МОСКВА
14-15 апреля 2016

Междисциплинарная конференция RUSSCO

РАЗЛИЧНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

АОР Ассоциация Онкологов России

ФГБУ РОНЦ ИМ. Н.Н.БЛОХИНА МИНЗДРАВА РОССИИ

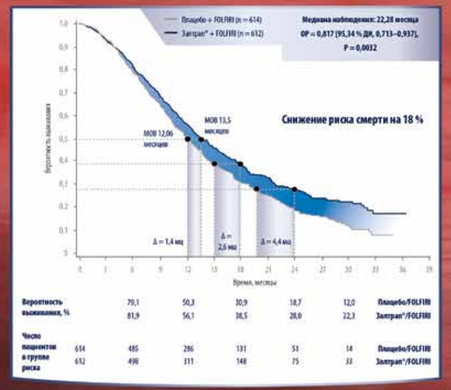
RUSSCO

rosoncoweb.ru

Лечение метастатического колоректального рака

Залтрап® — первый антиангиогенный препарат, достоверно увеличивающий общую выживаемость в комбинации с FOLFIRI после прогрессирования на химиотерапии с оксалиплатином

VELOUR: общая выживаемость



Вероятность выживания, %		79,1	50,3	30,9	18,7	12,0	Плацебо/FOLFIRI
		81,9	56,1	38,5	28,0	22,3	Залтрап®/FOLFIRI
Число пациентов в группе риска	614	485	286	131	51	14	Плацебо/FOLFIRI
	612	498	311	148	75	33	Залтрап®/FOLFIRI

Залтрап® + FOLFIRI обеспечивает достоверное:

- увеличение общей выживаемости независимо от предшествующего применения бевацизумаба;
- увеличение медианы выживаемости без прогрессирования;
- увеличение частоты объективных ответов.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Залтрап®
Регистрационный номер: ЛП-002534. Торговое название: Залтрап®. МНН: афлиберцепт.
Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Показания к применению: метастатический колоректальный рак (мКРР) (у взрослых пациентов), резистентный к оксалиплатинсодержащей химиотерапии или прогрессирующий после ее применения (препарат Залтрап® в комбинации с режимом, включающим иринотекан, фторурацил, кальция фолинат (FOLFIRI).
Противопоказания: гиперчувствительность к афлиберцепту или любому из вспомогательных веществ препарата Залтрап®; тяжелые кровотечения; артериальная гипертензия, не поддающаяся медикаментозной коррекции; хроническая сердечная недостаточность III–IV класса (по классификации NYHA); тяжелая степень печеночной недостаточности; офтальмологическое применение или введение в стекловидное тело; беременность; период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет.
Условия отпуска: отпускается по рецепту. Производитель: Санофи-авентис Дойчланд ГмбХ, Германия.
Претензии потребителей направлять по адресу в России: 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru.
Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.
МОВ — медиана общей выживаемости.

SANOFI ONCOLOGY

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru SARU.AFL.15.06.0155

[1] Van Cutsem E., et al. J Clin Oncol. 2012 Oct 1; 30 (28): 3499–506.
[2] Ruff P., et al. Eur J Cancer. 2015 Jan.; 51 (1): 18–26.

ЗАЛТРАП®
афлиберцепт
Лучшая для фактичных роста сосудов VEGF-A, VEGF-B и PLGF

14-15 апреля 2016
Россия, Москва

МАТЕРИАЛЫ

Междисциплинарная конференция RUSSCO

Различные аспекты диагностики и лечения колоректального рака

© Защищено авторским правом.
Ни одна часть настоящего издания не может быть воспроизведена в каком-либо виде без согласия авторов.

СОДЕРЖАНИЕ

Выжидательная тактика при «полном» клиническом ответе на химиолучевую терапию у больных аденогенным раком прямой кишки
к.м.н. З. З. Мамедли (Москва) 3

Адъювантная химиотерапия при раке ободочной кишки
проф. Л. Ю. Владимирова (Ростов-на-Дону) 10

Спорные вопросы адъювантной химиотерапии рака прямой кишки
к.м.н. М.Ю. Федянин (Москва) 16

Существуют ли предикторы эффективности химиотерапии при метастатическом колоректальном раке?
к.м.н. Н.М. Волков (Санкт-Петербург) 22

Предикторы эффективности таргетной терапии
к.м.н. М.Ю. Федянин (Москва) 28

RAS-тестирование: жидкая биопсия? Преимущества и проблемы
к.м.н. И.А. Демидова (Москва) 38

Лекарственная терапия колоректального рака у больных пожилого возраста
к.м.н. Н.С. Бесова (Москва) 43

IMRT, VMAT технологии в комплексном лечении больных аденогенным раком прямой кишки
к.м.н. В.В. Глебовская (Москва) 50

Стереотаксическая радиотерапия в комплексном лечении больных колоректальным раком с метастазами в печень
д-р Д.С. Романов (Москва) 59

Стереотаксическая радиотерапия в лечении больных колоректальным раком с метастазами в головной мозг
проф. А.В. Голанов (Москва) 65

Выжидательная тактика при «полном» клиническом ответе на химиолучевую терапию у больных аденогенным раком прямой кишки

к.м.н. З. З. Мамедли (Москва)

презентация

Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н.Блохина

Выжидательная тактика при «полном» клиническом ответе на химиолучевую терапию у больных аденогенным раком прямой кишки

Отделение проктологии к.м.н. Мамедли З.З.

XXI век – что изменилось ?

Улучшение результатов лечения

- Хирургия – ТМЭ
- Неоадъювантная терапия
- Стадирование – МРТ, ТрУЗИ

Улучшение результатов лечения - хирургия

Автор	# пациентов	дизайн	% рецидивы	Сроки иссле-дования	Сроки наблюдения
Heald 1998	519	Ретро-спективный	6	1978-97	5 лет
Martiling 2000	381	Ретро-спективный	6	1994-97	2 года
Kapiteijn 2001	1748	Ретро-спективный	8,2	1996-99	2 года
Wibe 2002	686	Ретро-спективный	7	1993-97	14-60 мес

Улучшение результатов лечения - хирургия

Исследования	Рандомизация	Рецидивы (5-летний)	P	5-летняя общая выживаемость	P
Swedish RCT	Хирургия	26,9%	0,001	48%	0,004
	5х5Гр + традиционная хирургия	11,4%		58%	

ТМЭ

Исследования	Рандомизация	Рецидивы (5-летний)	P	5-летняя общая выживаемость	P
Dutch TME	ТМЭ	10,9%	0,001	64%	0,902
	5х5Гр + ТМЭ	5,6%		64%	

Необходима ли лучевая терапия когда мы владеем хорошей хирургической техникой

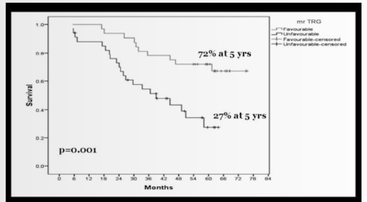
?

Преимущество:

25-35%

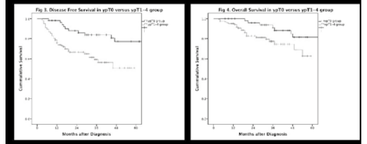
полный патоморфологический ответ

Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial.



Патоморфоз и выживаемость (Patel et al JCO 2011)

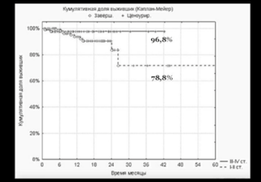
Патоморфоз и выживаемость (cT3c/d после ХЛТ(n=208)



G.Brown, 2013

Патоморфоз и выживаемость

отделение проктологии РОНЦ



p=0.5

Необходима ли операция, когда мы имеем «полный» клинический ответ на химиолучевую терапию

?

ТМЭ – осложнения:

- ✓ Тазовый абсцесс 2-14%
- ✓ Несостоятельность анастомоза: 11–20%
- ✓ Недержание мочи: 3–15%
- ✓ Анальная инконтиненция 10-32%
- ✓ Сексуальные расстройства: 5-70%
- ✓ Послеоперационная смертность: 4-12%

Kim NK, Aahn TW, Park JK, Lee KY, Lee WH, Sohn SK, Min JS: Assessment of sexual and voiding function after total mesorectal excision with pelvic autonomic nerve preservation in males with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(9):1178-1185.

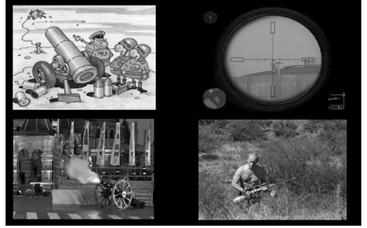
Lujna-Pe rez P, Rodr iguez-Ram irez S, Vega J, Sandoval E, La- bastida S: Morbidity and mortality following abdominoperineal resection for low rectal adenocarcinoma. *Rev Invest Clin.* 2001;53:368-93.

Camilleri-Brennan J, Steele RJ: Objective assessment of mor- bidity and quality of life after surgery for low rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2001;4:61-6.

Nesbakken A, Nygaard K, Bull-Njaa T, Carlsen E, Eri LM: Bladder and sexual dysfunction after mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg.* 2000;87:206-10.

Технологии ЛТ

Технологии ЛТ



Operative Versus Nonoperative Treatment for Stage 0 Distal Rectal Cancer Following Chemoradiation Therapy

Long-term Results

Angelita Habr-Gama, MD, Rodrigo Oliva Perez, MD,* Wladimir Nadalin, MD,† Jorge Sabbaga, MD,‡ Ulysses Ribeiro Jr, MD,‡ Afonso Henrique Silva e Sousa Jr, MD,* Fábio Guilherme Campos, MD,* Desidério Roberto Kiss, MD,* and Joaquim Gama-Rodrigues, MD‡*

- *265 пациентов после неоадъювантной ХЛТ*
- *28 % полный клинический ответ*
- *наблюдение 57 мес.:*
- *2 пациента - рецидив, 3 - прогрессирование*

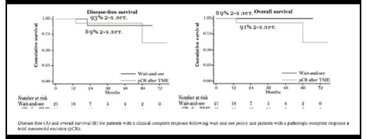
общ/безрец выж-сть
«полный» ответ 100/92%
«неполный» ответ 88/83%

A.Habr-Gama, 2004 Annals of Surgery

Maastricht experience, 2013 M.Maas

- **20 пациентов урToNoMo - (ТМЭ)**
  - 1 умер через 2 года – осложнение после закрытия стомы.
  - 1 умер через 5 лет – прогрессирование на 3-й год после операции
- **21 пациент усToNoMo – наблюдение**
  - 1 рецидив – выполнено ТЭМ

Maastricht experience, 2013 M.Maas



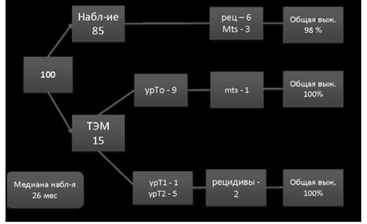
p=0.770 p=0.228

Maastricht experience, 2014 GL Beets

- 100 пациентов
- Duke III – более 60%
- Дистальная локализация 2/3
- 90% после «длинного» курса ХЛТ
- 10% после «короткого» курса с удлиненным интервалом до операции

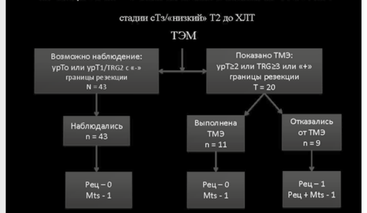
Материалы ESCP, 2014

Maastricht experience, 2014 G.L. Beets



Puciarrelli et al. 2013 *Dis of CaR*

63 пациента – с клиническим полным ответом



Puciarrelli et al. 2013 *Dis of CaR*

- **Кумулятивная 3-х летняя:**
- ✓ **Общая выживаемость: 91,5%**
- ✓ **Выживаемость без прогрессирования: 91,0%**
- ✓ **Безрецидивная выживаемость: 96,5%**

Необходима ли большая операция,

когда мы имеем «полный» ответ на химиолучевую терапию ?

Взаимосвязь между урТ и N статусом

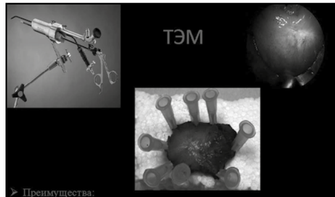
- n=188
- ХЛТ: 45-50.4 Gy + 5 FU
- 20% полный пат/ответ, 22% N+
- «+» л/узлы мезоректума:

урТ0	3%
урТ1	7%
урТ2	20%
урТ3-4	36%

ХЛТ + ТЭМ онкологически адекватно

Guillem 2008

ТЭМ



➢ Преимущества:
- ✓ Гистологическое подтверждение степени лечебного патоморфоза
- ✓ Минимальная частота после/опер осложнений

➢ Недостатки
- ✓ Усложнение дальнейшего контроля в динамике по МРТ

Полный пат/ответ: чаще при ранних стадиях

Mass et al

	All	pCR	No pCR	p value
Clinical T stage				<0.0001
T1	0% (12/278)	2% (7/462)	58% 323)	
T2	5% (145/278)	9% (41/462)	28% 2323)	
T3	83% (230/278)	81% (374/462)	16% 7/2323)	
T4	12% (32/272/85)	9% (40/462)	12% 7/2323)	
Missing	10% (320/3195)	5% (22/484)	11% (298/2621)	
Clinical N stage				0.10
N+	59% (1699/2858)	59% (277/466)	59% (1422/2392)	
Missing	8% (247/3105)	4% (18/484)	9% (229/2621)	
Adjuvant chemotherapy	53% (1588/2642)	39% (152/403)	55% (1243/2240)	<0.0001
Missing	15% (453/3105)	17% (82/484)	15% (381/2621)	
Median follow-up time (months)	48 (0-277)	46 (0-187)	48 (0-277)	0.058
Missing	3% (96/3105)	4% (17/484)	3% (79/2621)	

Data are mean (SD), % (n/N), or median (range). pCR=pathological complete response. LAR=low anterior resection. APR=abdominoperineal resection.

Table 3: Baseline characteristics of all patients, and of those with or without pathological complete response

special article

ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making

6.2 Management of localized rectal cancer

6.2.1 Patient classification for defining treatment strategy

- Patients with rectal cancer should be staged and treated in a centre of experience.
- Treatment strategy has to be decided by a multi-disciplinary team (MDT) – before treatment is started.
- Patients should be classified according to clinical stage TNM, involvement of MRF, crm, level and localization. Other factors, such as cN stage, and vascular and nerve invasion are also relevant.
- For treatment decision the following five groups based on clinical staging (if sufficient quality measures including FRIES and MRI available) can be helpful:
  - very early: cT1 and/2
  - early: ≥cT1 and-cT2, cT3a/b MRF− N0 in the upper/ middle rectum
  - intermediate: ≥cT3b MRF+, cT4 with limited invasion only in the upper/middle rectum or ≥cT3a/b MRF− N0 in the lower rectum
  - locally advanced: cT3 MRF+, cT4, positive lateral lymph nodes

→ «>cT1 sm2-cT2, cT3a/b»

Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) After Radiochemotherapy for Rectal Cancer (CARTS), Radboud University, Нидерланды.

