней**
- Средний размер опухолевой клетки составляет **10 мкм**
- Среднее время от момента появления опухолевой клетки до формирования опухоли **1 см** в диаметре составляет **10-15 лет**

Модель «естественной истории» роста РМЖ (Schwartz J., 1961)



Для ранней диагностики необходимо наличие высокотехнологичного оборудования (современного, с регулярно обновляемым парком)

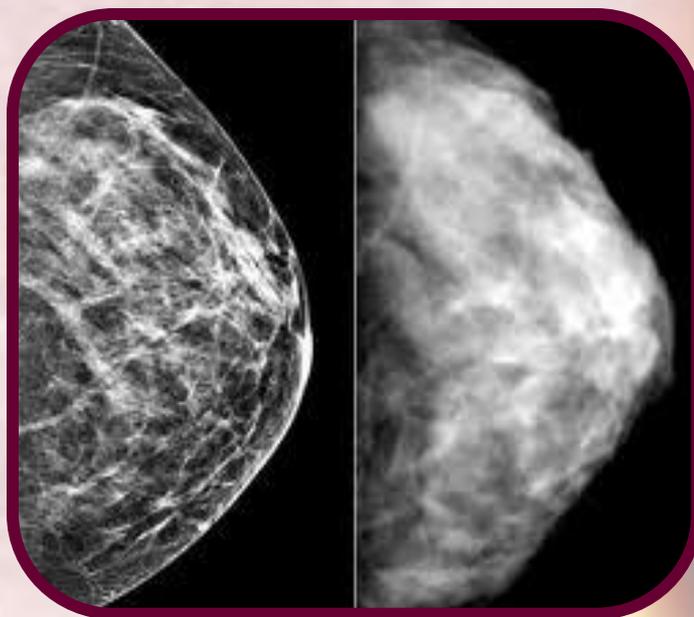


Лучевая диагностика РМЖ

- **МАММОГРАФИЯ и СКТ** – стандартизованные методы диагностики РМЖ
- **УЗИ** – дополнительный, высокоинформативный метод диагностики, позволяющий оценить состояние:
 - ✓ первичной опухоли
 - ✓ зон регионарного лимфооттока
 - ✓ органов возможного отдаленного метастазирования

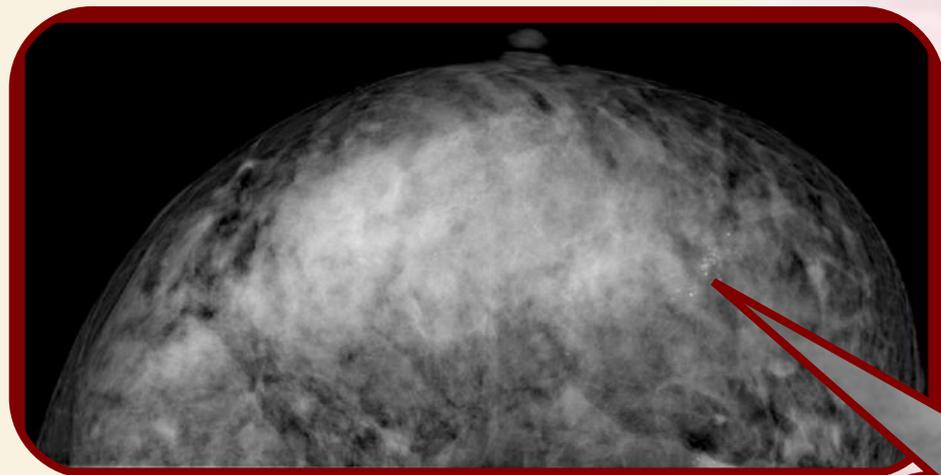
Преимущества цифровой маммографии

- Высокое качество изображения
- Пониженная доза облучения
- Возможность последующей обработки изображения
- Отсутствие кассет и химической обработки

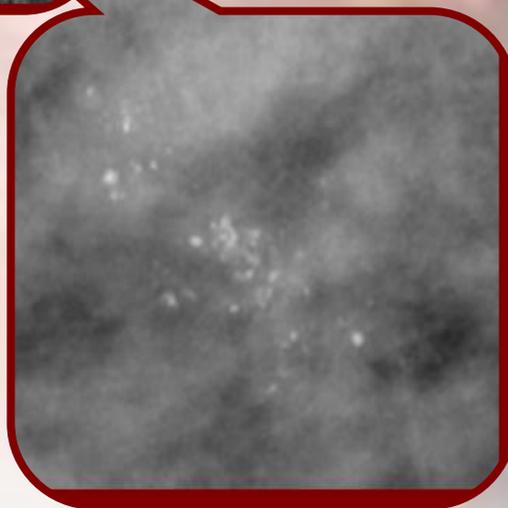


Сравнение цифровой и пленочной маммографии

Возможности цифровой маммографии



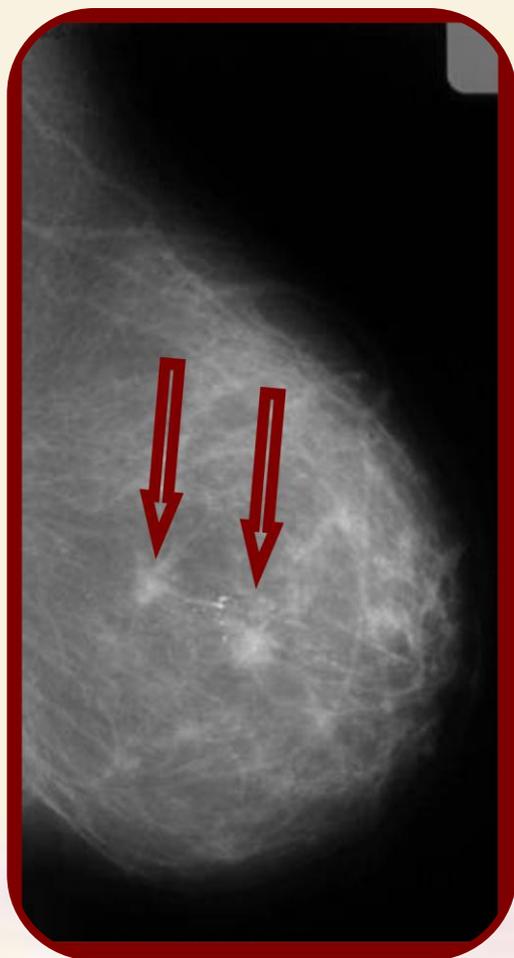
Левая молочная железа
Прямая проекция



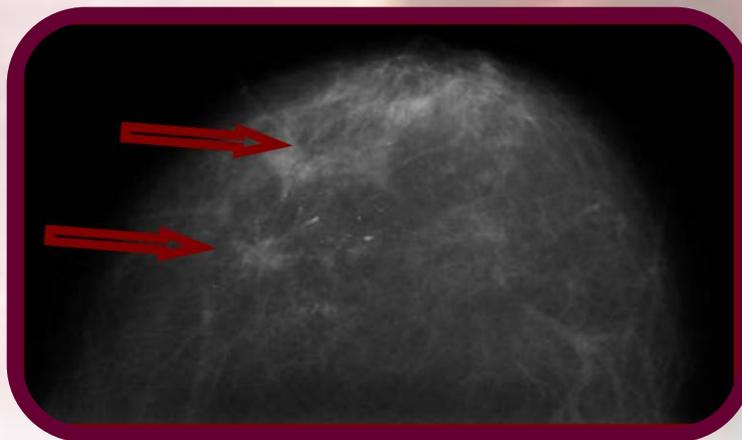
микрокальцинаты
без опухолевого
узла

Возможности маммографии

Выявление мультицентрического характера роста опухоли



**Стереотаксическая
биопсия**



Маммография

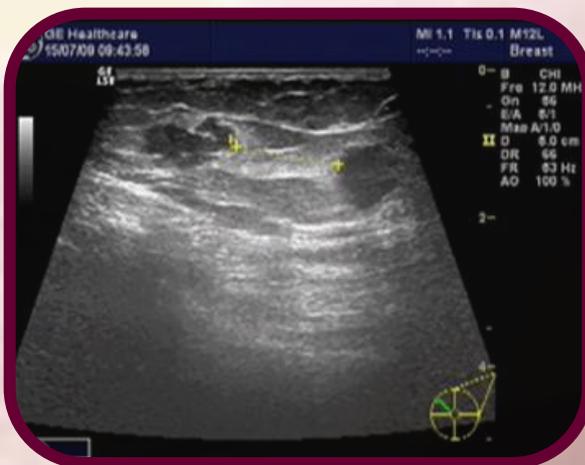
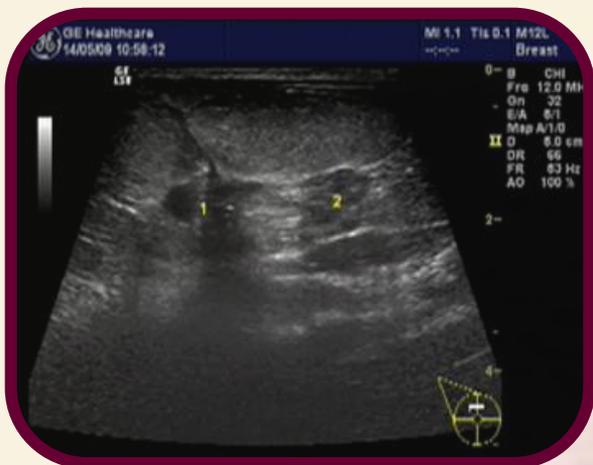
Дополнительные диагностические возможности



Дуктография - введение контраста в протоки молочной железы

Возможности ультразвукового исследования при оценке распространенности РМЖ

Первичный очаг



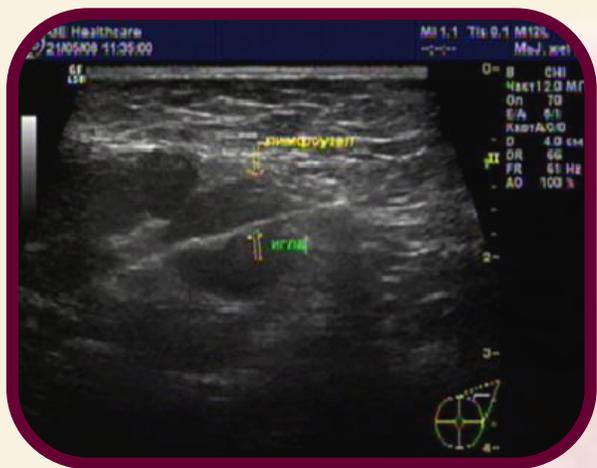
мультицентрический тип роста



«Пистолетная» биопсия

Возможности ультразвукового исследования при оценке распространенности РМЖ

Регионарные лимфатические узлы



аксиллярный лимфоузел
(биопсия)



лимфоузел по краю
большой грудной мышцы

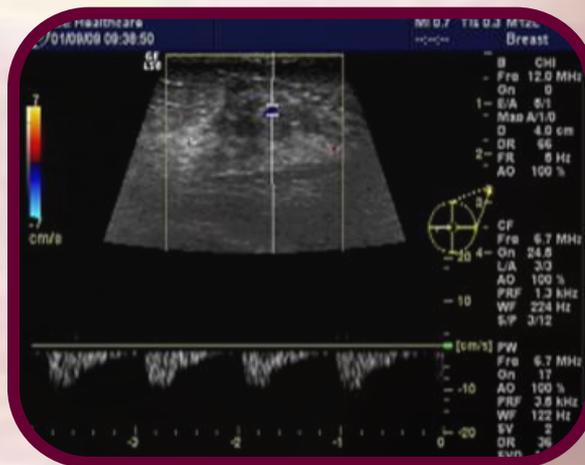


подлопаточный
лимфоузел

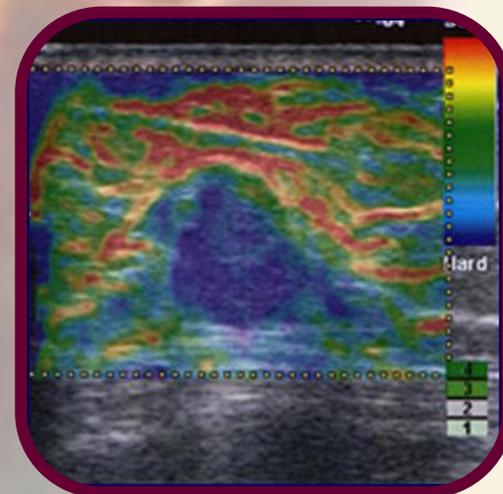
Возможности ультразвукового исследования при оценке распространенности РМЖ



Оценка кровотока
доплерография



Эластография



Магниторезонансная томография

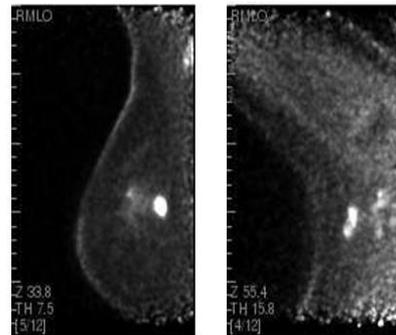


Современные технические возможности ПЭТ – маммография – для ранней диагностики РМЖ



Naviscan PEM Flex™ Solo II

Lymph Node/Axilla Evaluation



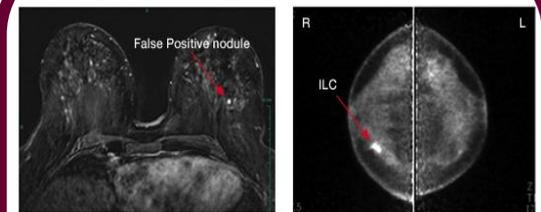
Intraductal carcinoma at 2:00 right breast with intraductal extension.

Right axilla has numerous lymph nodes showing FDG uptake consistent with metastatic disease.

© 2010 St. Louis PET Center, Creve Coeur, Missouri

**аппаратная диагностика
на молекулярном уровне**

Imaging Invasive Lobular Cancer with PEM and MRI



History: 63 y/o postmenopausal woman with invasive lobular carcinoma right breast imaged with PEM & MRI preoperatively.

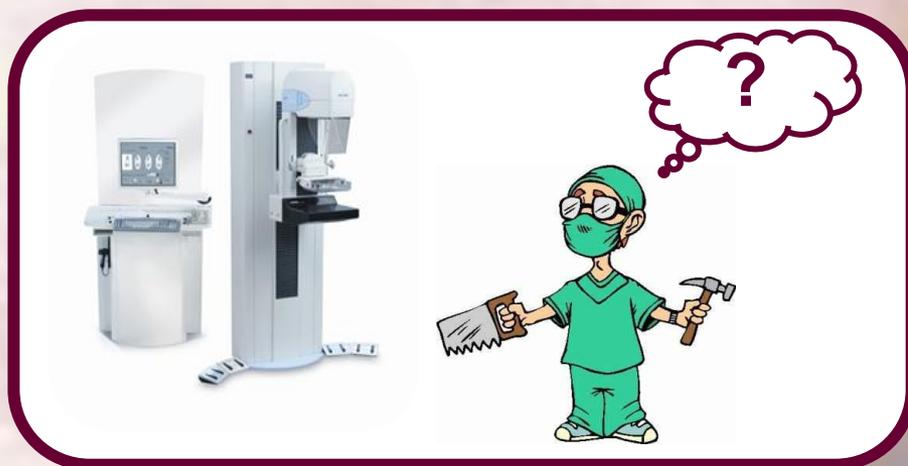
Findings: MRI: No suspicious enhancement right breast; Scattered cysts; BIRADS 3; 6 month f/u 5mm indeterminate nodule central left breast; Biopsy: BIRADS 4b
PEM: 13mm irregular mass with increased FDG uptake medial right breast. No suspicious finding on the left breast.

Pathology: Bilateral mastectomy: Low grade 14mm invasive lobular carcinoma on the right & benign fibrocystic changes on the left

© Resolution PEM Utility in Pre-Surgical Planning for Breast Cancer Patients, SNM Meeting 2009

Ранняя диагностика РМЖ

- реализация программы возможна при наличии
 - высококвалифицированных кадров
 - высокотехнологичного оборудования



Сегодня...

Основная нагрузка при проведении диспансеризации, принятие тактических решений лежит на врачах ЛПУ (терапевты, хирурги, гинекологи)

На сегодняшний день каких-либо единых программ, форм работы **НЕТ!**



На территории РФ ведут
деятельность

– маммологические кабинеты,
диагностические центры

При этом

- прием ведут специалисты различного
профиля, квалификации
- не всегда проводятся необходимые методы
обследования (маммография,
УЗИ, биопсия)
- не выполняется морфологическое
исследование выявленных образований
(часто сразу предлагается операция)



Эффективное осуществление программы по ранней диагностике РМЖ возможно ...