- До 10 см от ануса, cT1-3
- cT1sm1-2 исключаются
- ЛТ 50 Гр (2Гр x 25) +Capecitabine 825 мг/м2

>50% органосохранного лечения

BJS 2015

ХЛТ и ТЭМ при раке «>cT1 sm2-cT2»
ACOSOG Z6041

- 77 пациентов cT2 макс разм ≤ 4 см
- ЛТ 54Гр (1,8Гр x 25 + «boost» 9Гр) + CapOx
- ТЭМ

✓ypTo – 44% (34/77)
✓ypTo-1 – 64% (49/77)

ХЛТ и ТЭМ
предварительные результаты:

	c Stage	Chemo	XRT	n	R0	ypT0	ypTis	ypT1	ypT2	ypT3
ACOSOG	cT2 N0	Capox	54Gy	77	76	44%	7%	13%	30%	5%

>60% органосохранного лечения

GMKI ASCO 2012

CRECCAR 2: предварительные результаты

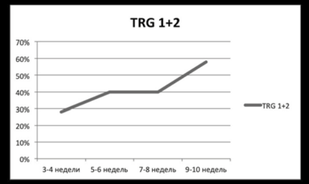
◆T2/T3 макс разм ≤ 4 см

- 75% хороший ответ – разм ≤ 2 см
- 61% вероятность pT0-1
- 100% вероятность pN0

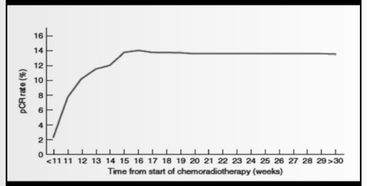
46% органосохранного лечения

Материалы ESCP, 2014

Время до операции и патоморфоз
отделение проктологии РОНЦ



Время до операции и патоморфоз



Sloothaak et al. BJS 2013

Выжидательная тактика при «полном» клиническом ответе

✓Дольше ждем – больше полных пат/ответов
✓«Хороший» пат/ответ – лучше результаты
✓«Плохой» пат/ответ – хуже результаты

Выжидательная тактика при «полном» клиническом ответе

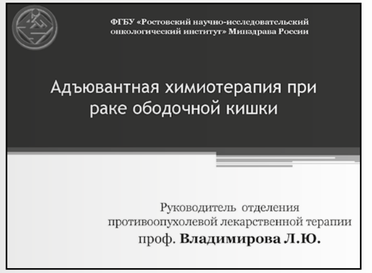
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ СТАНДАРТОМ

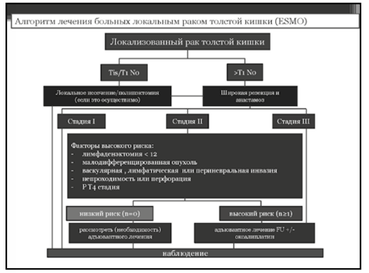
Благодарю за внимание

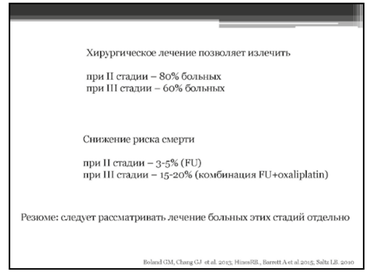
Адьювантная химиотерапия при раке ободочной кишки

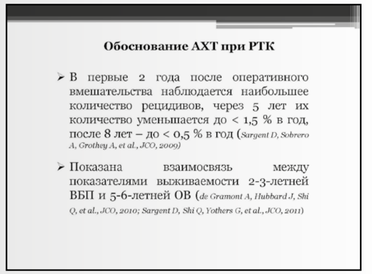
проф. Л. Ю. Владимирова (Ростов-на-Дону)

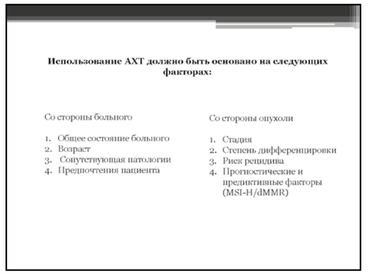
презентация

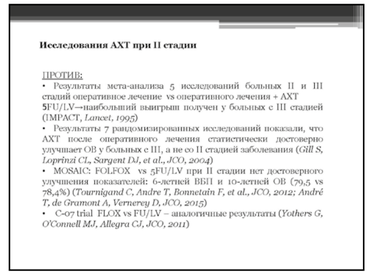


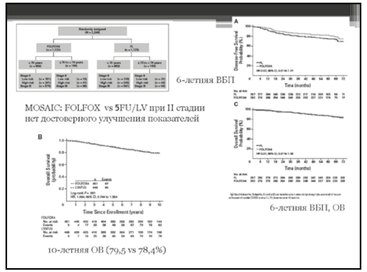












Исследования AXT при II стадии

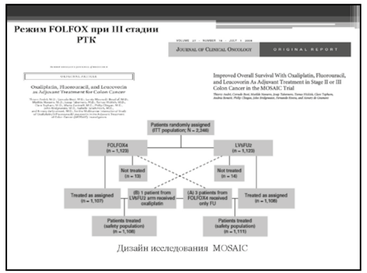
3А:
- QUASAR исследование (n=3239 больных)

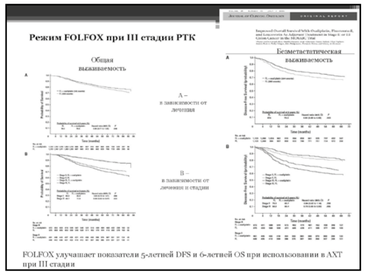
небольшое, но статистически значимое улучшение выживаемости при II стадии в случае лечения 5FU/LF по сравнению с отсутствием AXT (относительный риск рецидива при сроке 2-х 0,71, 95% CI; 0.54-0.92, p=0.01) (*Gray R, Barnwell J, McConkey CHills RK, Williams NS, Kerr DJ, Lancet, 2007*)

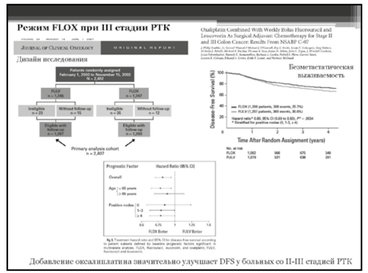
Реакоме:
- доказана только относительная польза от AXT при II стадии с неблагоприятными факторами;
- назначение AXT при II стадии с факторами высокого риска должно быть индивидуально

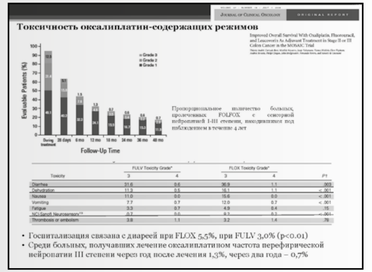
AXT при II стадии проводится только при наличии факторов высокого риска:

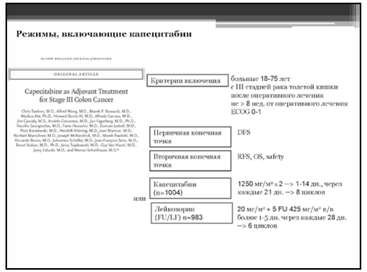
- забор для патоморфологии < 12 л/узлов
- наличие позитивных краев гистологических исследований
- низкая степень дифференцировки опухоли
- васкулярная или лимфатическая, или перineвральная инвазия
- p T4 стадия
- наличие клинической непроходимости или перфорации

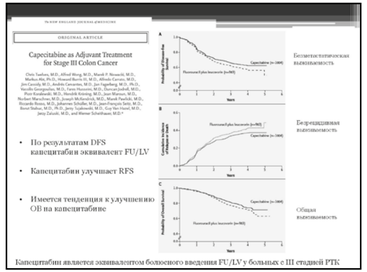


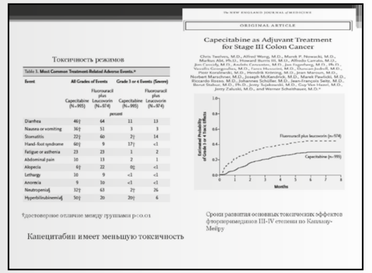


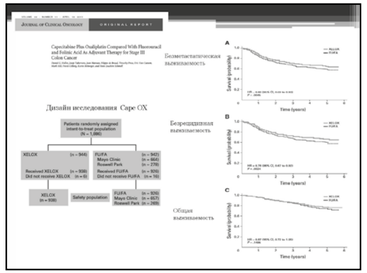


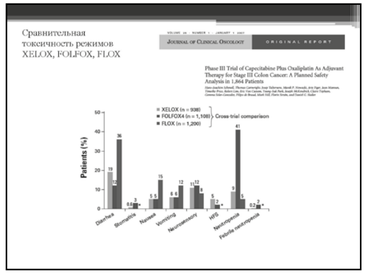












АХТ у пожилых больных

АХТ у больных > 70 лет должно учитывать показатели эффективности и токсичности (польза/риск)

- ретроспективный анализ 7263 больных (SEER Medicare Database) 5FU/LV у больных ≥ 65 лет III стадии заболевания-улучшение выживаемости (HR 0.70 p<0,001) (*Hanna NN, Onukwugha E, et al., 2012*)
- анализ 5489 больных ≥ 75 лет III стадии заболевания 2004-2007 г. (SEER Medicare Database, NCCN outcomes Database) улучшение выживаемости (HR 0.60), но при добавлении оксалиплатина – нет достоверного улучшения показателей (*Sanoff HK, et al.,JCO 2012*)
- 12000 больных (ACCENT database): у больных ≥ 70 лет добавление оксалиплатина к 5FU– не приводит к достоверному улучшению показателей (*Mc Cleary NJ, et al., JCO, 2013*)

АХТ у пожилых больных

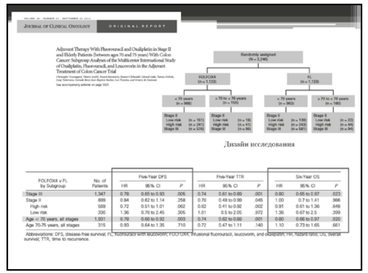
- исследование NSABP C-0.7 показало у больных ≥ 70 лет II и III стадии (n=396): добавление оксалиплатина к 5FU/LV – не показало улучшения показателей выживаемости, есть тенденция к снижению выживаемости (HR 1.18, 95%CI,0.86-1.62) (*Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, JCO, 2011*)
- MOSAIC больные 70-75 лет II и III стадии (n=315), добавление оксалиплатина не улучшило ОВ (HR 1.10, 95% CI, 0.7-1.65) (*Tournigand C, Andre T, Bonnetain F, et al., JCO, 2012*)
- анализ данных исследований NSABP C-0.8, XELOXA, X-ACT, AVANT, адъювантная XT Cape OX или FOLFOX vs 5 FU/LV, улучшение показателей DFS (HR 0,77, 95% CI, 0.62-0.95, p=0.014), OS (HR 0.78, 95% CI, 0.61-0.99, p=0.045) (*Haller DG, O'Connell MJ, Ann Oncol, 2015*)

Резюме:

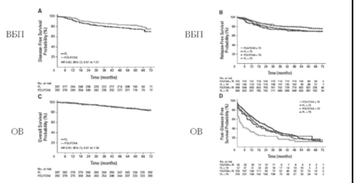
- польза и токсические осложнения при 5FU/LV в АХТ у пожилых аналогичны более молодым больным

Нос использование оксалиплатина вместе с 5FU/LV у больных ≥ 70 лет не доказало улучшения эффективности ни при II, ни III стадии

- назначение оксалиплатина должно быть тщательно обдумано



Показатели выживаемости



Сроки и длительность лечения

- Начинать АХТ необходимо как можно раньше (3-8 нед. после хирургического лечения) (*Chau I, Norman AR, Cunningham D et al., Ann Oncol, 2005; Berglund A, Cedermark B, Glimelius B., Ann Oncol, 2008; Hershman D, Hall MJ, Wang X et al., Cancer,2006; Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ et al., Jama 2011*) . Систематический обзор и мета-анализ 10 исследований (15000 больных), посвященный влиянию времени назначения АХТ после резекции, показало отрочка на каждые 4 недели снижает показатели ОВ на 14% (*Biagi JJ, Raphael MJ, JAMA, 2011*)
- Ретроспективное исследование 6620 больных с III стадией рака толстой кишки: начало АХТ после 8 недель после резекции приводит к ухудшению показателей выживаемости (*Iso AC, van Erning FN, EJC, 2015*)
- В сроки после 12 нед. – решение принимают индивидуально, принимая во внимание факторы польза/токсичности (*Chau I, Norman AR, Cunningham D et al., Ann Oncol, 2005; Berglund A, Cedermark B, Glimelius B., Ann Oncol, 2008; Hershman D, Hall MJ, Wang X et al., Cancer,2006; Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ et al., Jama 2011*)
- После лапароскопических вмешательств возможно более раннее начало АХТ
- Длительность АХТ – в течение 6 мес. (*Andre T, Colin P, Louvet C et al., JCO, 2003*)

Микросателлитная нестабильность

МСН – важный фактор для принятия решения по поводу АХТ при II стадии заболевания

МСН – маркер более благоприятного течения и предиктор малой пользы от АХТ 5FU у больных раком кишки II стадии

По наличию МСН опухоли классифицируют с высокой МСН (MSI-H) или низкой МСН (MSI-L) или микросателлит-стабильные опухоли (MSS)

Больных с дефектным статусом MMR (dMMR) – относят к той же популяции, что и MSI-H

- Больные II стадии с опухолью MSI-H имеют хороший прогноз и малую пользу от АХТ 5FU
- Следует выполнить тест на MMR и MSI у больных со II стадией заболевания

Рекомендуемые режимы для АХТ рака толстой кишки II-III стадии

Regimen	Drug/dosage/schedule	q day
Single agent		
Capecitabine	Capecitabine 1250 mg/m^2 po twice daily day 1–15	22
LV5-FU2, de Gramont	5-FU 400 mg/m^2 i.v. bolus and I.V 200 mg/m^2 i.v. followed by 5-FU 600 mg/m^2 i.v. 22 h-infusion day 1 + 2	15
Combination		
XELOX	Capecitabine 1000 mg/m^2 po twice daily day 1–15, oxaliplatin 130 mg/m^2 day 1	22
mFOLFOX6	5-FU 400 mg/m^2 i.v. bolus and I.V 400 mg/m^2 i.v. followed by 5-FU 2400 mg/m^2 i.v. 46 h-infusion, oxaliplatin 85 mg/m^2 day 1	15
FOLFOX4	5-FU 400 mg/m^2 i.v. bolus and I.V 200 mg/m^2 i.v. followed by 5-FU 600 mg/m^2 i.v. 22 h-infusion day 1 + 2, oxaliplatin 85 mg/m^2 day 1	15

Не рекомендуется использовать в АХТ:

- ✓ **Бевацизумаб**
- ✓ **Цетуксимаб**
- ✓ **Панитумумаб**
- ✓ **Иринотекан**
- ✓ **Афлиберцепт**
- ✓ **Рамуцирумаб**
- ✓ **Регорафениб**

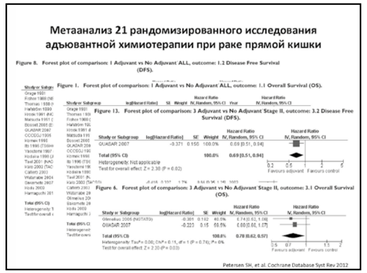
NCCN Guidelines Version2.2016. Colon Cancer

БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!

Спорные вопросы адьювантной химиотерапии рака прямой кишки

к.м.н. М. Ю. Федянин (Москва)

презентация



Междисциплинарная конференция RUSSCO

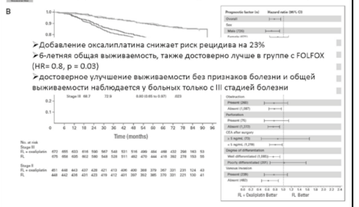
Различные аспекты диагностики и лечения колоректального рака

14-15 апреля 2016, Москва

к.м.н. М. Ю. Федянин (Москва)

Спорные вопросы адьювантной химиотерапии рака прямой кишки

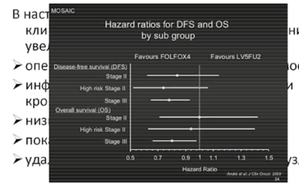
Роль оксалиплатина исследование MOSAIC (режим FOLFOX4)



- Добавление оксалиплатина снижает риск рецидива на 23%
- 6-летняя общая выживаемость, также достоверно лучше в группе с FOLFOX (HR= 0.8, p = 0.03)
- достоверное улучшение выживаемости без признаков болезни и общей выживаемости наблюдается у больных только с III стадией болезни

André T, et al. J Clin Oncol. 2009;27:3109-3116.

Факторы риска при II стадии



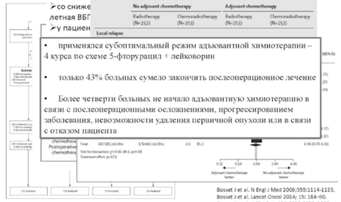
Выводы

- **Если по каким-либо причинам пациенту с местно-распространенной опухолью прямой кишки не проводилось предоперационное лечение, необходимо назначение адъювантной химиотерапии, основываясь на критериях, используемых при раке ободочной кишки**
- **Режим выбора при II стадии – монотерапия фторпиримидинами**

План

- Операция
- Химиолучевая терапия

Результаты исследования EORTC 22921



- применялся субоптимальный режим адъювантной химиотерапии – 4 курса по схеме 5-фторурацил + лейковорин
- только 43% больных сумело закончить послеоперационное лечение
- Более четверти больных не начало адъювантную химиотерапию в связи с послеоперационными осложнениями, прогрессированием заболевания, невозможности удаления первичной опухоли или в связи с отказом пациента

Bosset J et al. N Engl J Med 2006;355:1114-1123.
Bosset J et al. Lancet Oncol 2014; 15: 184-90.
Bosset J et al. J Clin Oncol 21:5620-5627, 2005

Итальянское исследование

Только 55% больных получили более половины запланированного послеоперационного лечения.

Четверть больных так и не начала адъювантную терапию.

•Cionini L et al. Radiother Oncol 2010; 96 (suppl 1): S113.

Междисциплинарная конференция RUSSCO

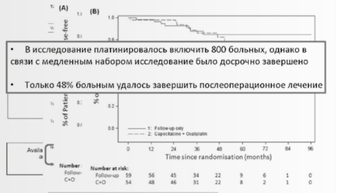
Различные аспекты диагностики и лечения колоректального рака

14-15 апреля 2016, Москва

к.м.н. М. Ю. Федянин (Москва)

Спорные вопросы адъювантной химиотерапии рака прямой кишки

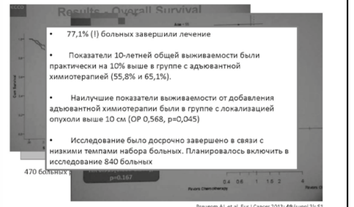
Исследование CRONICLE (роль оксалиплатина)



- В исследование платинировалось включить 800 больных, однако в связи с медленным набором исследование было досрочно завершено
- Только 48% больным удалось завершить послеоперационное лечение

R. Glynne-Jones1. Ann Oncol, 2014

Исследование PROCTOR/SCRIPT



- 77,1% (!) больных завершили лечение
- Показатели 10-летней общей выживаемости были практически на 10% выше в группе с адъювантной химиотерапией (55,8% и 65,1%).
- Наилучшие показатели выживаемости от добавления адъювантной химиотерапии были в группе с локализацией опухоли выше 10 см (OP 0,568, p=0,045)
- Исследование было досрочно завершено в связи с низкими темпами набора больных. Планировалось включить в исследование 840 больных

Breugom AJ, et al. Eur J Cancer 2013; 49 (suppl 3): S1.