**только при тесном сотрудничестве и
преимственности в работе онкологов и врачей
ЛПУ**

Методы лечения раннего РМЖ



**более 90%
комбинированный и
комплексный подход**

**у 60 % возможно
выполнение
органосохраняющего
лечения**

Органосохраняющее лечение



Подходы к органосохраняющему лечению РМЖ



Хирургическое лечение операбельного рака молочной железы



↓ сокращение калечащих операций

↑ органосохраняющие операции



реконструктивно-пластические операции

Всё это повышает качество жизни и способствует достойной реабилитации

Органосохраняющие хирургические вмешательства с реконструктивно-пластическим замещением дефектов



Радикальная резекция с пластикой свободным ТДЛ



Радикальная резекция с пластикой свободным TRAM лоскутом



Радикальная резекция с пластикой ягодичным лоскутом

Органосохраняющие хирургические вмешательства с реконструктивно-пластическим замещением дефектов



Радикальная резекция с использованием DIEP лоскута

Лучевая терапия при РМЖ

Используются различные виды облучения

- Гамматерапия
- Электронная терапия
- Нейтронная терапия

Режимы облучения

- Предоперационный
- Интраоперационный
- Послеоперационный



Лучевая терапия в лечении РМЖ I – II стадии

- ✓ После выполнения органосохраняющих операций обязательно облучается вся оставшаяся молочная железа, зоны регионарного лимфоотока при N₂₋₃
- ✓ После радикальной мастэктомии лучевая терапия проводится на зоны регионарного лимфоотока (N₂₋₃) и область послеоперационного рубца при мультицентрическом характере роста опухоли

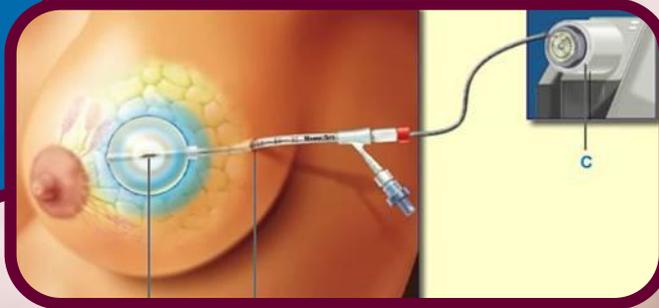
Это снижает риск развития местного рецидива опухоли

Лучевая терапия при органосохраняющих операциях

ИОЛТ

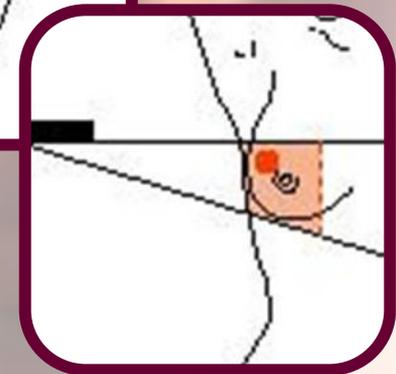
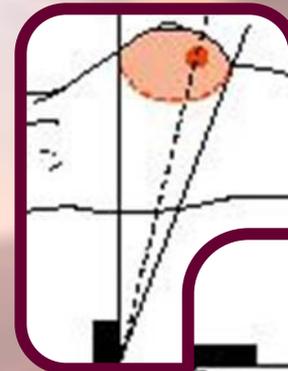


брахитерапия



**облучение области
оперативного вмешательства**

ДЛТ



**облучение оставшейся
молочной железы**

Лучевая терапия при органосохраняющем лечении

Методики

- На область молочной железы:

гамма – терапия РОД 2 Гр * 5 раз в неделю
СОД 50 – 55 Гр

- На ложе удалённой опухоли:

облучение послеоперационного
рубца пучком электронов СОД 15 – 18 Гр

с 2005 г.

ИОЛТ 10 Гр

Преимущества интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ)

- **Непосредственное подведение источника облучения к ложу опухоли**
- **Снижение воздействия на кожу, подкожную клетчатку, сердце, легкие**
- **Сокращение сроков проведения лучевой терапии**
- **Снижение уровня местного рецидивирования и отдаленного метастазирования**



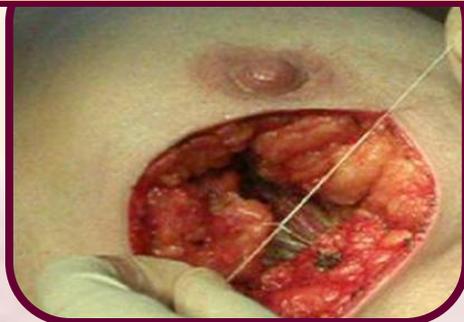
**Аппарат
МИБ 6 МэВ**

Интраоперационная лучевая терапия в НИИ онкологии

Вид раны после секторальной резекции



Формирование дна



Фиксирование краев раны к коллиматору



Коллиматор установлен в рану
Проведение ИОЛТ (10 Гр)

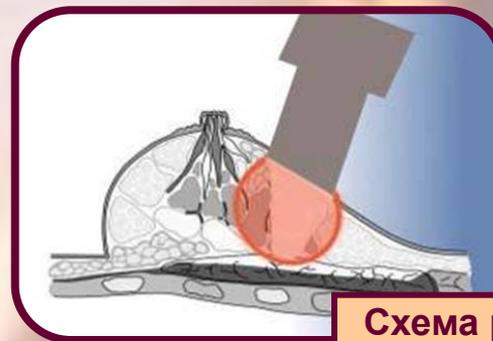


Схема распределения
излучения в ране

5-летние результаты лечения

Группы	Местные рецидивы, %
ИОЛТ+ДЛТ	2,38%
ДЛТ	8,81%

Электронная терапия при РМЖ



Линейный ускоритель



**Облучение зон регионарного лимфооттока и
области послеоперационного рубца**

Однако

- Неудовлетворительные результаты лечения, в первую очередь, определяются развитием **отдалённых метастазов**, в том числе и у больных с ранними формами РМЖ
- Именно это и определяет необходимость **системной терапии**

Факторы, определяющие выбор объема органосохраняющего лечения у больных РМЖ

Распространенность опухолевого процесса

- соотношение объемов опухоли и молочной железы
- локализация
- характер роста опухоли
- уровень поражения регионарных лимфатических узлов

Контроль риска рецидива

Биологические особенности опухоли

- морфологический тип
- степень злокачественности
- наличие опухолевых эмболов
- ER, PR
- HER2
- Выраженность внутрипротокового компонента

Контроль риска метастазирования

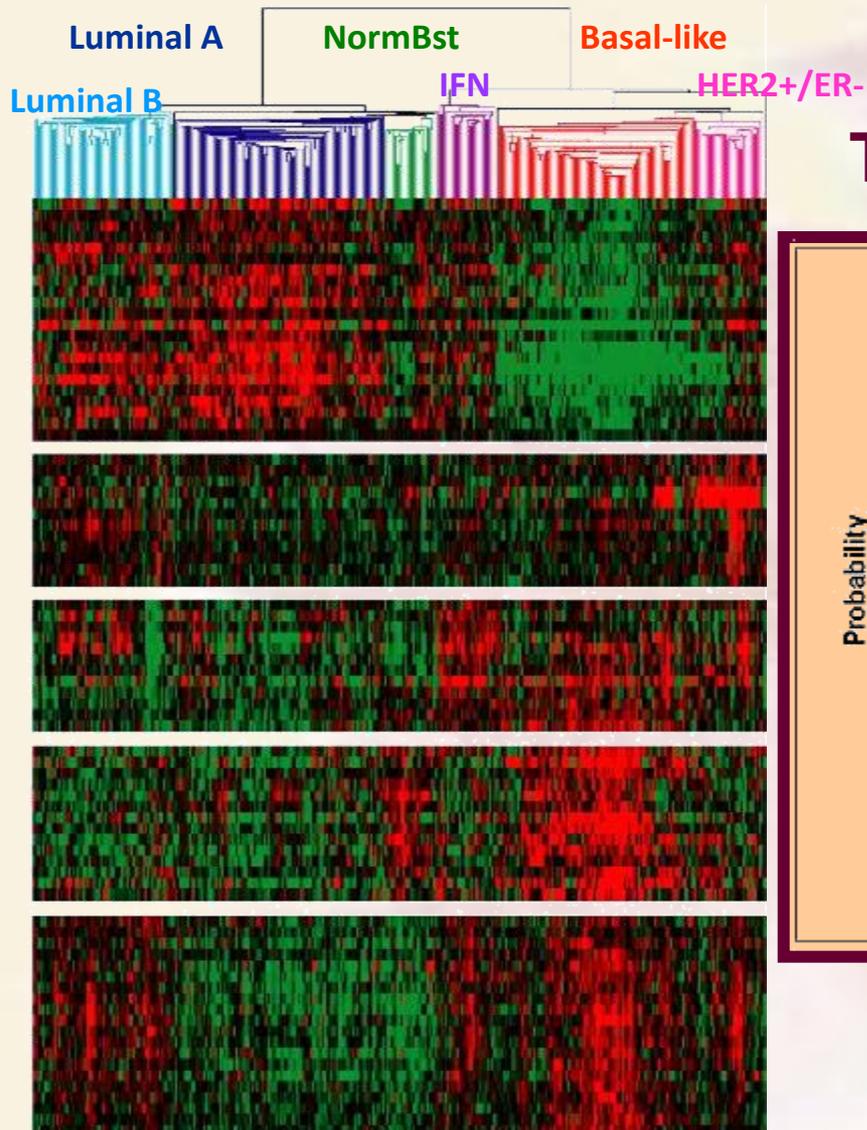
Адъювантное лечение раннего РМЖ в зависимости от терапевтических мишеней и категории риска

(Сан-Галлен, Швейцария 2007)

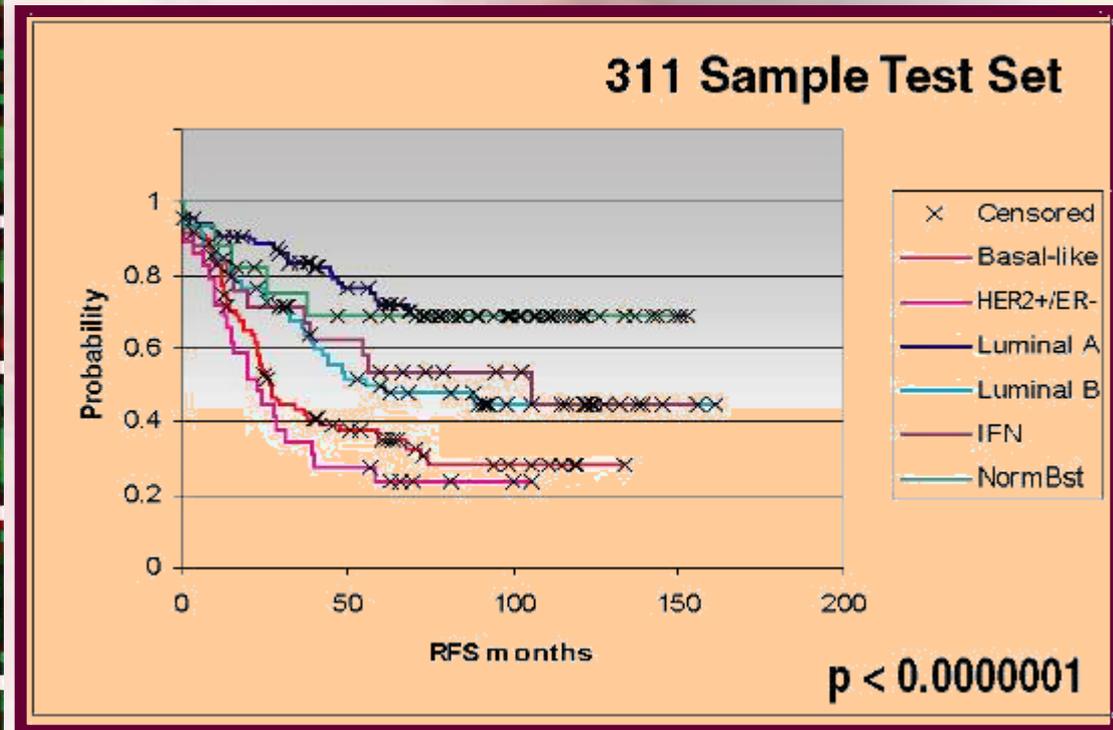
	HER-2 (отрицательный)						HER-2 (положительный)						
Чувствительность к ЭТ	Высокая		Промежуточная		Отсутствует		Высокая		Промежуточная		Отсутствует		
	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	
Менструальный статус	ЭТ	ЭТ	ЭТ	ЭТ	ЭТ	ЭТ	ЭТ	ЭТ	ЭТ	ЭТ	ЭТ	ЭТ	ЭТ
Низкий риск	ЭТ	ЭТ	ЭТ	ЭТ									
Промежуточный риск	ЭТ	ЭТ	ХТ ЭТ	ХТ ЭТ	ХТ	ХТ	ХТ ЭТ +Т	ХТ ЭТ +Т	ХТ ЭТ +Т	ХТ ЭТ +Т	ХТ ЭТ +Т	ХТ ЭТ +Т	ХТ ЭТ +Т
Высокий риск	ХТ ЭТ	ХТ ЭТ	ХТ ЭТ	ХТ ЭТ	ХТ	ХТ	ХТ ЭТ +Т	ХТ ЭТ +Т	ХТ ЭТ +Т	ХТ ЭТ +Т	ХТ ЭТ +Т	ХТ ЭТ +Т	ХТ ЭТ +Т

Т – транстузумаб (Герцептин)

Молекулярно-генетическая классификация РМЖ



Типы РМЖ (Perou et.al.,2001)



Сегодня...

- Выделение отдельных генетических подвидов РМЖ с определённым прогнозом, позволили радикальным образом пересмотреть подходы к назначению адъювантной терапии
- Теперь они стали базироваться не на категориях риска, в зависимости от стадии заболевания, отдельных биологических маркеров, а в большей мере на определении способности опухоли ответить на лечение

Сегодня...

- Использование простого набора иммуногистохимических показателей, таких как

ER, PR, Her2 neu, Ki 67

- Позволяют получить такую клинически значимую информацию, которая сопоставима с генетическим тестированием

Показания к выбору системных методов лечения



Молекулярно-генетическая классификация РМЖ

Типы РМЖ

(Perou et.al.,2001)

Люминальный тип А

↑РЭ+,
↑РП+,
Her-2neu(-)
↓Ki 67

ГОРМОНОТЕРАПИЯ

Тамоксифен
Ингибиторы ароматазы
Более чем на **30 %** снижает риск развития рецидива и летальных исходов

Люминальный тип В

РЭ+,
РП+,
Her-2neu(+) или ↑Ki 67

ХИМИОТЕРАПИЯ

ГОРМОНОТЕРАПИЯ

Молекулярно-генетическая классификация РМЖ

Типы РМЖ

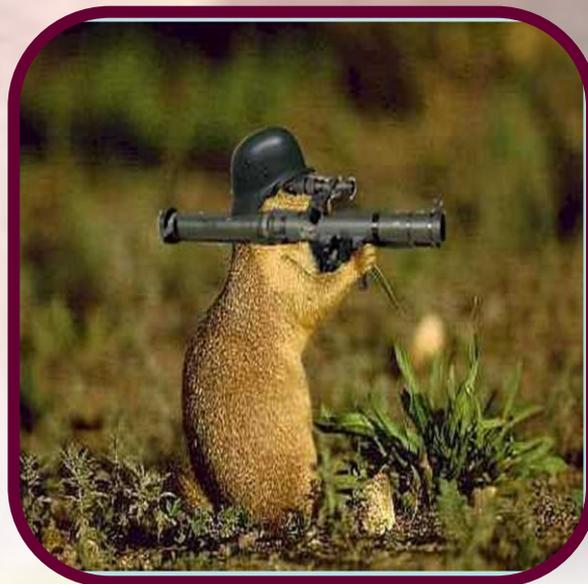
(Perou et.al.,2001)

Her-2neu(+)