McDONALDS Big Mac

- Во всех исследованиях отмечено отсутствие эффекта адъювантной химиотерапии после химиолучевого лечения
- Низкое число больных, соблюдающих курс послеоперационного лечения в исследовании EORTC, исследовании итальянских авторов и в исследовании CRONICLE не позволяют адекватно оценить роль послеоперационной химиотерапии
- При условии соблюдения большинством больных адъювантного лечения (исследование PROCTOR/SCRIPT) отмечается выигрыш в общей выживаемости

Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-FU and oxaliplatin versus 5-FU alone in locally advanced rectal cancer

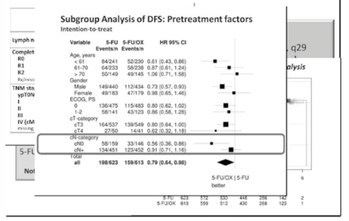
Results of the CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial

C. Rödel, T. Liersch, R. Fietkau, W. Hohenberger, U. Graeven, T. Hothorn, D. Arnold, H. Raab, C. Wittekind, C. F. Hess, L. Staib, H. Becker, R. Sauer

German Rectal Cancer Study Group

Presented By Claus Rödel at 2014 ASCO Annual Meeting

Phase III: CAO/ARO/AIO-04



Presented By Claus Rödel at 2014 ASCO Annual Meeting

Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine + oxaliplatin vs. capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: Early results of the PETACC 6 trial

H-J. Schmoll[1], K. Haustermans[2] T. Price[3], B. Nordlinger[4], R.D. Hofheinz[5], J-F. Daisne[6], J. Janssens[7], B. Brenner[8], P. Schmidt[9], H. Reinel[10], S. Hollerbach[11], K. Caca[12], F. Fauth[13], C.V. Hannig[14], J. Zalcberg[15], N. Tebbutt[16], M.E. Mauer[17], C. Messina[17], M. Lutz[18], E. Van Cutsem[2].

For the EORTC GITCG, AIO, AGITG, EORTC ROG, BGDO, FFCD and PETACC

EORTC — The future of cancer therapy

Presented By Hans-Joachim Schmoll at 2014 ASCO Annual Meeting

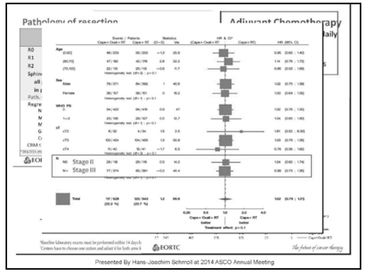
Междисциплинарная конференция RUSSCO

Различные аспекты диагностики и лечения колоректального рака

14-15 апреля 2016, Москва

к.м.н. М. Ю. Федянин (Москва)

Спорные вопросы адъювантной химиотерапии рака прямой кишки

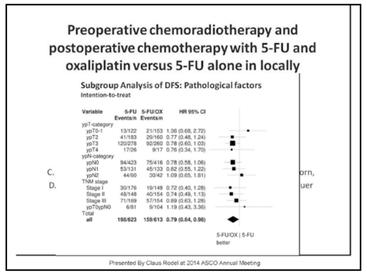


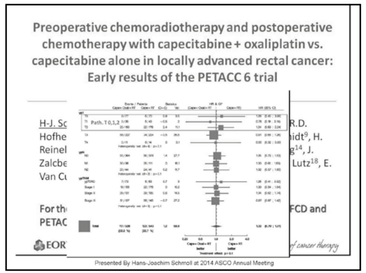
Дифференцированный подход к назначению адъювантной химиотерапии основываясь на результатах химиолучевого лечения

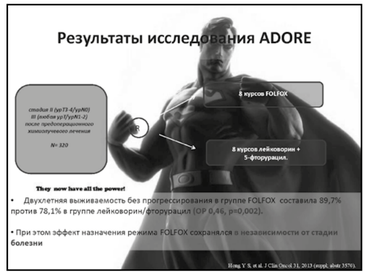
частота прогрессирования болезни:

- При урT0N0 составила всего 2,7%,
- при урT1-2N0 – 12,3%,
- при урT3-4N0 – 24,2%

Govindarajan A, et al. Ann Surg Oncol (2011) 18:3666–3672.





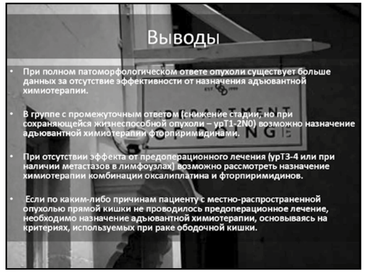


Дифференцированный подход к назначению адъювантной химиотерапии

Исследование	Общее число больных	Число больных, получивших адъювантную ХТ	Выигрыш в продолжительности жизни в зависимости от стадии после предоперационной ХЛТ		
			урT0N0	урT1-2N0	урT3-4 или N+
Capirci et al.	566	125	Нет эффекта	-	-
Park et al.	725	631	ОР 0,91	ОР 0,29	ОР 1,52
Beets et al.	2724	1117	ОР 0,94	ОР 0,63	ОР 0,97
Vickers et al.	1172	844	Нет эффекта		ОР 0,48 (для стадии pIII)

ОР – отношение рисков, ХТ – химиотерапия

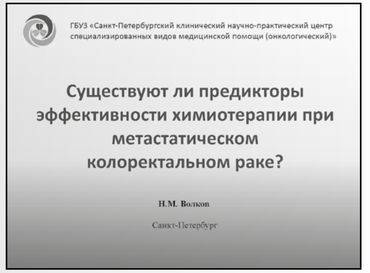
Capirci C. et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;
Park IJ, et al. J Clin Oncol 33(1);
Beets GL, et al. J Clin Oncol 2013;
Vickers MM., et al. JClinOncol 2014.

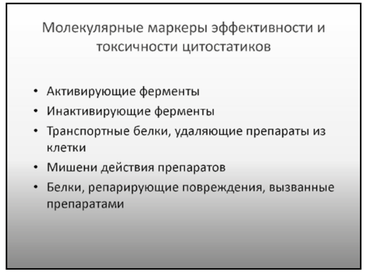


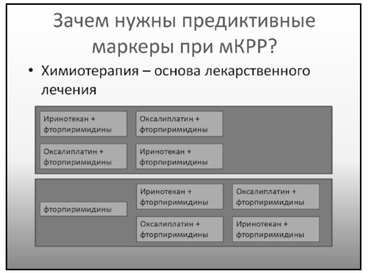
Существуют ли предикторы эффективности химиотерапии при метастатическом колоректальном раке?

к.м.н. Н. М. Волков (Санкт-Петербург)

презентация







Зачем нужны предиктивные маркеры при мКРР?

Иринотекан + фторпиримидины

Оксалиплатин + фторпиримидины

фторпиримидины

- Повышение эффективности.
- Избежание токсичности.

CAIRO

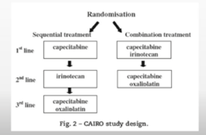


Fig. 2 – CAIRO study design.

Coopman M. et al. EJC 2009

CAIRO

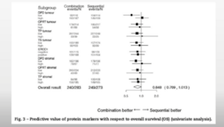
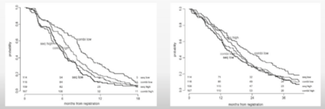


Fig. 3 – Predictive value of protein markers with respect to overall survival (OS) (univariate analysis).

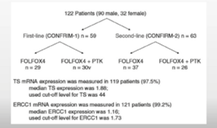
Coopman M. et al. EJC 2009

CAIRO: **DPD**



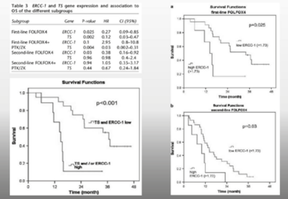
Coopman M. et al. EJC 2009

CONFIRM-1, -2: **ERCC1, TS**



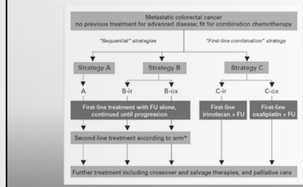
Grimminger P. et al. EJC 2012

CONFIRM-1, -2: **ERCC1, TS**



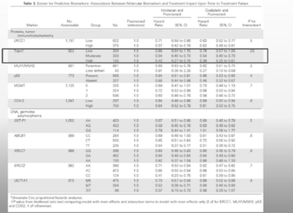
Grimminger P. et al. EJC 2012

MRC FOCUS



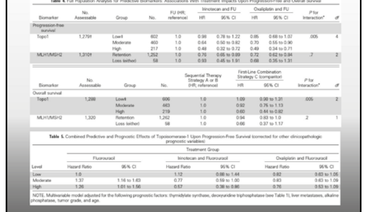
Braun M. et al. JCO 2008

MRC FOCUS: Topo1



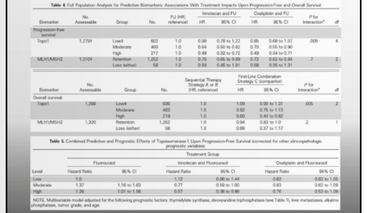
Braun M. et al. JCO 2008

MRC FOCUS: Topo1



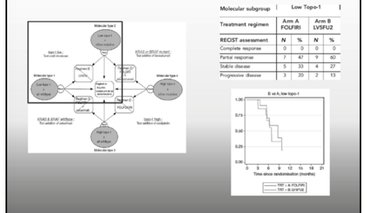
Braun M. et al. JCO 2008

MRC FOCUS: Topo1



Braun M. et al. JCO 2008

MRC FOCUS3



Maughan T. et al. BJC 2014

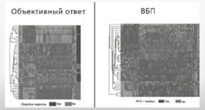
Проблемы

- Ретроспективный характер исследований
- Различные методы определения
- Различные источники биоматериала
- Отсутствие четких критериев оценки уровня маркера
- Оценка маркера вне молекулярного контекста

Экспрессионное профилирование при мКРР

N=37 (23 – CR/PR, 14 SD/PD)

Полногеномный экспрессионный анализ (Affymetrix GeneChip® HG-U133 Plus 2.0)



Достоверные различия экспрессии:

595 генов 318 генов

DCK, DNAJC3, NAV1, NIPBL, PALM2, VSNL1 and *WSHC1L1*

Estevez-Garcia P. et al., 2015

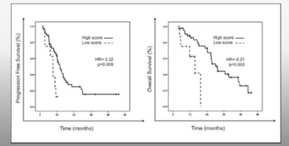
Экспрессионное профилирование при мКРР

Благоприятная сигнатура vs. Неблагоприятная:

ЧОО: 58% vs 13%, $p = 0.024$

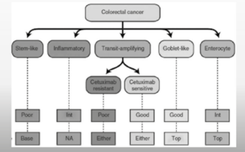
1-годичная ВБП: 61% vs 13%, HR = 0.32, $p = 0.009$

ОВ: 32 vs 16 мес., HR = 0.21, $p = 0.003$



Estevez-Garcia P. et al., 2015

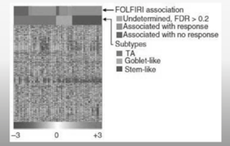
Молекулярные типы



Sadanandam D. et al., NatMed 2013

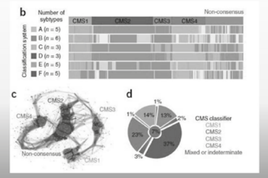
Молекулярные типы: консенсус

Клинический эффект у 71% пациентов с «Stem-like» подтипом VS 29% при других подтипах



Sadanandam D. et al., NatMed 2013

Молекулярные типы



Guinney J. et al., NatMed 2015

Молекулярные типы: консенсус

CMS1 MSI immune	CMS2 Canonical	CMS3 Metabolic	CMS4 Mesenchymal
14%	37%	13%	23%
MSI, CIMP high, hypermutation	SCNA high	Mixed MSI status, SCNA low, CIMP low	SCNA high
BRAF mutations		*KRAS* mutations	
Immune infiltration and activation	WNT and MYC activation	Metabolic deregulation	Stromal infiltration, TGF-β activation, angiogenesis
Worse survival after relapse			Worse relapse-free and overall survival

Guinney J. et al., NatMed 2015

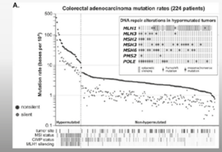
Молекулярные типы: что дальше?

- Анализ корреляции подтипов с ответом на химиотерапию различными режимами?
- Оценка отдельных маркеров в контексте каждого подтипа?

Микросателлитная нестабильность

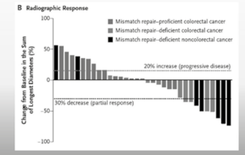
- Не является предиктором эффективности цитостатиков при мКРР

НО...



Cancer Genome Atlas Network, Nature 2012

Микросателлитная нестабильность

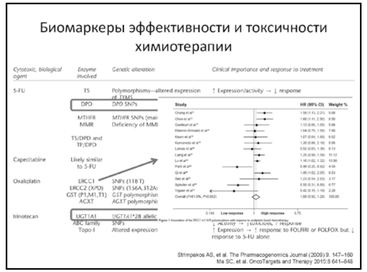


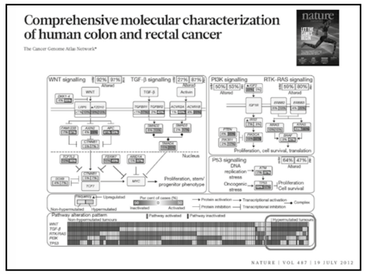
Le D. et al., NEJM 2015

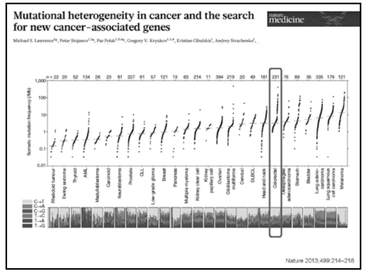
Предикторы эффективности таргетной терапии

к.м.н. М. Ю. Федянин (Москва)

презентация



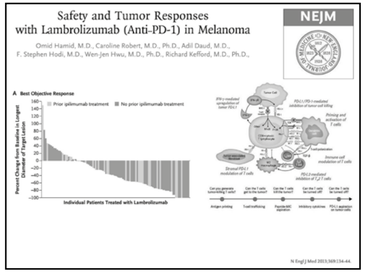



Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes

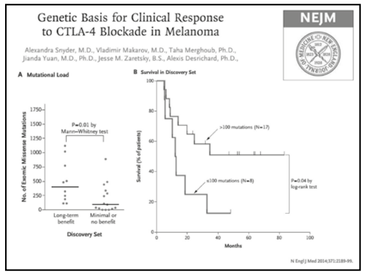
Nature 2013;499:214–218.

Микросателлитная нестабильность

Функциональное значение гена	Гены
Регуляция транскрипции и пролиферации	GRB1, TCF-4, WISP3, activin receptor-2, insulin-like growth factor-2,receptor, axin-2, CDX, TAF1B, CREBBP, HDAC2, PRDM2
Регуляция передачи сигналов	ACVR2, TGFβR2, EPHB2, PTEN, PIK3CA, IGF2R, WISP3
Регуляция клеточного цикла или апоптоза	BAX, caspase-5, RIZ, BCL-10, PTEN, hG4-1 и FAS, CDC25, ATR, CHEK1
Процессы репарации ДНК	MRE11, POLD3, MSH3, RAD50, BRCA2, MSH6, MBD4, PRKDC, MLH3, BLM, LIGASE3, REV1L, REV3L


Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma

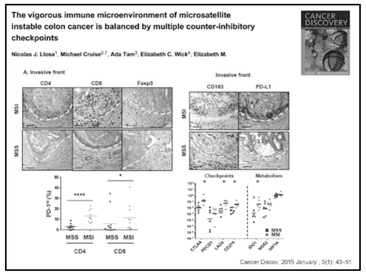
N Engl J Med 2013;369:134-44.


Genetic Basis for Clinical Response to CTLA-4 Blockade in Melanoma

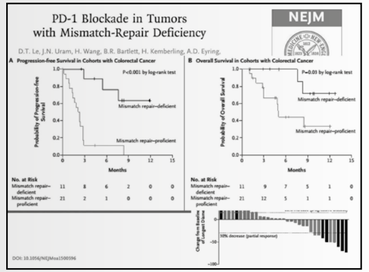
N Engl J Med 2014;371:2189-99.

Пациенты с опухолями и высоким уровнем микросателлитной нестабильности имеют отличающие их фенотипические характеристики:

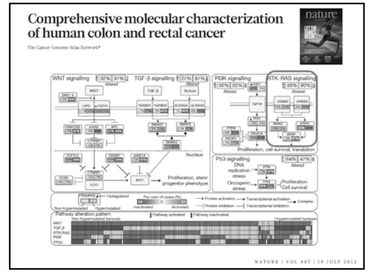
- проксимальная локализация первичной опухоли,
- низкая дифференцировка,
- муцинозный гистологический тип,
- выраженная лимфоцитарная инфильтрация опухоли,
- большая частота диплоидий
- редкость потери гетерозиготности длинного плеча 18 хромосомы
- мутации гена *BRAF* (до 50%)
- Резистентность к адъювантной терапии фторпиримидинами при II стадии болезни


The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints

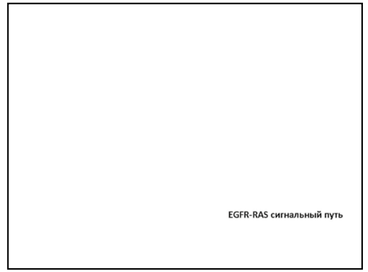
Cancer Discov. 2015 January ; 5(1): 43–51

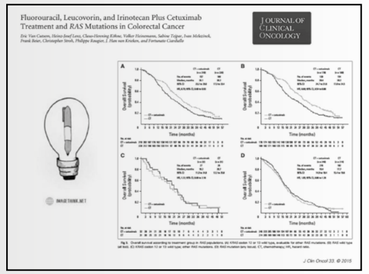

PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency

DOI: 10.1056/NEJMoa1500596

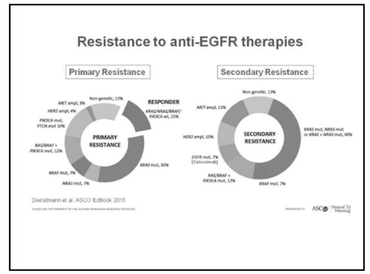

Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer

NATURE | VOL 487 | 19 JULY 2012


EGFR-RAS сигнальный путь


Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Plus Cetuximab Treatment and *RAS* Mutations in Colorectal Cancer

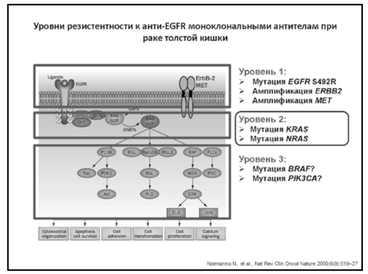
J Clin Oncol 33: @ 2015


Resistance to anti-EGFR therapies

Primary Resistance

Secondary Resistance

Overstreet et al. ASCO EdBook 2015

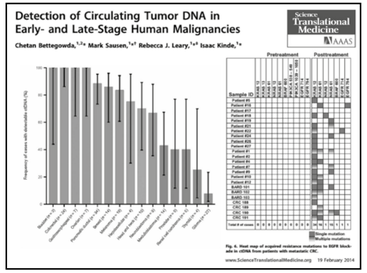

Уровни резистентности к анти-EGFR моноклональными антителам при раке толстой кишки

Уровень 1:
- Мутация *EGFR* S492R
- Амплификация *ERBB2*
- Амплификация *MET*

Уровень 2:
- Мутация *KRAS*
- Мутация *NRAS*

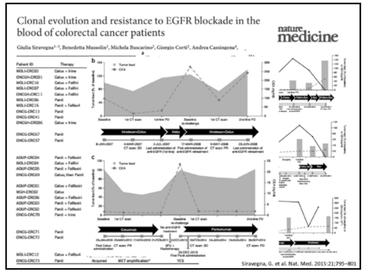
Уровень 3:
- Мутация *BRAF*?
- Мутация *PIK3CA*?

Normanno N. et al., Nat Rev Clin Oncol Nature 2009;6(9):519–27


Detection of Circulating Tumor DNA in Early- and Late-Stage Human Malignancies

Chetan Bettegowda,[1,2]* Mark Sausen,[1]* Rebecca J. Leary,[1]* Isaac Kinde,[1]*

Science Translational Medicine

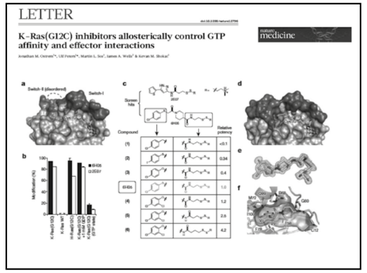

Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients

Giulia Siravegna[1-3], Benedetta Mussolin[1], Michela Buscarino[1], Giorgio Corti[1], Andrea Cassingena[4], ...

nature medicine

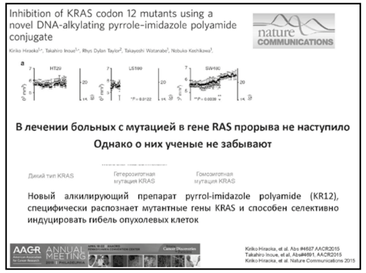
Siravegna, G. et al. Nat. Med. 2015;21:795–801

- Невозможность ингибирования мутантного KRAS была обусловлена:
- Отсутствием известного аллостерического регуляторного участка в молекуле белка
- Пикомолярной аффиности данного участка к GDF/GTF


LETTER

K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions

nature medicine


Inhibition of KRAS codon 12 mutants using a novel DNA-alkylating pyrrole-imidazole polyamide conjugate

Kiriko Hiraoka[1,2], Takahiro Inoue[1,2], Rhys Dylan Taylor[2], Takayoshi Watanabe[2], Nobuko Kashikawa[2], ...

nature COMMUNICATIONS

В лечении больных с мутацией в гене RAS прорыва не наступило

Однако о них ученые не забывают

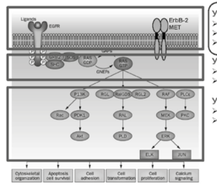
Дикий тип KRAS | Гетерозиготная мутация KRAS | Гомозиготная мутация KRAS

Новый алкилирующий препарат pyrrol-imidazole polyamide (KR12), специфически распознает мутантные гены KRAS и способен селективно индуцировать гибель опухолевых клеток

AACR ANNUAL MEETING

Kiriko Hiraoka, et al. Abs #4627 AACR2015
Takahiro Inoue, et al. Abs#4691 AACR2015
Kiriko Hiraoka, et al. Nature Communications 2015

Уровни резистентности к анти-EGFR моноклональными антителам при раке толстой кишки

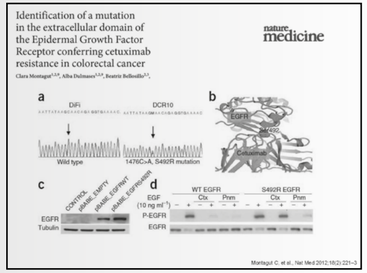


Уровень 1:
- Мутация *EGFR* S492R
- Амплификация *ERBB2*
- Амплификация *MET*

Уровень 2:
- Мутация *KRAS*
- Мутация *NRAS*

Уровень 3:
- Мутация *BRAF?*
- Мутация *PIK3CA?*

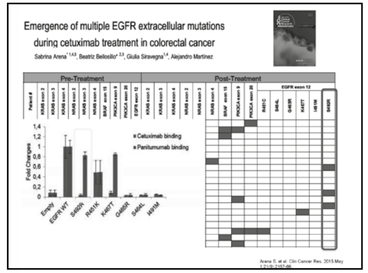
Normanno N., et al., Nat Rev Clin Oncol Nature 2009;6(9):519–27


Identification of a mutation in the extracellular domain of the Epidermal Growth Factor Receptor conferring cetuximab resistance in colorectal cancer

Clara Montagut[1,2,3], Alba Dalmases[1,2,3], Beatriz Bellosillo[2,3], ...

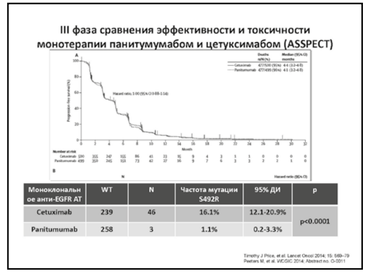
nature medicine

Montagut C. et al., Nat Med 2012;18(2):221–3


Emergence of multiple EGFR extracellular mutations during cetuximab treatment in colorectal cancer

Sabrina Arena[1,2,6], Beatriz Bellosillo[2,3], Giulia Siravegna[1,2], Alejandro Martínez ...

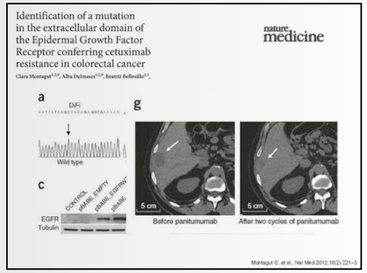
Arena S. et al., Clin Cancer Res. 2015 May 1;21(9):2157-66


III фаза сравнения эффективности и токсичности монотерапии панитумумабом и цетуксимабом (ASSPECT)

Моноклональное анти-EGFR АТ	WT	N	Частота мутации S492R	95% ДИ	p
Cetuximab	239	46	16.1%	12.1-20.9%	p<0.0001
Panitumumab	258	3	1.1%	0.2-3.3%	

Tzu-Jing Yen, et al. AACR 2012;72:1539

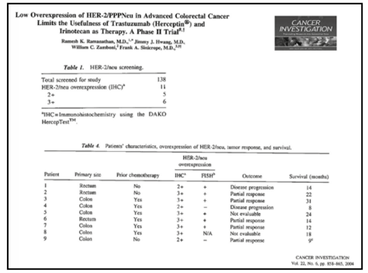
Timothy J Price, et al. Lancet Oncol 2014; 15: 569–79
Peeters M, et al. ASCO GIDC 2014. Abstract no. LBA388


Identification of a mutation in the extracellular domain of the Epidermal Growth Factor Receptor conferring cetuximab resistance in colorectal cancer

Clara Montagut[1,2,3], Alba Dalmases[1,2,3], Beatriz Bellosillo[2,3], ...

nature medicine

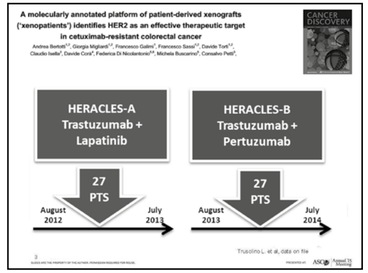
Montagut C. et al., Nat Med 2012;18(2):221–3


Low Overexpression of HER-2/PPPNeu in Advanced Colorectal Cancer Limits the Usefulness of Trastuzumab (Herceptin®) and Irinotecan as Therapy. A Phase II Trial[#1]

Ramesh K. Ramanathan, M.D.,[1]* Jimmy J. Hwang, M.D.,[1] William C. Zamboni,[2] Frank A. Sinicrope, M.D.[3,4]

CANCER INVESTIGATION

CANCER INVESTIGATION Vol. 23, No. 6, pp. 529–545, 2005


A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts ("xenopatients") identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer

Andrea Bertotti[1,2], Giorgia Migliardi[1,2], Francesco Galimi[1], Francesca Sassi[1,2], Davide Torti[1,2], Claudio Isella[3], Davide Corà[4], Federica Di Nicolantonio[5,6], Michela Buscarino[2], Comunoo Petti[2], ...

CANCER DISCOVERY

HERACLES-A Trastuzumab + Lapatinib

27 PTS

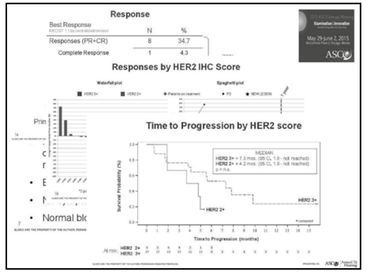
August 2012 – July 2013

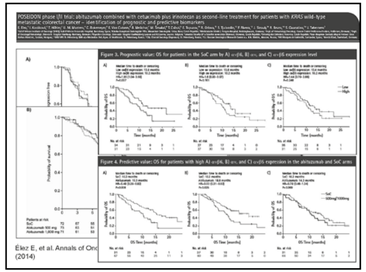
HERACLES-B Trastuzumab + Pertuzumab

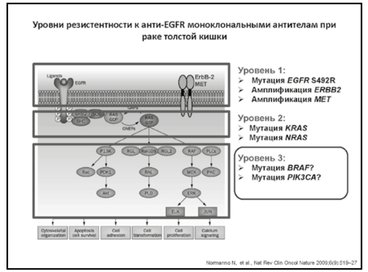
27 PTS

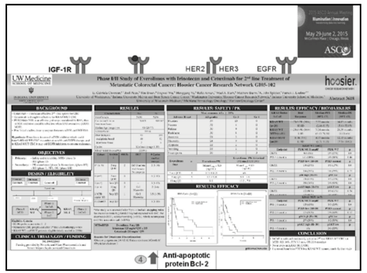
August 2013 – July 2014

Trusolino L. et al, data on file







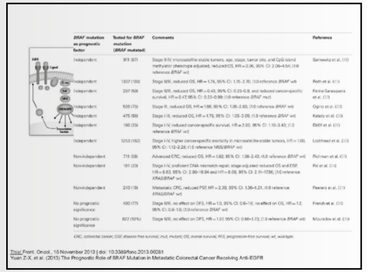


Мутация в гене BRAF

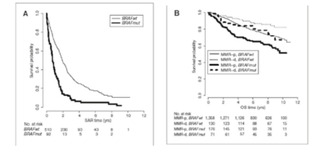
Общие положения по мутации BRAF

- Среди 649 больных с разными стадиями рака толстой кишки, мутация гена B-RAF в опухоли была выявлена в 17% случаях.
- Мутация в гене B-RAF у больных с метастатическим раком толстой кишки в среднем выявляются у 10% пациентов.
- Наиболее частый вариант мутации раке толстой кишки - V600E.
- Мутации в гене B-RAF и K-RAS события взаимоисключающие.
- Мутация в гене BRAF при раке прямой кишки событие казуистическое и встречается в 0-2% случаях.

Ogino S. Gut 2009;58:90–6.
Samowitz WS. Cancer Research 2005;65:6063–70.
Bonnal L. International Journal of Cancer 2008;122:2555–9.



Гетерогенность популяции с микросателлитной нестабильностью I-III стадии



При сочетании микросателлитной нестабильности и мутации гена B-RAF – необходимо обсуждение назначения химиотерапии

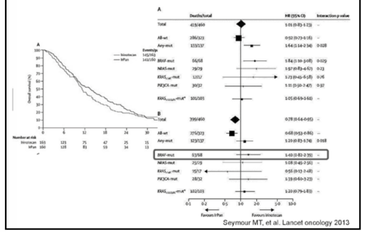
Gavin P G et al. Clin Cancer Res 2012;18:6531-6541

PRIME: панитумумаб + FOLFOX4 оказывает негативное воздействие на пациентов с мКРР со статусом *RAS* MT

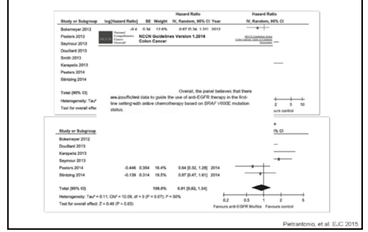
	Panab + FOLFOX (N = 326)	FOLFOX (N = 327)	HR (95% CI)	Descriptive p value
WT RAS* - n	209	203		
Median OS - mos (95% CI)	26.0 (21.7 - 30.4)	20.2 (17.7 - 23.1)	0.79 (0.62 - 0.99)	0.04
Median PFS - mos (95% CI)	10.1 (9.3 - 12.0)	7.9 (7.2 - 9.3)	0.72 (0.58 - 0.90)	< 0.01
MT RAS* - n	272	276		
Median OS - mos (95% CI)	15.5 (13.4 - 17.9)	19.3 (16.7 - 21.8)	1.25 (1.02 - 1.55)	0.04
Median PFS - mos (95% CI)	7.3 (6.3 - 7.9)	8.7 (7.6 - 9.4)	1.31 (1.07 - 1.60)	0.01
WT RAS and BRAF - n	228	219		
Median OS - mos (95% CI)	26.3 (23.7 - not estimable)	20.9 (16.4 - 22.8)	0.74 (0.57 - 0.96)	0.02
Median PFS - mos (95% CI)	10.3 (9.4 - 12.4)	8.2 (7.4 - 8.8)	0.66 (0.54 - 0.81)	< 0.01
MT BRAF* - n	24	29		
Median OS - mos (95% CI)	10.7 (5.4 - 18.9)	8.2 (8.0 - 13.7)	0.80 (0.46 - 1.76)	0.79
Median PFS - mos (95% CI)	5.1 (3.7 - 10.7)	5.4 (3.3 - 8.2)	0.58 (0.29 - 1.19)	0.12

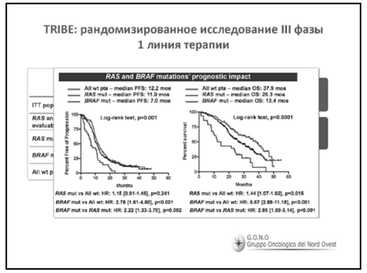
Kelly S. Oncar. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 3511)