РЭ-,
РП-,
Кі 67

ХИМИОТЕРАПИЯ

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

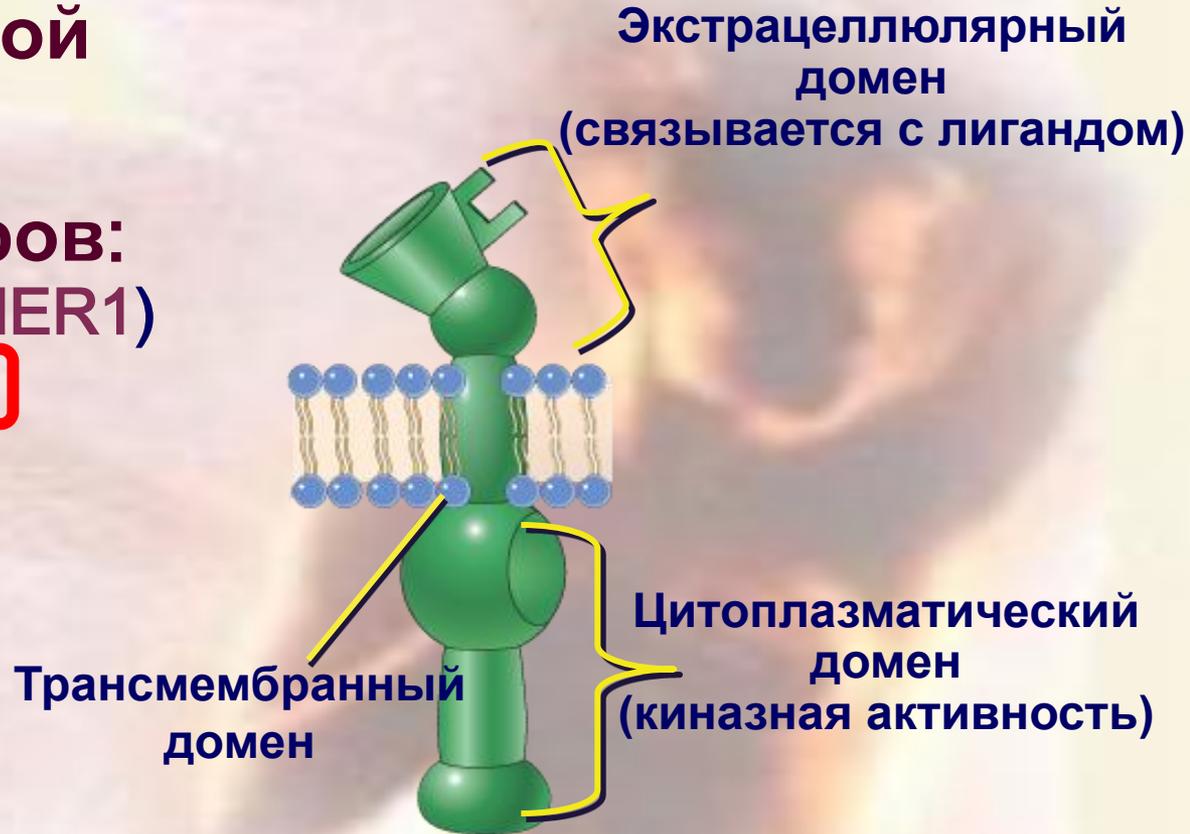


Биологически направленная «таргетная» терапия

Мишень «target»	Лекарственный препарат
Рецепторы стероидных гормонов	Эндокринотерапия: тамоксифен, ингибиторы ароматазы, чистые антиэстрогены
HER2/neu Erb1 Her 2	Трастузумаб (Герцептин ®)
HER1+	Лапатиниб (Tyverb®)
VEGF	Бевацизумаб (Авастин ®)

Семейство рецепторов EGFR

- Рецепторы с тирозинкиназной активностью
- Типы рецепторов:
 - ErbB-1 (EGFR/HER1)
 - ErbB-2 (HER2)
 - ErbB-3 (HER3)
 - ErbB-4 (HER4)



Адьювантная терапия **герцептином** предотвращает развитие рецидивов у **28000** пациенток на протяжении 10-летнего периода (данные 5 крупнейших стран Европы)



Герцептин значительно повышает выживаемость больных HER2-(+) РМЖ

Результаты 4 крупных рандомизированных исследований (n > 12 тыс.)



*Выживаемость без признаков заболевания подтверждена 4-летним наблюдением

AC, доксорубицин + циклофосфамид

P, паклитаксел

H, трастузумаб

CTx, химиотерапия

TCH доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб

1. Slamon et al. SABCs 2009

2. Smith et al. Lancet 2007

3. Gianni et al. St Gallen 2009

4. Perez et al. ASCO 2007

Сегодня...

ГЕРЦЕПТИН внесён в стандарты лечения
HER-2(+) раннего РМЖ

➤ **NCCN**

- применение герцептина для **T (>1 см) или N(+)** РМЖ **N₀**
- **обсуждается** применение герцептина при **N₀ T(0.6-1 см)**

➤ **ESMO**

- лечение **HER2(+)** **N₀ T (≥1 см)** или **N(+)** опухолей **герцептином**

➤ **St Gallen**

- лечение **HER2(+)** при **T (≥1 см)** и **HER2(+), N(+)** РМЖ **герцептином**

Молекулярно-генетическая классификация РМЖ

Типы РМЖ

(Perou et.al.,2001)

Триплнегативный
РМЖ

РЭ-,

РП-,

Her-2neu(-)

Ki 67

ХИМИОТЕРАПИЯ

Наиболее распространенные схемы химиотерапии, применяющиеся при лечении рака молочной железы

CMF	<i>Циклофосфан, Метотрексат, 5-фторурацил</i>
AC	<i>Доксорубин, Циклофосфан</i>
FAC	<i>Фторурацил, Доксорубин, Циклофосфан</i>
FEC	<i>5 ФУ, Эпирубин, Циклофосфан</i>
T mono	<i>Таксаны монотерапия</i>
A-T	<i>Антрациклины + Доцетаксел</i>
A-P	<i>Антрациклины + Паклитаксел</i>

История развития адъювантной химиотерапии РМЖ

1970-е

- ✓ До появления антрациклинов
 - ✓ CMF - циклофосфан метотрексат фторурацил
 - ✓ медиана наблюдения 28,9 лет, относительное снижение риска рецидива на 29%,
 - ✓ относительное снижение риска смерти на 21% по сравнению с группой, получившей только хирургическое лечение*

1980-е

- ✓ С появлением антрациклинов

- ✓ Комбинации: AC, FAC, AVCMF, FEC, SEF
- ✓ Последовательные и альтерн.
- ✓ Интенсивность дозы, высокодозная ХТ

1990-е

- ✓ Таксаны (Паклитаксел, Доцетаксел)

- ✓ Последовательные схемы: AC ⇒ T
- ✓ Комбинации: AT, TAC

2000-е

*Bonadonna G et al. 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. BMJ. 2005 Jan 29;330(7485):217

Эффективность адъювантной химиотерапии РМЖ

EBCTCG Мета-анализ 2005-06 (Оксфорд)

Без х/т > CMF > Антрациклины > Таксаны

Схема	Относительное сокращение рецидива	Относительное сокращение смертности
CMF	17%	10%
+ Антрациклины	20%	13%
+ Таксаны	24%	16%

Сегодня золотым стандартом химиотерапии операбельного РМЖ являются таксаны

ТАКСОТЕР в адъювантной терапии РМЖ

результаты основных исследований

	Режим ХТ	БРВ	↓ Риска рецидива	ОВ	↓ Риска смерти
BCIRG 001 2005	TAC vs FAC	75% vs 68%	28% p 0,001	87% vs 81%	30% p 0,008
PACS 01 2006	3FEC-3T vs 6FEC	78,4% vs 73,2%	18% p 0,034	90,7% vs 86%	27% p 0,05
USO 9735* 2007	TC vs AC	81% vs 75%	26% p 0,033	87% vs 82%	31% p 0,032
FinHER 2009	3T trastuzumab- 3FEC vs 8V trastuzumab - FEC	86,8% vs 81,6%	34% p 0,01	92,6% vs 89,3%	30% p 0,086
BCIRG 006 2009	AC-TH vs TCbH vs AC-T	84% vs 81% vs 75%	36% и 25% vs AC-T	92% vs 91% vs 87%	37% и 23% vs AC-T

* 7-летние данные

Таксаны в стандартах терапии РМЖ

NCCN Guidelines™ Version 2.2011 Invasive Breast Cancer NEOADJUVANT/ADJUVANT CHEMOTHERAPY

NON-TRASTUZUMAB CONTAINING REGIMENS

Preferred Adjuvant Regimens:

- TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide)
- Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed by paclitaxel every 2 weeks
- AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed by weekly paclitaxel
- TC (docetaxel and cyclophosphamide)
- AC (doxorubicin/cyclophosphamide)

Other Adjuvant Regimens:

- FAC/CAF (fluorouracil/doxorubicin/cyclophosphamide)
- FEC/CEF (cyclophosphamide/epirubicin/fluorouracil)
- CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)
- AC followed by docetaxel every 3 weeks
- EC (epirubicin/cyclophosphamide)
- A followed by T followed by C (doxorubicin followed by paclitaxel followed by cyclophosphamide) every 2 weekly regimen with filgrastim support
- FEC followed by T (fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel)
- FEC (fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide) followed by weekly paclitaxel

TRASTUZUMAB REGIMENS CONTAINING

Preferred Adjuvant Regimen:

- AC followed by T + concurrent trastuzumab (doxorubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel plus trastuzumab, various schedules)
- TCH (docetaxel, carboplatin, trastuzumab)

Other Adjuvant Regimens:

- Docetaxel + trastuzumab followed by FEC (fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide)
- Chemotherapy followed by trastuzumab sequentially
- AC followed by docetaxel + trastuzumab

Neoadjuvant:

- T + trastuzumab followed by CEF + trastuzumab (paclitaxel plus trastuzumab followed by cyclophosphamide/epirubicin/fluorouracil plus trastuzumab)

ТАКСАНЫ в стандартах терапии РМЖ, ESMO 2010

Режим	Количество курсов	Продолжительность курса (в неделях)
AC	4	3
CMF	6	4
FEC ₁₀₀	6	3
CEF	6	3 → 4
A (или E) → CMF	4 → 4 (-8)	3 → 4
AP → CMF	4 → 4	3
DC	4	3
AC → D	4 → 4	3 → 3
AC → Pqwk	4 → 4	3 → 3
ddAC → ddP (G-CSF)	4 → 4	2 → 2
DAC	6	3
FEC ₁₀₀ → D	3 → 3	3 → 3