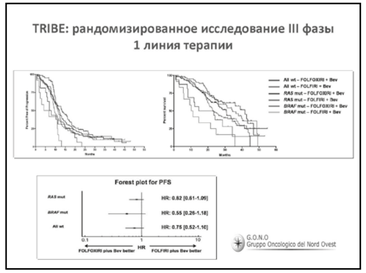
Вторая линия с иринотекан + панитумумаб

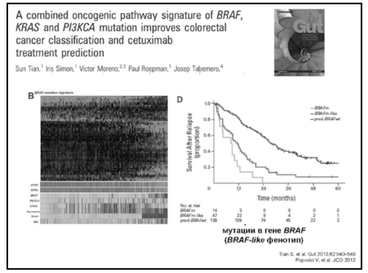


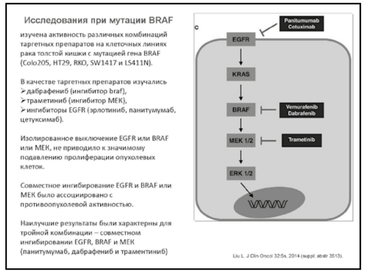
Метаанализ исследований с анти-EGFR при мутации BRAF

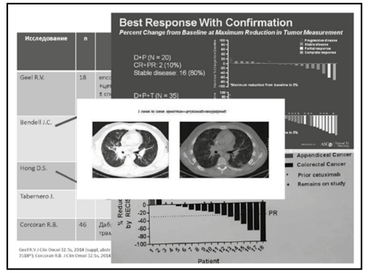












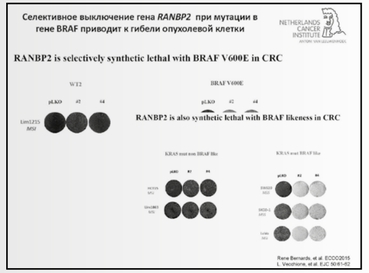
Междисциплинарная конференция RUSSCO

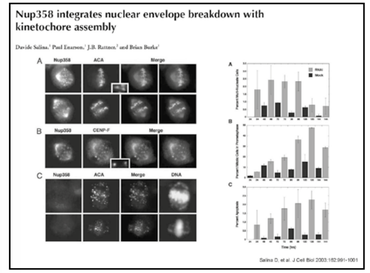
Различные аспекты диагностики и лечения колоректального рака

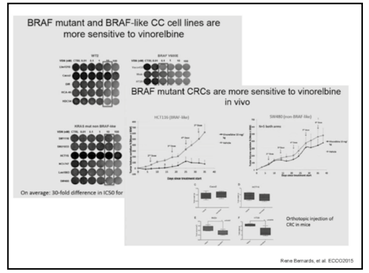
14-15 апреля 2016, Москва

к.м.н. М. Ю. Федянин (Москва)

Предикторы эффективности таргетной терапии







Complete remission of metastatic colorectal cancer: a pitfall in a multidrug resistance reversal trial

Sir—Drug resistance is considered to be an important cause of chemotherapy failure. One of the most extensively studied types of drug resistance is P-glycoprotein (Pgp) mediated multidrug resistance (MDR).[1] MDR is an in-vitro phenomenon of cancer cells becoming cross resistant to a broad variety of structurally unrelated, natural product, anticancer drugs, after having been exposed to only one of them. Pgp is a plasma membrane protein of 170–180 kDa, encoded by the *MDR1* gene, and acts as an energy-dependent efflux pump, thereby reducing intracellular and intracellular anticancer drug concentration. Of interest is that MDR can be reversed both in vitro and in vivo by several resistance modifying agents. One of these is bepridil, a calcium channel blocker.[2] Colorectal mucosa and most colorectal cancers express high concentrations of *MDR1*, and this may contribute to the insensitivity of colorectal cancer to natural product anticancer drugs such as vinblastine.[3] We investigated the possibility of overcoming MDR in patients with advanced colorectal cancer by combining bepridil with vinblastine (5 mg/m²).[3]

After 8 cycles of vinblastine and bepridil, clinical CR was confirmed by abdominal computed tomography and 2 additional cycles were given as consolidation. Eight months from the last treatment, the patient relapsed again in one of the supraclavicular lymph nodes. He was then treated with vinblastine alone, based on immunohistochemical information that the tumour cells were P-gp negative. CR was again obtained, confirming the sensitivity of the tumour to vinblastine itself. 17 cycles of vinblastine single agent maintenance therapy were given. Consolidation radiotherapy of the supraclavicular lymph-node regions was given in two sessions (total 1600 cGy). Twelve months from the last treatment the patient is still in CR and at work full time.

This case emphasises the need for a careful design of MDR reversal studies to avoid misinterpretation of results. Patients should have progressive disease on MDR-related drugs before a resistance modifying agent is added to attempt MDR reversal, and tumours should be investigated for their MDR1 gene expression.

Sabine C Linn, Giuseppe Giaccone, Herbert M Pinedo
Department of Medical Oncology, Free University Hospital, PO Box 7057, 1007 MB Amsterdam, Netherlands

Linn SC, et al. Lancet 1994

При изучении опухолевого материала выявлен BRAF-like фенотип

Правильно подобранный маркер определяет и эффективность химиотерапии

Спасибо за внимание

Междисциплинарная конференция RUSSCO

Различные аспекты диагностики и лечения колоректального рака

14-15 апреля 2016, Москва

к.м.н. М. Ю. Федянин (Москва)

Предикторы эффективности таргетной терапии

RAS-тестирование: жидкая биопсия? Преимущества и проблемы

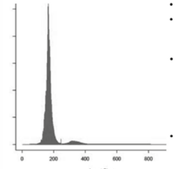
к.м.н. И. А. Демидова (Москва)

презентация

RAS-тестирование: жидкая биопсия? Преимущества и проблемы

Демидова И.А.
Лаборатория молекулярной биологии МГОБ №62

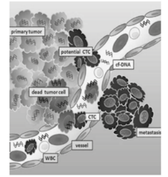
Феномен циркулирующей внеклеточной ДНК(cfDNA)



- Хорошо известен
- Характерен для> чем 90% здоровых индивидуумов (около 25 ng/ml cfDNA – от 10 до 1500ng)
- Представляет из себя значительно фрагментированную клеточную ДНК (размер 160-180 п.н.), соответствующую апоптотической ДНК, циркулирующей в виде нуклеосом
- Количество существенно возрастает при воспалении, повреждении тканей, физической нагрузке, беременности и т.д.

Haber et Velculescu , Cancer Disovery 2014, http://www.swiftbiosci.com/applications/cfDNA

Внеклеточная циркулирующая опухолевая ДНК (ctDNA)



- Количество внеклеточной циркулирующей ДНК у онкологических пациентов в среднем в 3 раза превышает количество таковой у здоровых людей (0,5-1600 ng/ml), причем до 10% она представлена циркулирующей опухолевой ДНК, возможно происходящей как из первичной опухоли, так и из метастазов или циркулирующих опухолевых клеток.
- Срок жизни ctDNA невелик, не до конца понятны закономерности увеличения/снижения ее концентрации

Diehl F et al *Nat Med* 2008, Elshimali Y et al *Int. J. Mol. Sci.* 2013

ctDNA – привлекательный источник для исследований

- Неинвазивная методика пригодная для:
- Ранней диагностики
- Определения риска прогрессии у радикально пролеченных пациентов
- Мониторинга эффективности и выбора терапии у пациентов с распространенным заболеванием
- Определения механизмов резистентности и поиска способов их преодоления у пациентов с рефрактерными опухолями

Haber et Velculescu , Cancer Disovery 2014

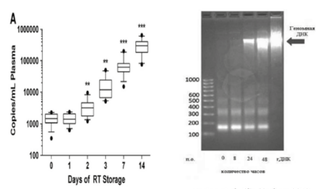
ПРЕИМУЩЕСТВА ПОНЯТНЫ:
НЕИНВАЗИВНАЯ МЕТОДИКА, ПОТЕНЦИАЛЬНО СПОСОБНАЯ ОЦЕНИТЬ МУТАЦИОННЫЙ СТАТУС ВСЕХ КЛОНОВ ОПУХОЛИ НА МОМЕНТ ВЗЯТИЯ ОБРАЗЦА

ПРОБЛЕМЫ?

Проблема №1 – адекватная обработка образца крови

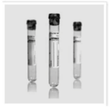
- Хранение образца крови/плазмы без правильной обработки при комнатной температуре (даже при условии взятия с консервантом типа K2EDTA) приводит к существенной контаминации cfDNA фрагментами геномной ДНК из лейкоцитов уже через несколько часов
- Одновременно продолжается деградация фрагментов cfDNA

Контаминация образца плазмы геномной ДНК



Norton et al , Clin Biochem 2013

Возможное решение проблемы



- Использование специальных консервантов
- Cell-Free DNA BCT®

Регистрация для диагностических целей в РФ отсутствует

Проблема №2 –Адекватное выделение cfDNA из образца пазмы

- **Different cell free DNA extraction kits:** a non-exhaustive list of kits.
- QIAamp circulating nucleic acid kit: the kit used by many cfDNA studies.
- ZR Serum DNA Kit: the protocol uses ZymoBeads but with a genomic lysis buffer, possibly not a good idea if this lyses any white cells left in your sample?
- Analytikjena's Polymer Mediated Enrichment (PME): for processing up to 5ml of plasma in under 1 hour.
- Norgen's Plasma/Serum Cell-Free Circulating DNA Kit: spin column processing of 10µL to 400µL of plasma or serum.
- NucleoSpin plasma XS: spin column processing of up to 240µL of plasma or serum.
- EpiGenTek's FitAmp kit: spin column processing of plasma or serum using their proprietary DNA isolation buffer in 12 minutes.
- Chemagen's Circulating NA kit: spin column processing processing of 1 to 4mL of plasma or serum.

http://core-genomics.blogspot.ru/2014/12

Методы, признанные наиболее эффективными

- QIAamp Circulating Nucleic Acid Kit – как любой колоночный метод, тем не менее, приводит к потерям ДНК в буферных растворах и на колонке (до 20%)
- Методы выделения на магнитных частицах – зависят от частиц и силы магнита, в ряде случаев не исключают лизиса клеток
- Модифицированный фенол/хлороформ – не уступает по количеству выделенной cfDNA, однако, не препятствует контаминации геномной ДНК

Ни один из методов не зарегистрирован в РФ для диагностических целей

Elshimali Y et al *Int. J. Mol. Sci.* 2013

Проблема №3: выбор наиболее адекватного метода детекции

PCR-based approaches

- Nested real-time PCR
- PARE
- ARMS-Scorpion PCR
- PAP-A amplification
- BEAMing
- Microfluidic digital PCR
- Droplet-based digital PCR

NGS-based approaches

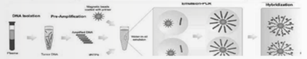
- Targeted deep sequencing
- Tam-Seq
- Safe-Seq
- CAPP-Seq
- Ion-AmpliSeq™
- Whole exome sequencing
- Whole genome

Кроме ARMS-Scorpion PCR (Qiagen) и (частично) ddPCR ни один из методов не зарегистрирован в РФ для диагностических целей

Конкордантность между мутационным статусом опухолевого материала и цДНК

Исследование	Метод	N	Мутации в гене	Конкордантность
Andersen RF (2015)	ARMS-qPCR	46	KRAS	71%
Damme E (2015)	ARMS-qPCR и метилгоспецифичная qPCR	85	KRAS и метилирование промотора SEPT9	89,4%
Kuo YB (2014)	nucleic acid (PNA)-based PCR	52	KRAS	78,8%
Bettegowda C (2014)	PCR-based assays	206	KRAS	88,2%
Morelli MP (2014)	GUARDANT sequencing technology	22	KRAS	95%
Marsili A (2014)	OnTarget	17	KRAS	92%
Sefrioui D (2014)	TaqMan Mutation Detection Assay (TMDA)	35	KRAS	62%

Цифровая ПЦР для работы с жидкими биопсиями (fcDNA)



Прямого сравнения чувствительности/специфичности разных методов не проводилось

Digital PCR

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 96, pp. 9236–9241, August 1999
Genetics

BERT VOGELSTEIN* AND KENNETH W. KINZLER
The Howard Hughes Medical Institute and the Johns Hopkins Oncology Center, Baltimore, MD 21231

Contributed by Bert Vogelstein, June 8, 1999

Table 1. Potential applications of Dig-PCR

Application	Example	Probe 1 detects	Probe 2 detects
Base substitution mutations	Cancer gene mutations in stool, blood, and lymph nodes	Mutant or WT allele	WT PCR products
Chromosomal translocations	Residual leukemia cells after therapy (DNA or RNA)	Normal or translocated allele	Translocated allele
Gene amplifications	Determine presence or extent of amplification	Sequence within amplicon	Sequence from another part of same chromosome arm
Alternatively spliced products	Determine fraction of alternatively spliced transcripts from same gene (RNA)	Minor exons	Common exons
Changes in gene expression	Determine relative levels of expression of two genes (RNA)	First transcript	Reference transcript
Allelic discrimination	Two different alleles mutated vs. one mutation in each of two alleles	First mutation	Second mutation
Allelic imbalance	Quantitative analysis with nonpolymorphic markers	Marker from test chromosome	Marker from reference chromosome

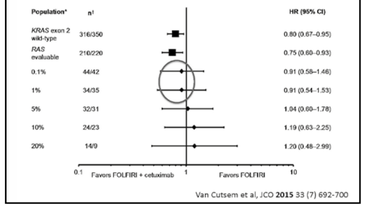
BEAMing (Beads, Emulsification, Amplification, and Magnetics)

Results—The overall frequency of *PIK3CA* mutations by BEAMing was similar in both patient cohorts (29% and 28.3%, respectively). In the retrospective cohort, the concordance of *PIK3CA* mutation status by BEAMing between formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) samples and ctDNA from temporally matched plasma was 100% (34 of 34). In the prospective cohort, the concordance rate among 51 evaluable cases was 72.5% between BEAMing of ctDNA and sequencing of archival tumor tissue DNA. When the same archival tissue DNA was screened by both sequencing and BEAMing for *PIK3CA* mutations ($n = 41$ tissue samples), there was 100% concordance in the obtained results.

Description of tissue/tumor DNA and plasma-derived ctDNA for mutation analysis	Number of samples (%)
Number of samples with adequate archival tissue available for sequencing	51/60 (85)
Number of samples with adequate plasma available for ctDNA isolation and BEAMing	60/60 (100)
Number of *PIK3CA* mutations identified by sequencing archival tissue	16/51 (27.4)
Number of *PIK3CA* mutations identified by BEAMing of plasma-derived ctDNA[b]	17/60 (28.3)
Number of samples that were *PIK3CA* wild-type by sequencing of archival tissue and *PIK3CA* wild-type by BEAMing of plasma-derived ctDNA	37/51 (72.5)
Number of samples that were *PIK3CA* mutant by sequencing of archival tissue and *PIK3CA* mutant by BEAMing of plasma-derived ctDNA	8/51 (15.6)
Number of samples that were *PIK3CA* wild-type on sequencing of archival tissue and *PIK3CA* mutant by BEAMing of plasma-derived ctDNA	8/51 (15.6)
Number of samples that were *PIK3CA* mutant on sequencing of archival tissue and *PIK3CA* wild-type by BEAMing of plasma-derived ctDNA	6/51 (11.7)

Angenendt, et al. J Clin Oncol 2010;28:13s (abstract No. 10502)

Как влияет статус KRASmut/low в опухоли на эффективность терапии?



Van Cutsem et al, JCO **2015** 33 (7) 692-700

Проведение исследований мутационного статуса по ctDNA при колоректальном раке – кому и зачем?

- Больные без морфологической верификации – 10% [1]
- Радикально прооперенные больные – как будет меняться лечебная тактика до появления клинически значимых признаков прогрессии?
- Гетерогенность распространенных форм опухоли – какие мутации в каком % соотношении будут влиять на назначение таргетных препаратов?
- Пациенты в процессе таргетной терапии (появление мутантных клонов) - какие значения (%)или какие мутации будут сигналом для отмены или смены препарата?
- Существуют ли убедительные данные клинических испытаний, возможно ли включение данных исследований в клинические рекомендации или они представляют пока исключительно научный интерес?

1-Каприн АД и соавт. Состояние онкологической помощи населению России 2014

Суммируя вопросы…

- 1. Регистрация в РФ на основные компоненты методики отсутствует (также как и FDA approval, CE IVD mark?)
- 2. Группа пациентов, нуждающихся в проведении подобного тестирования вне научных исследований пока не вполне определена (кроме пациентов без гистологического/цитологического материала)
- Клинические рекомендации пока не разработаны

Спасибо за внимание!

Лекарственная терапия колоректального рака у больных пожилого возраста

к.м.н. Н. С. Бесова (Москва)

презентация

Лекарственная терапия колоректального рака у больных пожилого возраста

Бесова Наталия Сергеевна
к.м.н., старший научный сотрудник отд. химиотерапии
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ
Москва. 15 апреля 2016 г.

Процесс старения и химиотерапия: да или нет?

Balducci L, Extermann M, 2000a.

Старение – прогрессивное полиорганное снижение функциональных резервов организма с соответствующим снижением толерантности к стрессам, в том числе и к химиотерапии.

Клинические проявления процесса старения наблюдаются, как правило, после 70 лет.

Лекарственная терапия онкологических больных пожилого возраста: ключевые вопросы лечебной тактики

- Является ли онкологическое заболевание доминирующим заболеванием, определяющим продолжительность и качество жизни конкретного пациента?
- Способен ли данный больной перенести химиотерапию?
- Каково соотношение пользы и вреда для данного больного?

Инструмент - Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) - многофакторная гериатрическая шкала оценки *(Monfardini, Balducci, Extermann)*

Многофакторная гериатрическая шкала оценки

(Balducci L, Extermann M)

- ***Стадия и прогноз онкологического заболевания***
- ***Функциональное состояние:***
  - ➢шкала ВОЗ или Карновского
  - ➢шкала ADL (Activities Daily Living, *Katz*) – **способность к самообслуживанию**
  - ➢шкала IADL (Instrumental Activities of Daily Living, *Lawton*) - **уровень бытовой активности**
- ***Количество и тяжесть сопутствующих заболеваний*** *(Charlson comorbidity index; Cumulative IllnessRating Scale)*
- ***Когнитивный статус*** *(Mini Mental State)*
- ***Психический статус*** *(Geriatric Depression Scale)*
- ***Социальный статус*** *(возможность домашнего постороннего ухода, контроля за приемом препаратов, организации транспортировки, финансовое положение)*
- ***Препараты сопутствующей терапии*** *(Beers criteria; STOPP and START criteria. Полипрагмазия – постоянный прием 10 и более лекарственных препаратов)*
- ***Нутритивный статус*** *(Mini Nutritional Assessment, Body mass index)*
- ***Наличие гериатрических синдромов*** *(делириозный, депрессии, деменции, остеопороза или спонтанных переломов костей, «падений», «недержания (кала, мочи)», дисфории и когнитивных расстройств)* – **истощение функциональных резервов**

Больные пожилого возраста – гетерогенная популяция

Выбор лечебной тактики по результатам оценки

Пожилые больные,
- **ведущие активный образ жизни,**
- **самостоятельно обслуживающие себя,**
- **имеющие адекватный интеллектуальный уровень,**
- **без тяжелых сопутствующих заболеваний, гериатрических синдромов и полипрагмазии.**

***Лечебная тактика*: возможны стандартные режимы химиотерапии.**

Химиотерапия противопоказана при соответствии хотя бы одному из следующих пунктов:
- **возраст 85 лет и старше;**
- **нуждаемость в постоянной посторонней помощи хотя бы по одному из пунктов шкалы ADL;**
- **наличие трех и более сопутствующих заболеваний;**
- **наличие хотя бы одного гериатрического синдрома** ***(истощение резервов!)***

***Лечебная тактика*:**
классифицируются как ослабленные, «дряхлость» -
Оптимальная симптоматическая терапия

Выбор лечебной тактики по результатам оценки

Пожилые больные,
- **частично нуждающиеся в посторонней помощи и**
- **страдающие двумя и более сопутствующими заболеваниями.**

***Лечебная тактика*:**

а) злокачественная опухоль не сокращает продолжительность жизни больного или
имеет место низкая толерантность к лекарственной терапии –
- **Активная симптоматическая терапия;**

б) злокачественная опухоль является основным заболеванием, определяющим продолжительность жизни -
- **химиотерапия с исходной редукцией доз** вводимых препаратов **и последующей их коррекцией в зависимости от переносимости, часто используется монотерапия.**

Физиологические особенности пожилого возраста и их значение для ХТ

Физиологическое изменение	Значение для химиотерапии
Замедленное восстановление повреждений ДНК	(Увеличение продолжительности) Продление токсичности
Уменьшение массы стволовых и гемопоэтических клеток	Медленное восстановление клеток крови и слизистых оболочек
Уменьшение функциональных резервов органов и систем	Риск развития органной недостаточности с дополнительной потерей ткани
Уменьшение абсорбционной поверхности желудочно-кишечного тракта, двигательной и секреторной активности желудка	Уменьшение абсорбции лекарств
Уменьшение безжировой массы	Нарушение объема распределения лекарственных препаратов
Повышение частоты анемии	Повышение концентрации циркулирующих лекарственных препаратов
Уменьшение массы печени	Снижение метаболизма лекарственных препаратов
Уменьшение массы нефронов	Снижение экскреции лекарственных препаратов

Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. J Support Onc; 2003, v1, suppl 2:18-24.

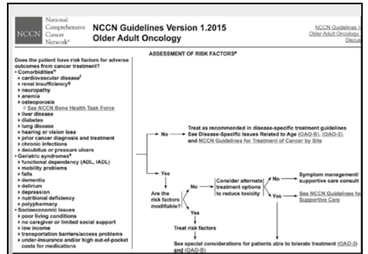
5-ФУ±Лейковорин при мКРР у пожилых больных. Данные ретроспективного анализа 22 исследований, опубликованных с 1989 по 1998г.

Включено 3825 больных, из них только 629 (16.4%) ≥ 70 лет

	Возрастная группа (годы)					
	<70	*p*	≥70	70-74	75-79	≥80
Общая выживаемость						
n	*3195*		*629*	*484*	*125*	*20*
Медиана(мес)	11,3	*0,31*	10,8	10,9	9,4	13,4
Выживаемость без прогрессирования						
n	*2765*		*509*	*375*	*114*	*20*
Медиана(мес)	5,3	*0,01*	5,5	5,5	5,5	6,4
Непосредственная эффективность						
n	*3011*		*576*	*447*	*110*	*19*
ПР+ЧР (%)	21,1	*0,332*	23,9	24	26	11

У пожилых - достоверное, хотя и клинически не значимое (0,2 месяца) увеличение ВБП

Folprecht G, Cunningham D, Ross P et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. Annals of Oncology, 2004; 15:1330-1338.



5-ФУ±ЛВ. Повышение эффективности лечения при инфузионном режиме введения

	Возраст <70 лет			Возраст ≥70 лет			Все больные		
	5-ФУ стр	*p*	5-ФУ инф	5-ФУ стр	*p*	5-ФУ инф	5-ФУ стр	*p*	5-ФУ инф
Общая выживаемость (мес)									
n	*2071*		*1124*	*456*		*173*	*2527*		*1297*
Медиана	10,8	*<0,0001*	12,3	10,3	*0,014*	11,9	10,7	*<0,0001*	12,3
Выживаемость без прогрессирования (мес)									
n	*1644*		*1121*	*337*		*172*	*1981*		*1293*
Медиана	4,8	*<0,0001*	5,9	5,2	*0,0002*	5,8	4,9	*<0,0001*	5,8
Непосредственная эффективность									
n	*1966*		*1045*	*422*		*154*	*2388*		*1199*
ОЭ (%)	18,5	*<0,0001*	26,2	21,3	*0,014*	31,2	19,0	*<0,0001*	26,9
60-дневная летальность (%)	6,4	*0,47*	5,7	9,2	*0,07*	4,6	6,9	*0,13*	5,6

Folprecht G, Cunningham D, Ross P et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. Annals of Oncology, 2004; 15:1330-1338

ХТ мКРР пожилых больных Фторпиримидины в монорежиме

Физиологические особенности пожилого возраста и химиотерапия.

Снижение скорости клубочковой фильтрации

Коррекция сут. дозы капецитабина по КК

КК	Сут. доза капецитабина.
> 50 мл/мин	100%
30-50 мл/мин	75%
< 30 мл/мин	Вводить не рекомендуется

КК = [(140-возр)х Весх1.23м/1.05ж]:Кр

ОксалиPt - при КК > 30 мл/мин коррекция дозы не требуется.

Результаты изучения **Капецитабина в 1 л. ХТ при РМЖ у пожилых (65-80 лет) : рекомендована стартовая доза 1000 мг/м² х 2 р/сут., т.к.**
1) **не уступает по частоте ОЭ стандартной: 1250 мг/м² х 2 р/сут - соответственно 37% и 43%;**
2) **снижается частота токсичности III-IV ст., в частности, диарея – с 13% до 2%.**

Кселода в 1 линии ХТ мКРР у больных старше 70 лет

	Comella P. et al. Cancer 2005; Jul 15;104(2):282-9	Feliu J. et al. J CO 2005; 23: 3104-11	Vincent M. et al. ASCO 2005, JCO v Abstr	Petrioli R. et al Anti-Cancer Drugs 2008; 19: 91-96
n	76	51	221	27 (>75лет)
ОЭ, %	41	24	19	22,2
СБ, %		КРО-67		33,3
МВБП, мес	8,5	7	5,3	4,4
МОВ, мес	14,4	11 1год- 40%	14,8 ECOG 0/1/2 МОВ 19/7/15,2/6,8 мес	9,5
Токсичность 3 ст (% больных)				
нейтропения	8	1		
ЛПС	13	7	8	11,7
диарея		6	7	
утомляемость				8,8
стоматит				5,8
тошнота/рвота		2,5		5,8

ИРИНОТЕКАН при мКРР у пожилых больных

Иринотекан при мКРР у пожилых больных. ХТ второй линии после фторпиримидинов

Chau et al. BJC. 2004; 91:1453-58

Режим. Иринотекан 350 мг/м²/3 нед

Возраст	≥ 70 лет	< 70 лет
n	72	267
ОЭ,%	11,1	9
МОВ, мес	9,4	9,0
Токсичность 3+4 ст (% больных)	45,8%	37,8%
	p=0,218	

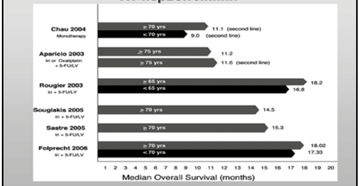
Иринотекан при мКРР у пожилых больных . ХТ первой линии

Ретроспективный анализ рандомизированных исследований: 5-ФУ/ЛВ ± Иринотекан.

Folprecht, JCO, 2006; 24: Abst 3578		≥ 70 лет	<70 лет	*p*
n		303	1181	
ОЭ, %		39,5	33,1	*0,055*
МВДП, мес		6,7	5,5	*0,12*
МОВ, мес		15,9	15,4	*0,9*
Нейтропения 3+4 ст., % больных		40,4%	33,6%	*<0,05*
Стоматит 3+4 ст., % больных		10%	4,6%	*<0,05*
Возраст	**Режимы**	**ОЭ,%**	**МВБП (мес)**	**МОВ (мес)**
≥ 70 лет n=599	Ирин+5-ФУ/ЛВ	50,5 *p<0,0001*	9,2 *p<0,0026*	17,6 *p<0,15*
	5-ФУ/ЛВ	30,3	7,0	14,2
< 70 лет n=2092	Ирин+5-ФУ/ЛВ	46,6 *p<0,0021*	8,2 *p<0,0001*	17,1 *p<0,003*
	5-ФУ/ЛВ	29	6,3	14,7

Токсичность ≥ 3 ст достоверно (p=0,024) чаще у пожилых:
Гепатотоксичность и диарея - *p=0,016* *Folprecht, JCO, 2008; 26: 1443-1451*

Иринотекан при мКРР у пожилых больных . ХТ первой линии



Основные виды тяжелой токсичности:
нейтропения, диарея

Элоксатин при мКРР у пожилых больных

Элоксатин при мКРР у пожилых больных. Ретроспективный анализ рандомизированных исследований

Исследование	Режим	ХТ	Число б-ных(%) (n=3743)
MOSAIC[1]	FOLFOX4 vs 5-FU/LV	AXT	2246 (60)
Goldberg[2]	FOLFOX4 vs IFL	1-я линия мКРР	546 (15)
de Gramont[3]	FOLFOX4 vs 5-FU/LV	1-я линия мКРР	420 (11)
Rothenberg[4]	FOLFOX4 vs 5-FU/LV	2-я линия мКРР	531 (14)

Goldberg RM, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. J Clin Oncol. 2006 Sep 1;24(25):4085-91.

1. Andre T et al. N Engl J Med 2004.
2. Goldberg R et al. J Clin Oncol 2004.
3. de Gramont A et al. J Clin Oncol 2000.
4. Rothenberg M et al. J Clin Oncol 2003.

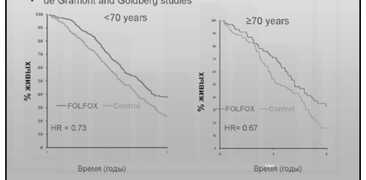
мКРР. Больные < 70 лет vs ≥ 70 лет 1-я линия лечения. Одинаковое улучшение ВБП

- Исследования de Gramont и Goldberg

Goldberg R et al. ASCO GI 2006. Abstract 3502.

мКРР. Больные < 70 лет vs ≥ 70 лет 1-я линия ХТ. Одинаковое улучшение ОВ

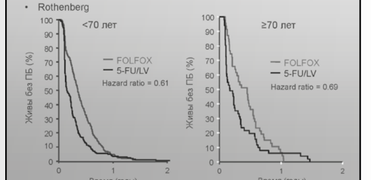
- de Gramont and Goldberg studies



Goldberg R et al. ASCO GI 2006. Abstract 3502.

мКРР. Больные < 70 лет vs ≥ 70 лет 2-я линия ХТ. Одинаковое улучшение ВБП

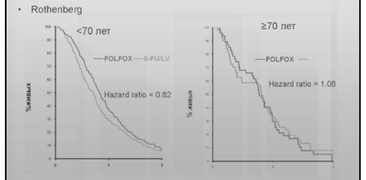
- Rothenberg



Goldberg R et al. ASCO GI 2006. Abstract 3502.

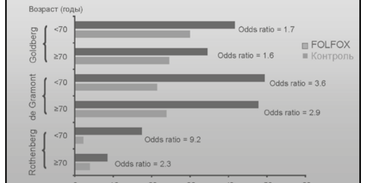
мКРР. Больные < 70 лет vs ≥ 70 лет 2-я линия ХТ. Одинаковое улучшение ОВ

- Rothenberg



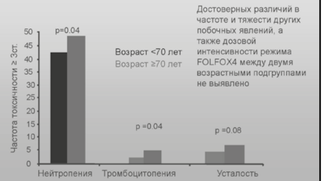
Goldberg R et al. ASCO GI 2006. Abstract 3502.

мКРР. Больные < 70 лет vs ≥ 70 лет Улучшение ОЭ FOLFOX vs 5-ФУ



Goldberg R et al. ASCO GI 2006. Abstract 3502.

мКРР. Больные < 70 лет vs ≥ 70 лет Токсичность 3+4 ст.



Достоверных различий в частоте и тяжести других побочных явлений, а также дозовой интенсивности режима FOLFOX4 между двумя возрастными подгруппами не выявлено

Goldberg R et al. J Clin Oncol. 2006;24:4085-4091.

Рандомизированные клинические исследования по выбору терапии 1-й линии у больных мКРР пожилого возраста

RCT, (n)	Age	Regimens	Results
FOCUS2[1] (459)	22% <70y 35% 70y – 75y 43% >75y	1:1:1:1 to receive 5-FU/LV, sFOLFOX, capecitabine, XELOX, Q14d (80% of standard drug doses)	• OXA vs no OXA mPFS: 5.8 mos vs 4.5 mos (P = .07); No OS differences • Better OUT score at 3 mos was strongly associated with improved PFS and OS (P<.0001) • Use of OXA were predictive of better OUT at 3mo
FFCD 2001-2002[2] (282)	Median age: 80y (75y to 91y)	5-FU/LV alone or in combination with CPT11	• Irinotecan vs no irinotecan • ORR: 46.3% vs 27.4% (P = .001) • Non-significant benefit in terms of PFS • No benefit in terms of OS • Significant predictive factors for grade 3-4 toxicity: irinotecan arm, MMSE ≤ 27/30, impaired ADL

OXA, oxaliplatin; mos, months; OUT, overall treatment utility; MMSE, mini-mental state examination

1. Seymour MT, et al. Lancet. 2011;377(9779):1749-1759. 2. Aparicio T, et al. J Clin Oncol. 2013;31(11):1464-1470.

Данные по токсичности ХТ с иринотеканом или оксалиплатином у больных мКРР пожилого возраста: увеличение возраста=увеличение токсичности

FOCUS2 study[1], Median age = 75 Oxaliplatin-based (N = 229)		
Chemotherapy toxicity	Grade ≥2	Grade ≥3
Any toxicity	80%	38%
Nausea	44%	3 %
Vomiting	16%	2%
Anorexia	19%	3%
Stomatitis	11%	2%
Diarrhoea	27%	12%
Lethargy	43%	12%
Pain	17%	5%
Neurosensory	11%	2%
HFS	7%	1%
Platelets	2%	1%
Anaemia	18%	2%
Neutropenia	10%	4%

Toxicity according to age groups[2] (irinotecanFU, Grade ≥3, N = 2691)			
Chemotherapy Toxicity	<70	≥70	≥80
Leukopenia	16.9%	18.9%	22.8%
Neutropenia	28.5%	29.7%	25%
Thrombocytopenia	1.5%	1.2%	4.7%
Infection without neutropenia	1.2%	2.4%	8%
Stomatitis	2.5%	4%	5%
Diarrhoea	20.5%	23.4%	29.8%
Nausea	11.3%	10.9%	14.9%
Vomiting	8.6%	9.7%	16.3%
HFS	1%	1.7%	5.1%
Thrombosis	4.9%	4.3%	7%
Hepatic toxicity	4.6%	3.8%	17%

1. Seymour MT, et al. Lancet. 2011;377(9779):1749-1759. 2. Folprecht G, et al. J Clin Oncol. 2008;26(8):1443-14451.

Эрбитукс у пожилых больных мКРР

Результаты лечения анти-EGFR препаратами пожилых больных мКРР

Trial/Treatment	Phase	Age	N	Median PFS, months	Median OS, months	ORR	PFS HR P-value	OS HR P-value
TTD 04/01 Single-agent cetuximab[3]	Phase II 1st line	≥70	41	2.9	11.1	14.6%	NA	NA
TTD 06/01 Cetuximab+ capecitabine[4]	Phase II 1st line	≥70	66	7.1	16.1	31.8%	NA	NA
A pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS studies (FOLFIRI/FOLFOX ± cetuximab)[5]	1st line	<70	700	Cet + CT: 10 CT: 7.7	Cet + CT: 23.6 CT: 20.2	NA	NA	NA
		≥70	145	Cet + CT:8.9 CT: 7.2	Cet + CT: 23.3 CT: 15.1	NA	NA	NA
Jonker et al. BSC ± cetuximab[4]	Phase III 2nd line	NA	572 (41%≥65)	Cet + BSC: 1.9 BSC: 1.8	Cet + BSC: 6.1 BSC: 4.6	NA	0.68 P<.001	0.64–0.9 P = .005
TTD 05/03 Single-agent Panitumumab[3]	Phase II 1st line	Median age: 61	33	4.3	7.1	9.1%	NA	NA

Santini J, et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2011;77(1):78-84. 2. Santini J, et al. Oncologist. 2012;17(3):339-345.
3. Bokemeyer C, et al. Eur J Cancer. 2012;48(10):1466-1475. 4. Asmis TR, et al. Ann Oncol. 2011;22(1):118-126.
5. Santini J, et al. Eur J Cancer. 2010;376(11):1371-1380.