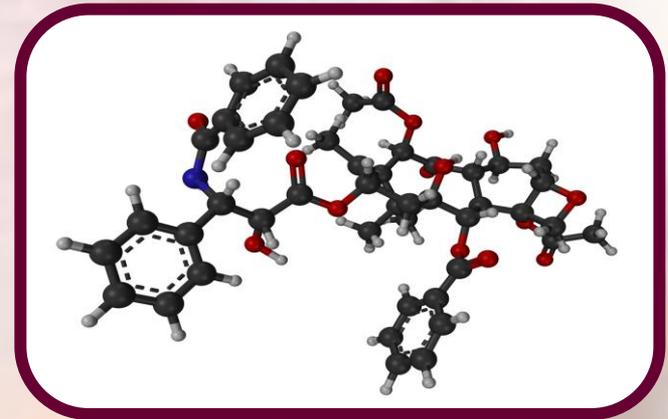
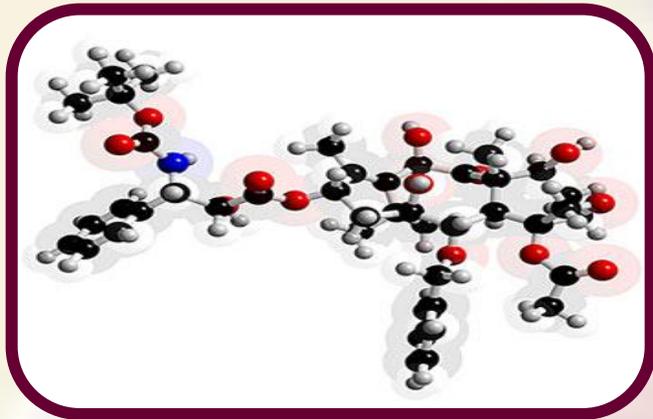
Наибольшие трудности возникают при...

- определении показаний к лекарственному лечению
- выборе схемы химиотерапии

На сегодняшний день **золотым стандартом** для проведения **адъювантной** химиотерапии у больных с операбельным РМЖ, имеющих высокий риск развития прогрессирования заболевания, являются **Таксаны**

(ESMO, NCCN, St. Gallen)

Таксаны представлены двумя молекулами – доцетакселом и паклитакселом



Однако доцетаксел

- продемонстрировал более значимое преимущество в адъювантном режиме
- более высокую эффективность при использовании его в комбинациях с антрациклинами (одновременно или последовательно), в безантрациклиновых схемах а также с трастузумабом

Это позволило снизить риск развития рецидива и летальных исходов у больных операбельным РМЖ

Эффективность и безопасность оригинального доцетаксела (Таксотера) хорошо изучена во многих крупных рандомизированных исследованиях и подтверждена длительным практическим применением



Противоопухолевые препараты: особые проблемы

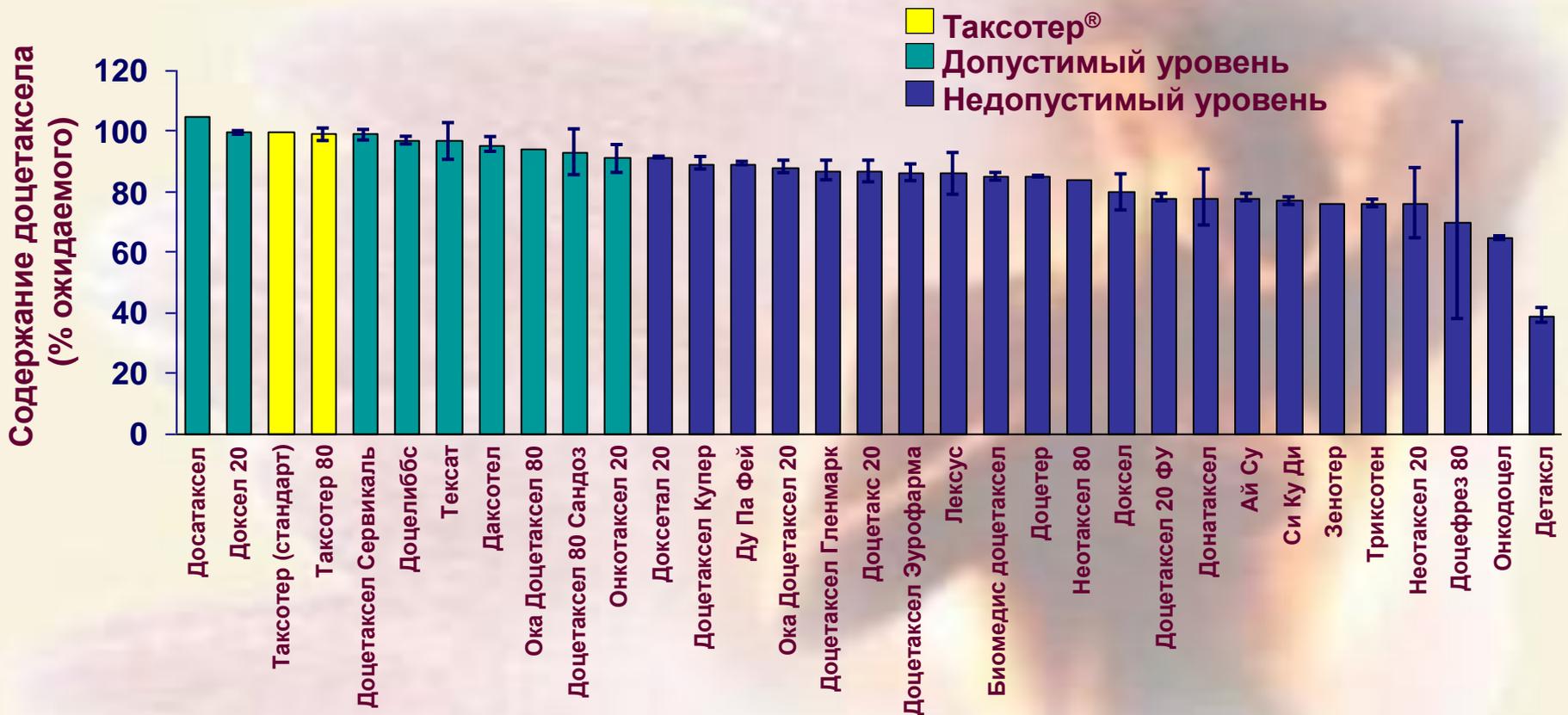
- Противоопухолевые препараты обладают узким терапевтическим «окном», крайне важна точность дозирования
 - Препараты рассматриваются как «препараты критической дозы», если:
 - дозы зависят от массы тела
 - необходим мониторинг концентраций в крови
- Большинство противоопухолевых препаратов вводится внутривенно

Сравнительное исследование генериков доцетаксела и Таксотера®:

- **На рынках некоторых стран имеются генерики доцетаксела**
 - В целом, они считаются эквивалентными оригинальному препарату
- **Независимой (внешней) лабораторией было предпринято исследование, в котором сравнивали Таксотер® и 31 генерический препарат доцетаксела**
 - Препараты производства Азии, Африки, стран Ближнего Востока и Латинской Америки
- **Основное внимание уделено химическому составу изучаемых лекарственных форм**
 - Содержание Доцетаксела
 - Суммарное содержание примесей
 - Содержание примесей, отсутствующих в Таксотере®
 - Условия хранения

Сравнение Таксотера® с генериками доцетаксела: более двух третей проанализированных генериков имели недостаточное содержание доцетаксела

- Допустимое содержание доцетаксела: 90%–110% от содержания в образце препарата сравнения - Таксотере® 20 мг



Вертикальные линии «разброса» отражают вариабельность результатов анализа двух флаконов

Сравнение Таксотера® с генериками доцетаксела: в 74% проанализированных генериков обнаружено недопустимо высокое суммарное содержание примесей

- Допустимое содержание примесей (3%) определялось как их количество, вдвое превышавшее содержание примесей в стандартном образце Таксотера® 20 мг



Основные выводы исследования

В 90% генериков доцетаксела выявлено:

- недостаточное количество активного препарата
- высокие концентрации примесей или и то, и другое

Ни один генерик доцетаксела

- не был идентичен по химическому составу Таксотеру
- не мог храниться при температуре до 25°C

Экономия средств?

- **Подкомитет по оценке лекарств и технологий при Американской академии неврологии (1990):**

« ...ежегодная экономия может быть в несколько раз перекрыта расходами на преодоление медицинских проблем, возникающих при лечении генериками»



**«Региональная программа по
улучшению помощи пациенткам с
операбельными формами рака
молочной железы»**

Цель региональной программы:

- **Улучшение показателей выживаемости у больных с операбельными формами РМЖ на территории Сибирского и Дальневосточного ФО**

Пути реализации программы на территории Сибирского и Дальневосточного ФО

КТО будет включается в программу?

- Пациентки с операбельным РМЖ ≤ 60 лет, как наиболее значимая социальная категория с максимальной ожидаемой продолжительностью жизни (трудоспособные, социально активные женщины), имеющие высокий риск развития рецидива заболевания и потенциальную чувствительность к химиотерапии

Проведение организационных мероприятий по ранней диагностике РМЖ

- **Внедрение в работу онкологических диспансеров диагностического алгоритма, разработанного Томским НИИ онкологии, предполагающего использование:**
 - **высокотехнологического специализированного оборудования (маммографов, ультразвуковых аппаратов)**
 - **опыта работы высококвалифицированных специалистов – лучевых диагностов, онкологов, патоморфологов**
- **Установление тесного взаимодействия между деятельностью онкологических диспансеров и учреждениями общей лечебной сети**
- **Проведение обучающих семинаров, конференций, мастер-классов**



Собственный опыт работы

- Создание диагностического центра 1996г на базе – НИИ онкологии:
 - высококласное оборудование
 - квалифицированные кадры
 - разработка программы



маммография



УЗИ



осмотр врача



биопсия



распределение потока пациентов

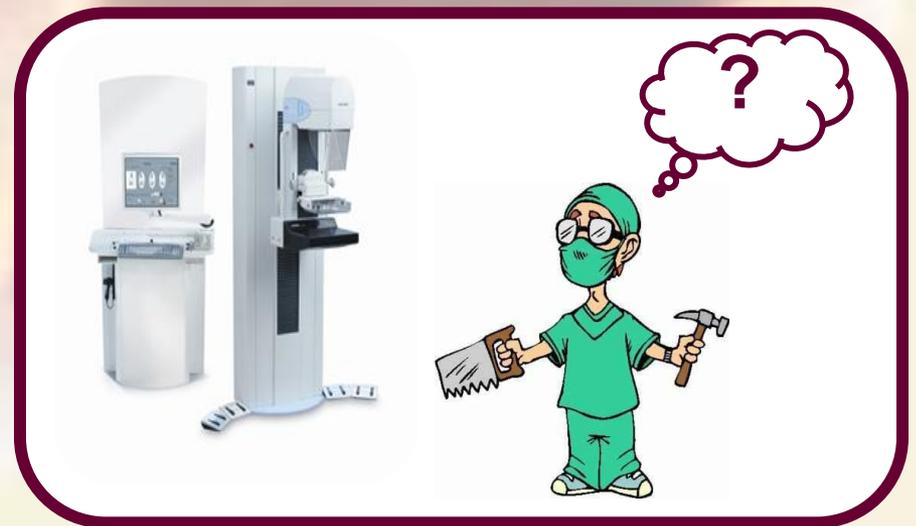
Диагностический алгоритм

1 этап - «скрининг»

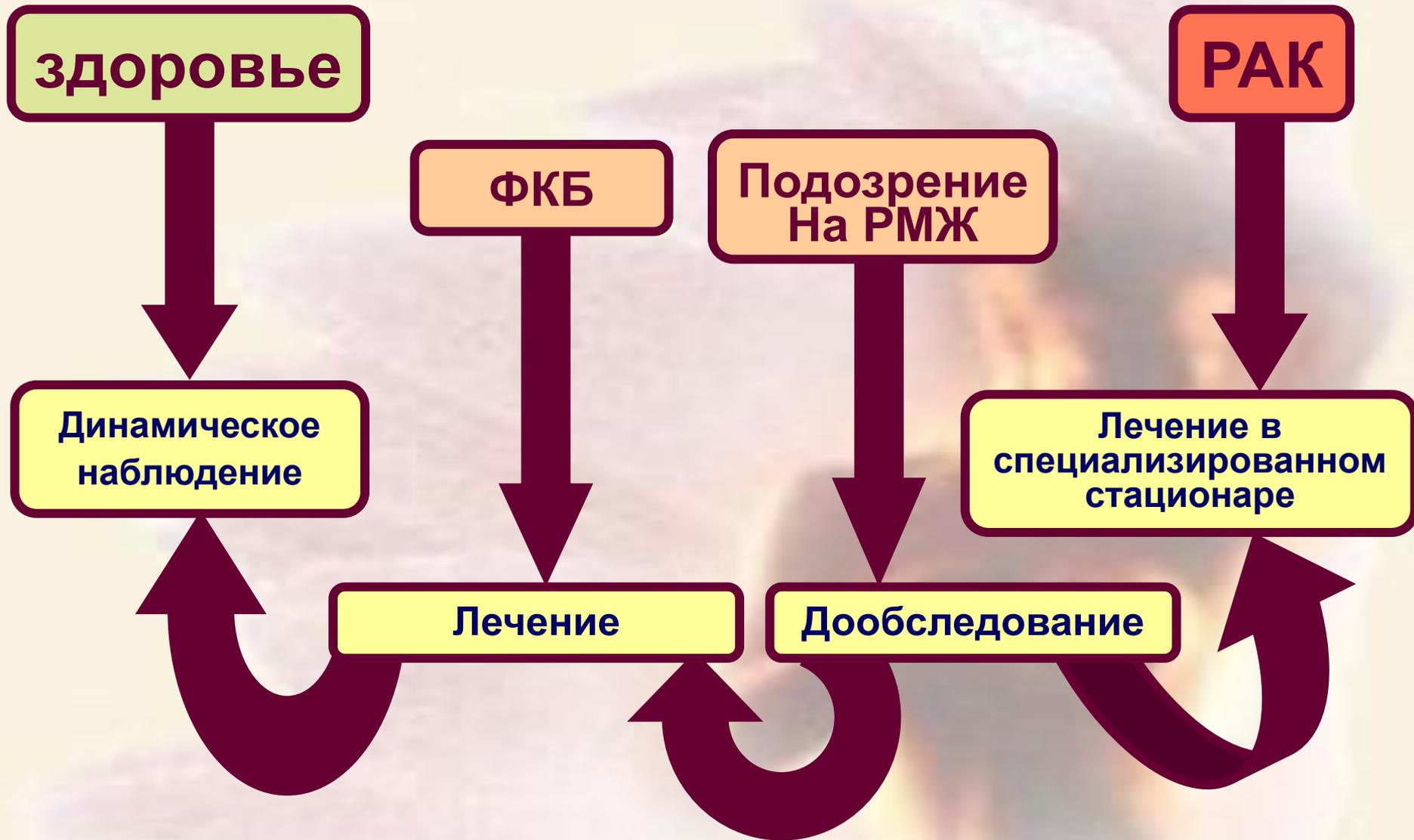
- УЗИ молочных желез (женщинам до 35 лет)
- Маммография (женщинам старше 35 лет)

2 этап - уточняющая диагностика

- Клинический осмотр
- Использование дополнительных визуализирующих методов (прицельная маммография, дуктография)
- Выполнение биопсии под контролем УЗИ, маммографии
- Морфологическое исследование



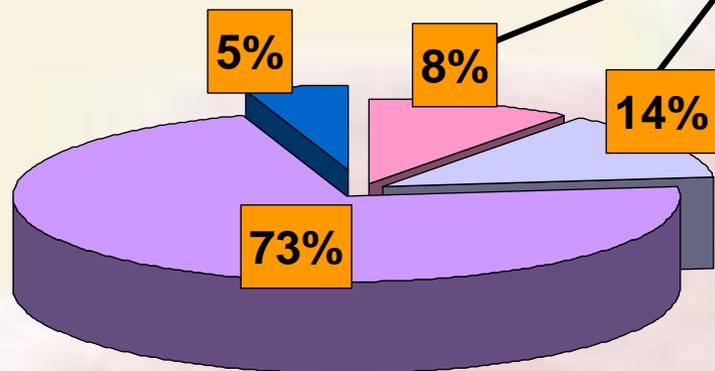
Принятие диагностического решения



Базовое учреждение – НИИ Онкологии

Результаты деятельности диагностического центра 1996 – 2013гг.

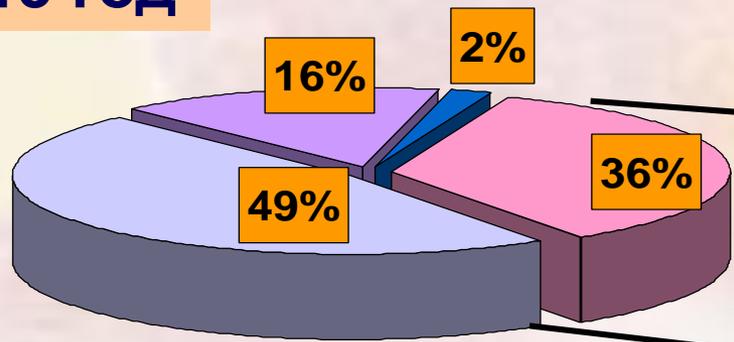
1996 год



I + II ст = 22%
непальпируемые
0%

- I стадия
- II стадия
- III стадия
- IV стадия

2013 год



I + II ст = 85%
непальпируемые
8 - 10%

Лечение больных операбельными формами РМЖ – комплексный подход

➤ Хирургическое лечение

- Возможно проведение радикальной мастэктомии или радикальной резекции (при наличии показаний и достаточной квалификации хирурга)