мКРР. Больные пожилого возраста. Переносимость цетуксимаба

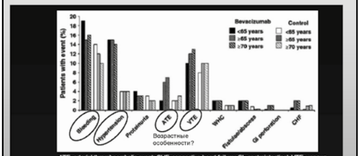
Toxicity	Age < 65 (n = 178)	Age > 65 (n = 110)	P value	Comorbidity Score 0 (n = 225)	Comorbidity Score ≥1 (n = 63)	P value
Any	78.7%	78.2%	1.000	78.2%	79.4%	1.000
Edema	5.1%	5.5%	1.000	4.9%	6.3%	.748
Fatigue	29.8%	38.2%	.157	32.4%	34.9%	.762
Anorexia	7.9%	9.1%	.827	8.0%	9.5%	.796
Constipation	4.5%	1.8%	.327	4.9%	1.6%	.656
Nausea	6.2%	4.5%	.609	6.2%	3.2%	.536
Vomiting	7.9%	1.8%	.034	7.1%	0.0%	.002
Non-neutropenic infection	14.0%	10.9%	.589	9.8%	23.8%	.005
Confusion	3.4%	9.1%	.061	5.3%	6.3%	.758
Abdominal pain	16.2%	8.2%	.051	14.2%	9.5%	.454
Other pain*	17.4%	10.9%	.173	15.6%	12.7%	.691
Dyspnea	11.2%	24.5%	.005	14.7%	22.2%	.177
Rash	11.2%	12.7%	.711	12.4%	9.5%	.661

Better PS was associated with better OS (HR 1.92 for PS = 2 vs PS = 0, P < .0001); age was not associated with OS (P = .13)

Asmis TR, et al. Ann Oncol. 2011;22(1):118-126.

Бевацизумаб у пожилых больных

мКРР. Больные пожилого возраста. Переносимость бевацизумаба



ATE, arterial thromboembolic event; CHF, congestive heart failure; GI, gastrointestinal; VTE, venous thromboembolic event; WHC, wound-healing complication

- Age
- Hypertension
- Bleeding risk of primary lesion

Cassidy J, et al. J Cancer Res Clin Oncol. 2010;136(5):737-743.

мКРР. Результаты применения бевацизумаба у больных пожилого возраста

Trial	Treatment	Age (years)	N	Median PFS (months)	Median OS (months)	PFS HR (95% CI) P-value	OS HR (95% CI) P-value
AVEX [96]	Capecitabine + BV versus capecitabine	≥70	280	9.1 versus 5.1	20.7 versus 16.8	0.53 (0.41–0.69) P<0.001	0.79 (0.57–1.09) P = 0.142
AGITG MAX ≥75 subgroup [115]	Capecitabine + BV versus capecitabine	≥75	99	8.8 versus 5.6	15.7 versus 13.4	0.52 (0.32–0.86) P = 0.01	0.80 (0.47–1.36) P = 0.41
AVF2107 and AVF2192 pooled analysis [112]	CT + BV versus CT	≥65	439	9.2 versus 6.2	19.3 versus 14.3	0.52 (0.40–0.67) P<0.001	0.79 (0.5–0.9) P = 0.006
NO16966, AVF2107, AVF2192 and E3200 pooled analysis [116]	5-FU-based CT* + BV versus CT	≥70	712	9.2 versus 6.4	17.4 versus 14.1	0.54 (0.44–0.66)	0.79 (0.66–0.93)
BRITE [114]	CT* + BV	≥75 ≥80	363	10.0 8.6	20.3 16.2	NA	NA
ARIES [113]	CT + BV	≥70	426	9.9	19.6	NA	NA

Papamichael P, et al. Ann Oncol. 2015;26(3):463-476.

Характеристика современной противоопухолевой терапии

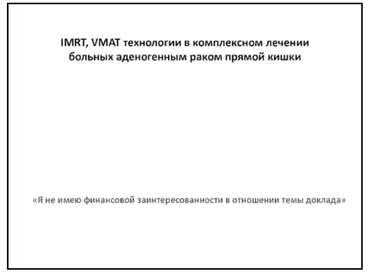
- Широкий спектр эффективных противоопухолевых препаратов
- Постоянный синтез и внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств
- Цитостатики последней генерации и таргетные препараты: предсказуемая, обратимая и управляемая токсичность
- Развитие сопроводительной/поддерживающей терапии

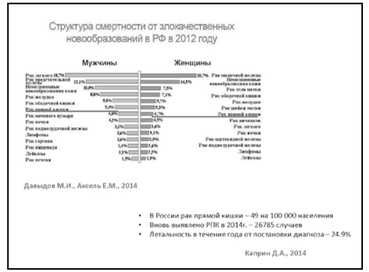
Возможность индивидуализации лечения каждого больного пожилого возраста!

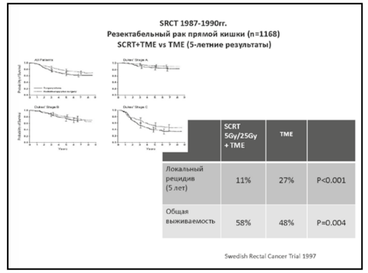
IMRT, VMAT технологии в комплексном лечении больных аденогенным раком прямой кишки

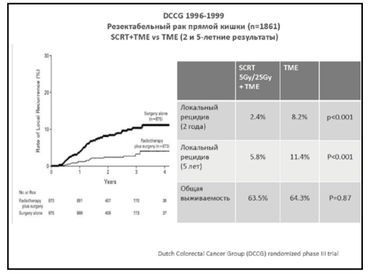
к.м.н. В. В. Глебовская (Москва)

презентация

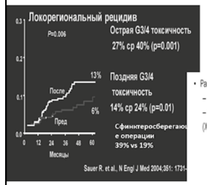








CAO/ARO/AIO-94 (1995-2002)
Рак прямой кишки Т3-4 или N+ (n=823)
пред vs послеоперационная ХЛТ



- Рандомизация
  - Химио-ЛТ (50.4 Gy) + хирургия (TME) + 4 x bolus 5-FU
  - Хирургия (TME) + химио-ЛТ (55.8 Gy) + 4 x bolus 5-FU

(Химио-ЛТ = 5-FU 1000 mg/m2/d D1-5, weeks 1+5)

Sauer R. et al., N Engl J Med 2004;351:1731-40

POLISH

- 312 пациентов.
- Рандомизация
  - SCRT 25/5 + хирургия в течение недели
  - LCRT 50.4/28 + 5-FU/FA + хирургия через 4-6 недель

	SCRT	LCRT	P значение
все ЛР	9%	14.2%	0.170
4-лет ОВ	67.2%	66.2%	0.96
Острая токсичность	3.2	18.2	<0.001
Поздняя токсичность	10.1%	7.1%	0.300

Bujko K, Br J Surg. 2006;93(10):1215-23

TROG 01.04
Trans-Tasman группа радиационной онкологии

- 326 пациентов. T3N0 по МРТ/УЗИ
- Рандомизация
  - SCRT 25/5 + хирургия в теч недели + 6 КТ
  - LCRT 50.4/28 + 5-FU + хирургия 4-6 нед + 4 КТ

	SCRT	LCRT	p значение
3-лет ЛР	7.5%	4.4%	0.23
Дистальные опухоли (≤5 cm)	6/48	1/31	0.21
5-лет ОВ	74%	70%	0.62
Поздняя токсичность	5.8%	8.2%	0.53

Agren MS, J Natl Cancer Inst Monogr. 2001;(29):10-5

Рандомизированные исследования 80-х - 2000-х годов

Trial	Pre ERT	Winner
Gerrmon trial	Pre RT+ vs Post RT	Pre RT
Trial	Short ERT	Winner
Dutch Trial	SC RT+TME vs TME	SC RT
MRC CO7	SC RT+TME vs TME	SC RT
Trial	Long ERT	Winner
EORTC 22921	LC RT vs C-RT	C-RT
FFCD 9203	LC RT vs C-RT	C-RT
Scandinavian	LC RT vs C-RT	C-RT
Trial	Short vs Long	Winner
Polish Trial	SC RT vs C-RT	=
TROG Trial	SC RT vs C-RT	C-RT

SURVIVAL no improvement | Local control improvement

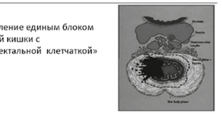
Acute Toxicity increased

Вывод

Gambacorta MA et al. Multidisciplinary Magement of Rectal Cancer 2015

TME – тотальная мезоректумэктомия

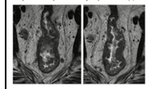
«...удаление единым блоком прямой кишки с мезоректальной клетчаткой»



- Удаленная опухоль: GTV
- Мезоректум: регионарные лимфоузлы (CTV)

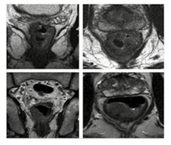
Gambacorta MA et al. Multidisciplinary Magement of Rectal Cancer 2015

Опухоль верхнеампулярного отдела – T2



пораженные лимфоузлы

Опухоль дистальных отделов T3b на 5-11 часах, вовлекая межсфинктерное пространство

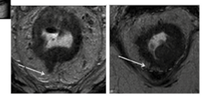


Опухоль дистальных отделов T2 с частичным вовлечением мышечного слоя на 5-8 часах, межсфинктерное пространство не вовлечено

The Royal Marsden Hospital, NHS Foundation Trust: Imperial College London

При объеме операции ТМЭ
Мезоректальная фасция формирует циркулярный край резекции

Расстояние от границы опухоли до мезоректальной фасции <1 мм по данным МРТ, свидетельствует о положительном латеральном крае (RSNA, 1998)

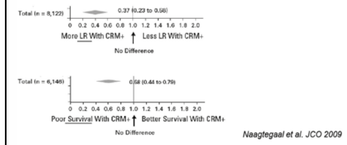


The Royal Marsden Hospital, NHS Foundation Trust: Imperial College London

В соответствии с клиническими рекомендациями NICE (National Institute for health and care excellence, UK) для лечения больных раком прямой кишки разработан следующий алгоритм, 2015

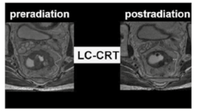
Риск развития локорегионарного рецидива	Характеристика опухоли по данным МРТ	Клинические рекомендации
Высокий	Расстояние до CRM < 1 мм, низкие опухоли (≤5 см от анального края), распространяющиеся в межсфинктерное пространство или вовлекающие мышцы тазового дна	Курс предоперационной химиотерапевтической терапии с временными интервалами до хирургического лечения, ожидая сокращения размеров опухоли
Средний	Любая T_{3ab} и более – если CRM не вовлечен Любое N – если CRM не вовлечен наличие инвазии экстрамуральных сосудов	Короткий курс предоперационной лучевой терапии с последующим хирургическим лечением для больных с резектабельными опухолями среднего риска, либо предоперационная химиолучевая терапия и проведение операции с временным интервалом ожидая сокращения размеров опухоли
Низкий	$T_1/T_2/T_{3a}$ опухоли, ЛУ не вовлечены	Неоадъювантная терапия не предусмотрена, если не является частью клинического протокола

Circurferential Resection Margin
CRM – циркулярный край резекции



Nagtegaal et al. JCO 2009

Мезоректальная фасция в процессе лечения



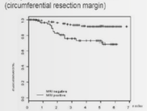
CRM в процессе лечения

	Preop **Short RT**	Preop **Long RTCH**
pCRM+	**13 %**	4 %

p = 0.017

Bujko K et al, Radioth Oncol 2006

Циркулярный край резекции – CRM (circumferential resection margin)

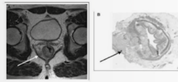


MERCURY

Оценка по предоп МРТ CRM (чистого края) предсказывает DFS + LR (выживаемость без заболевания + местный рецидив)

	mCRM чистый (n=310)		mCRM затронут (n = 64)	
	чистый	затронут	чистый	затронут
(y)pCRM	94%	6%	47%	53%
LR	6%	21%	10%	32%

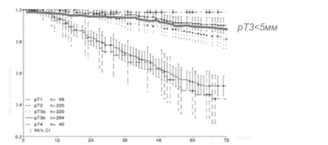
Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study (MERCURY)



Taylor FG, et al. J Clin Oncol. 2014;32(1):34-43

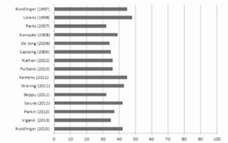
Выживаемость больных зависит от местной распространенности процесса

Глубина инвазии кишечной стенки опухолью – критерий T (TNM)



5-летняя безрецидивная выживаемость у больных с T2 и T3 (<5 мм) опухолями составляет 85-90%. **Merkel et al**(2001) Int J Colorectal Dis 16(5): 298-304.

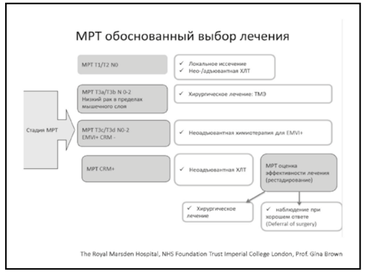
Метастазы в печень при отсутствии вовлеченности лимфоузлов

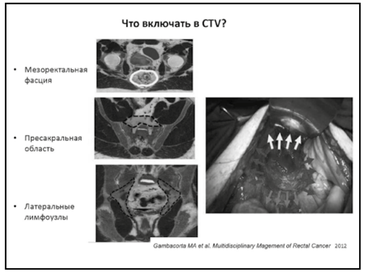


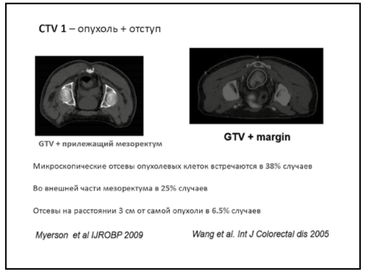
Total number of patients: 12517, without LNM: 4674 = 37.4%

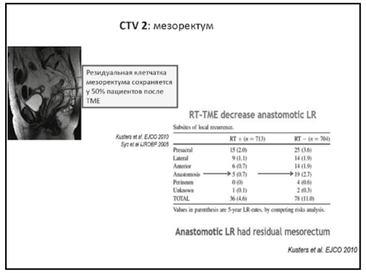
Radboud umc

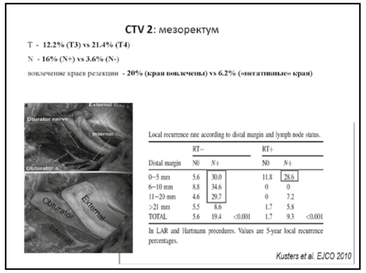
Pubmed search: colorectal cancer[MeSH Terms] AND liver[Title/Abstract] AND resection Selection: clinical trial; language: English

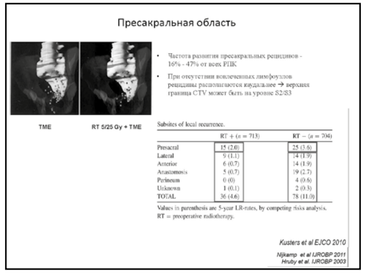

МРТ обоснованный выбор лечения
МРТ Т1/Т2 N0
Локальное иссечение
Нео /адъювантная ХЛТ
МРТ Т3а/Т3b N 0-2
Нижний рак в пределах мышечного слоя
Хирургическое лечение: ТМЭ
Стадия МРТ
МРТ Т3c/Т3d N0-2
EMVI+ CRM -
Неоадъювантная химиотерапия для EMVI+
МРТ CRM+
Неоадъювантная ХЛТ
МРТ оценка эффективности лечения (рестадирование)
Хирургическое лечение
наблюдение при хорошем ответе (Deferral of surgery)
The Royal Marsden Hospital, NHS Foundation Trust Imperial College London, Prof. Gina Brown