➤ Лучевая терапия

- Выполняется по показаниям: при органосохраняющих операциях проводится на оставшуюся молочную железу, при N₂₋₃ на зоны регионарного метастазирования. При мультицентрическом характере роста опухоли у больных, перенесших радикальную мастэктомию – на послеоперационный рубец

➤ Гормонотерапия

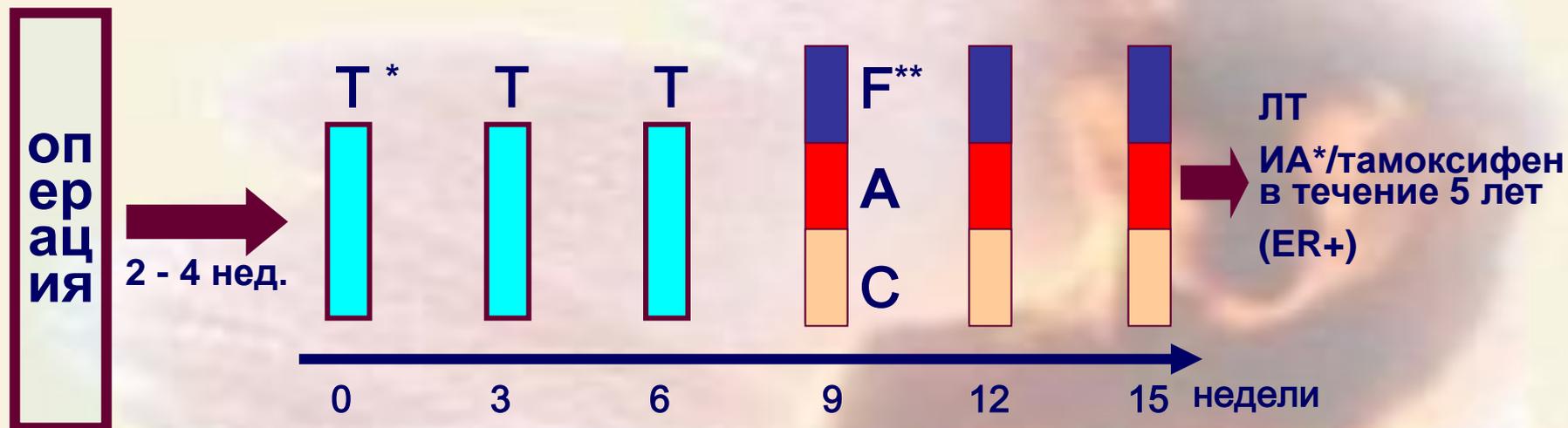
- Проводится по показаниям в послеоперационном периоде при ER(+) PR(+). Могут использоваться тамоксифен или ингибиторы ароматазы. Продолжительность лечения 5 лет

Химиотерапия

- Проведение системной цитостатической терапии будет выполняться в адъювантном режиме, через 2-4 недели после операции, у больных, имеющих прогностически неблагоприятные критерии прогноза:
 - N+
 - трижды негативный РМЖ
 - Her 2+ РМЖ
 - Luminal B тип РМЖ (с определением Ki67 >14%)

(с

Схема адъювантной терапии больных операбельным РМЖ



- *ТАКСОТЕР 100 мг/м² в виде одночасовой в/в инфузии
- **FAC: 5-фторурацил – 500 мг/м² внутривенно в 1 день
адриамицин – 50 мг/м² внутривенно в 1 день
циклофосфан – 500 мг/м² внутривенно в 1 день

Определение прогностических факторов

- Для выделения прогностически значимых параметров и определения подходов к лечению необходимо
 - проведение морфологического исследования опухолевой ткани (гистотип опухоли, степень злокачественности, наличие опухолевых эмболов, выраженность внутрипротокового компонента)
 - определение экспрессии ER, PR, HER2 статуса, Ki 67 по ИГХ
- Выполнение этих исследований осуществляется на базе патологоанатомических лабораторий ОД
- В качестве референсной лаборатории предлагается использовать патологоанатомическое отделение НИИ онкологии СО РАМН

Оценка результатов лечения

- **Минимальный период наблюдения за больными, включенными в программу, составит 3 года, максимальный - 5 лет**
- **Ежегодно на совместных будет проводиться анализ и обсуждение промежуточных данных**
- **Планируется публикация промежуточных и отдаленных результатов лечения в периодических медицинских изданиях**

Обучение

В рамках Региональной Программы силами сотрудников НИИ онкологии проводится:

- **проведение выездных семинаров, мастер-классов с участием маммологов и лучевых диагностов**
- **обучение специалистов различных профилей (хирургов, маммологов, химиотерапевтов, радиологов, лучевых диагностов, патоморфологов) на рабочих местах в профильных подразделениях НИИ онкологии**

Организационные мероприятия

Для реализации программы :

- Определены **центры по СФО**, участвующих в программе
- Определены необходимые **ресурсы**
- Начало реализации программы 2011г.

Партнерство

- В условиях реального финансирования в регионах и трудностей с лекарственным обеспечением, соблюдение стандартов лечения, принятых во всем мире, не всегда возможно
- Важно рациональное использование имеющихся средств и ресурсов
- Для реализации Региональной Программы НИИ онкологии г. Томска привлек в качестве партнера компанию Санофи-авентис
- Санофи-авентис вносит свой вклад в решение проблемы лечения пациенток с операбельными формами РМЖ, обеспечивая часть больных, включенных в программу, препаратом **ТАКСОТЕР 80** мг на безвозмездной основе

ПРОГРАММА была утверждена и принята к выполнению 7 апреля 2011 на заседании координационного совета по здравоохранению при полномочном представителе президента РФ по СФО

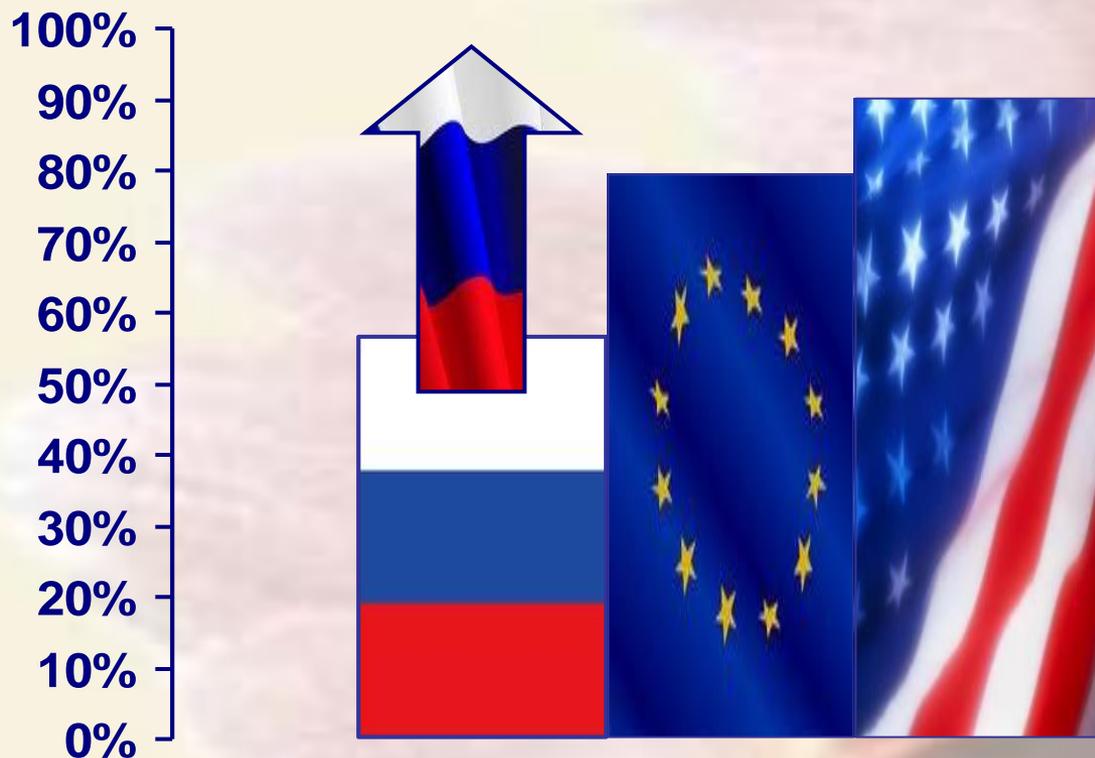
**Координационный совет
По Здравоохранению СФО**

**Региональная
программа по лечению
ранних форм РМЖ**

**НИИ онкологии
Томск**

**Внебюджетное
финансирование**

К чему стремимся?



**Рост показателей 5-летней
выживаемости больных РМЖ в РФ**

Заключение



**Высокая
эффективность
лечения**

**Использование
высокотехнологических
методов лечения**

**Комплексная оценка клинико-морфологических,
молекулярно-генетических параметров**

Мероприятия, направленные на раннюю диагностику РМЖ

Спасибо за внимание !