Что включать в CTV?
Мезоректальная фасция
Пресакральная область
Латеральные лимфоузлы
Gambacorta MA et al. Multidisciplinary Magement of Rectal Cancer 2012

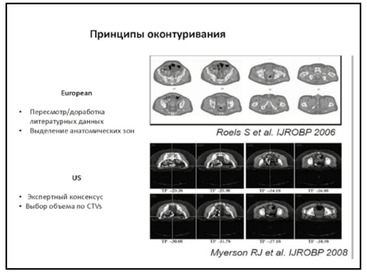

CTV 1 – опухоль + отступ
GTV + прилежащий мезоректум
GTV + margin
Микроскопические отсевы опухолевых клеток встречаются в 38% случаев
Во внешней части мезоректума в 25% случаев
Отсевы на расстоянии 3 см от самой опухоли в 6.5% случаев
Myerson et al IJROBP 2009
Wang et al. Int J Colorectal dis 2005

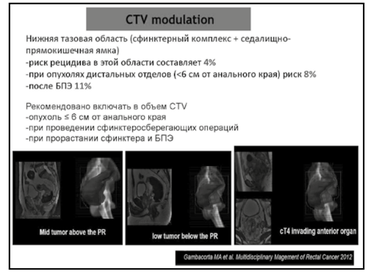

CTV 2: мезоректум
Резидуальная клетчатка мезоректума сохраняется у 50% пациентов после ТМЕ
RT-TME decrease anastomotic LR
Kusters et al. EJCO 2010
Syc et al IJROBP 2008
Subsites of local recurrence.
RT + (n = 713)
RT – (n = 704)
Presacral 15 (2.0) 25 (3.6)
Lateral 9 (1.1) 14 (1.9)
Anterior 6 (0.7) 14 (1.9)
Anastomosis 5 (0.7) 10 (2.7)
Perineum 0 (0) 4 (0.6)
Unknown 1 (0.1) 2 (0.3)
TOTAL 36 (4.6) 76 (11.0)
Values in parenthesis are 5-year LR-rates, by competing risks analysis.
Anastomotic LR had residual mesorectum
Kusters et al. EJCO 2010


CTV 2: мезоректум
T - 12.2% (T3) vs 21.4% (T4)
N - 16% (N+) vs 3.6% (N-)
вовлечение краев резекции - 20% (края вовлечены) vs 6.2% («негативные» края)
Local recurrence rate according to distal margin and lymph node status.
Distal margin
RT– N0
RT– N+
RT+ N0
RT+ N+
0–5 mm 5.6 30.0 11.8 28.6
6–10 mm 8.8 34.6 0 0
11–20 mm 4.6 29.7 0 7.2
>21 mm 5.5 8.6 1.7 5.8
TOTAL 5.6 19.4 <0.001 1.7 9.3 <0.001
In LAR and Hartmann procedures. Values are 5-year local recurrence percentages.
Kusters et al. EJCO 2010


Пресакральная область
Частота развития пресакральных рецидивов - 16% - 47% от всех РПК
При отсутствии вовлеченных лимфоузлов рецидивы располагаются кпереди → верхняя граница CTV может быть на уровне S2/S3
TME
RT 5/25 Gy + TME
Subsites of local recurrence.
RT + (n = 713)
RT – (n = 704)
Presacral 15 (2.0) 25 (3.6)
Lateral 9 (1.1) 14 (1.9)
Anterior 6 (0.7) 14 (1.9)
Anastomosis 5 (0.7) 9 (2.7)
Perineum 0 (0) 4 (0.6)
Unknown 1 (0.1) 2 (0.3)
TOTAL 36 (4.6) 78 (11.0)
Values in parenthesis are 5-year LR-rates, by competing risks analysis.
RT = preoperative radiotherapy.
Kusters et al. EJCO 2010
Nijkamp et al. IJROBP 2011
Hruby et al. IJROBP 2003

Латеральное пространство
Рецидивы в латеральных пространствах визуализируются < 10% случаев
Syc et al IJROBP 2008
5-летняя OS при N+ вне мезоректума: - 40%
Позитивная латеральная группа л/узлов – в 15% зависит от:
-Т – стадии
-Степени дифференцировки, глубины инвазии
-Наличия л/узлов мезоректума
Kusters et al Ann Surg 2009

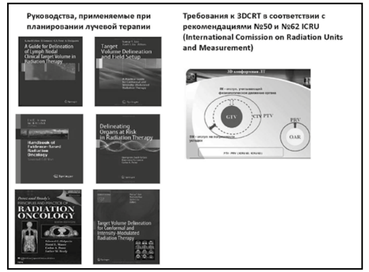

Принципы оконтуривания
European
Пересмотр/доработка литературных данных
Выделение анатомических зон
US
Экспертный консенсус
Выбор объема по CTVs
Roels S et al. IJROBP 2006
Myerson RJ et al. IJROBP 2008

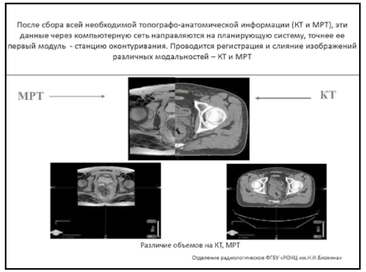

CTV modulation
Нижняя тазовая область (сфинктерный комплекс + седалищно-прямокишечная ямка)
-риск рецидива в этой области составляет 4%
-при опухолях дистальных отделов (<6 см от анального края) риск 8%
-после БПЭ 11%
Рекомендовано включать в объем CTV
-опухоль ≤ 6 см от анального края
-при проведении сфинктеросберегающих операций
-при прорастании сфинктера и БПЭ
Mid tumor above the PR
low tumor below the PR
ct4 invading anterior organ
Gambacorta MA et al. Multidisciplinary Magement of Rectal Cancer 2012

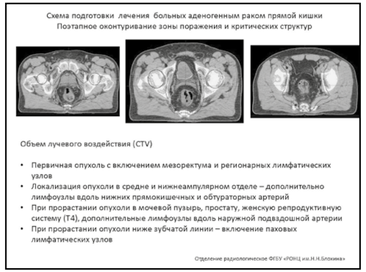
Паховые лимфоузлы
RL в паховых лимфоузлах крайне редко: 1%
Чаще при низко расположенных опухолях
Обычно включают в CTV, когда опухоль прорастает анус и нижнюю/3 влагалища
LOW CONSENSUS
Roels et al IJROBP 2006
Myerson et al IJROBP 2009

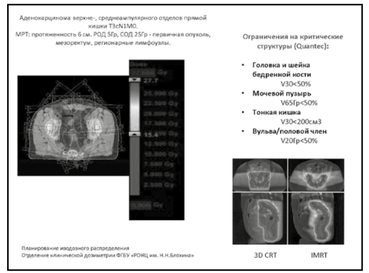
Эволюция дистанционной лучевой терапии
Конвенциальное облучение 2D (conventional irradiation)
Конформное 3D-CRT (conformal irradiation)
Радиотерапия с модуляцией интенсивности (intensity-modulated radiation therapy – IMRT)
Интенсивно модулированная ротационная ЛТ арками (VMAT - Rapid Arc)
Радиотерапия, корректируемая по изображениям (Image guided radiation therapy – IGRT)

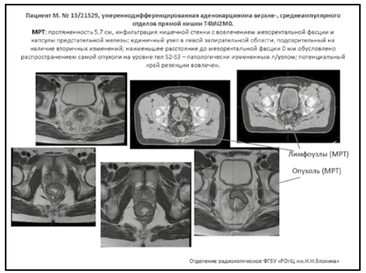
Рентгеновский спиральный компьютерный томограф (GE) с большой апертурой
Отдел топометрической подготовки пациента
Генерирование трехмерной модели пациента с использованием серии КТ снимков
Шаг КТ-сканирования - 2,5-5 мм
Передача информации по системе Eclipse в режиме DICOM
Жесткая иммобилизация пациента на лечебном столе радиотерапевтического аппарата
Применение позиборда/ вакуумных матрасов/фиксирующих приспособлений
Положение пациента максимально удобное/неизменненое при топометрической подготовке и курсе лечения
Установка реперных точек
Отделение радиологическое ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина»

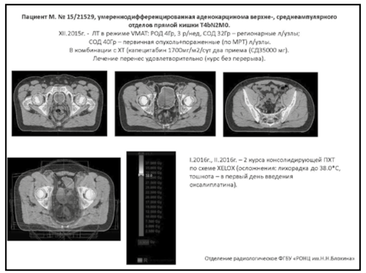












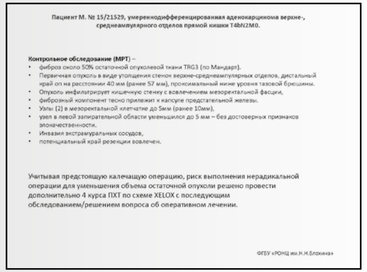
Междисциплинарная конференция RUSSCO

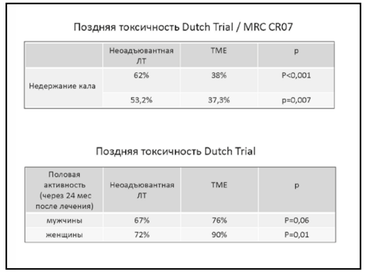
Различные аспекты диагностики и лечения колоректального рака

14-15 апреля 2016, Москва

к.м.н. В. В. Глебовская (Москва)

IMRT, VMAT технологии в комплексном лечении больных аденогенным раком прямой кишки





Междисциплинарная конференция RUSSCO

Различные аспекты диагностики и лечения колоректального рака

14-15 апреля 2016, Москва

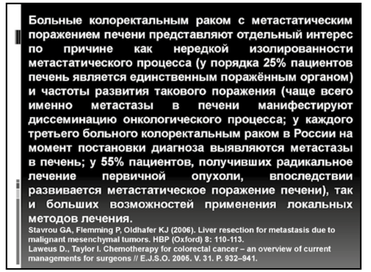
к.м.н. В. В. Глебовская (Москва)

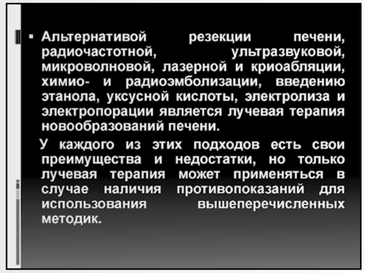
IMRT, VMAT технологии в комплексном лечении больных аденогенным раком прямой кишки

Стереотаксическая радиотерапия в комплексном лечении больных колоректальным раком с метастазами в печень

д-р Д. С. Романов (Москва)

презентация





Междисциплинарная конференция RUSSCO

Различные аспекты диагностики и лечения колоректального рака

14-15 апреля 2016, Москва

Выделяют две основные модальности проведения стереотаксической радиотерапии (СРТ):
1. Линейные ускорители - это устройства, которые широко распространены по всему миру и используются с целью доставки высокоэнергетических фотонных пучков. Могут быть использованы как специализированные для радиохирургии ускорители электронов (Novalis Tx™, XKnife™, CyberKnife®), так и универсальные надлежащим образом оборудованные ускорители (в частности Varian Clinac).
2. Протонная терапия, или радиохирургия тяжелыми частицами - сейчас проводится лишь в некоторых центрах Северной Америки, Европы, Японии.
Специалисты
Проведение стереотаксических радиотерапевтических вмешательств требует командного подхода. В группу лечащего персонала входит онколог-радиолог, медицинский физик, дозиметрист, техник-радиолог.

- Преимущества SBRT заключаются в уменьшении сроков проведения курса лучевой терапии, что, во-первых, повышает эффективность лечения, снижая влияние репопуляции и репарации, а, во-вторых, позволяет не откладывать на значительное время начало системной терапии.
- Стереотаксическая радиотерапия – неинвазивная методика.

История применения лучевой терапии для лечения рака печени

- **Впервые рентген-терапия на весь объем печени с целью лечения метастазов была применена в 1954 году (Phillips et al).**
- **Самые тяжелые осложнения наблюдались через 4 – 8 недель после окончания лучевой терапии**

Смертность от осложнений лучевого лечения составила 10 – 20%

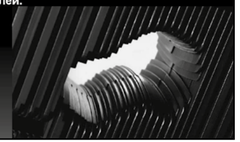
- **В 1992 году Blomgren и Lax из университета Karolinska в Швеции впервые применили СРТ новообразований печени у 31 пациента. Отмечен 80%-ный локальный контроль в течение последующего срока наблюдения от 1,5 до 38 месяцев.**
- **Rusthoven et al, в 2009 году применяя СРТ РОД 20 Гр, 3 раза в неделю, СОД 60 Гр для лечения пациентов с 1-3 метастазами в печени максимальным размером до 6,0 см, добились показателей локального контроля на уровне 95% через год после и 92 % через два года. Лишь в 2 % случаев была зафиксирована лучевая токсичность III и выше степеней.**

Результаты СРТ в зависимости от РОД

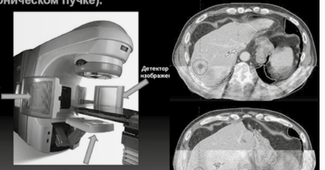
Исследование	n	Фракционирование	Метод предписания	Сроки наблюдения (месяцев)	Локальный контроль (в месяцах)
Wulf et al	21	10 Гр x 3	По 65% изодозе	9 (2 – 28)	61% за 24
Mendez Romero et al	17	12,5 Гр x 3 5 Гр x 5	По 65% изодозе	12,9 (0,5 – 31)	62% за 24
Herfarth et al	37	14-26 Гр x 1	Изоцентр	5,7 (1,0 – 26,1)	67% за 18
Hoyer et al	44	15 Гр x 3	Изоцентр	4,3 года (0,2 – 6,3)	79% за 24
Kavanagh et al	21	12-20 Гр x 3	По 95% изодозе	19 (6 – 29)	93% за 18

Технологии стереотаксической радиотерапии при МПП в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина:

- IMRT - лучевая терапия с модуляцией интенсивности;
- VMAT ("RapidArc") - лучевая терапия с модуляцией интенсивности арками;
- 3D-конформная лучевая терапия с некопланарным расположением полей.

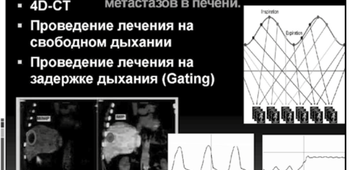


- IGRT – лучевая терапия под контролем визуализации (в частности, OBI (On-board Imaging): CBCT – компьютерная томография в коническом пучке).

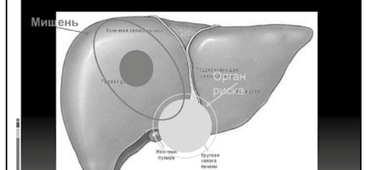


Технология контроля месторасположения опухоли во время проведения сеанса лучевой терапии - RPM (Real Position Management) при SBRT

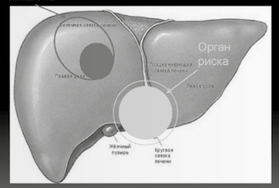
- **4D-CT** метастазов в печени.
- **Проведение лечения на свободном дыхании**
- **Проведение лечения на задержке дыхания (Gating)**



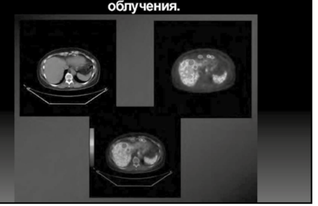
Применение технологии 4D-CT (RPM).



Применение технологии Gating (RPM).



Технология Fusion, позволяющая объединять данные КТ, МРТ и ПЭТ для наиболее точного выбора объёма облучения.



- **Важным аспектами проведения СРТ являются фиксация и контроль за движением мишени и здоровых органов во время проведения лечения.**
- **Для фиксации используются позиборды, вакуумные матрацы, термопластические маски для туловища, приспособления абдоминальной компрессии.**

Опыт РОНЦ

- В радиологическом отделении ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» проводится исследование результатов проведения стереотаксической радиотерапии метастазов опухолей различного гистологического строения в печени.
- 28 из 73 (38%) (по декабрь 2015 года) пролеченных и исследованных случаев представляли метастатическое поражение печени у больных колоректальным раком (КРР).
- Средний возраст больных КРР на момент выполнения стереотаксической радиотерапии – 60,4 года (37-82).
- Средний размер очагов – 2,5 см (0,5-8,8 см).

- У 18 из 28 (64%) больных в анамнезе – локальная терапия метастатического поражения печени (в т.ч. – гемигепатэктомия у 11).
- Только 1 больной не получал химиотерапию до выполнения стереотаксической радиотерапии метастазов в печени; остальные: в среднем 3 линии (1-6), 20 курсов (6-55).
- У 22 пациентов из 28 (79%) СРТ выполнялась по поводу вновь возникших или прогрессирующих метастазов на фоне проводимого комплексного лечения.

Результаты

- Умерли 12 из 28 (43%) пациентов с медианой выживаемости 11 месяцев (5-35, только трое – более 12 месяцев).

Причины смерти

- Живы 16 из 28 (57%) пациентов с медианой наблюдения 23 месяца (5-53).

	12 месяцев	24 месяца	36 месяцев
Умерли	9	11	12
Живы	16 (64%)	7 (39%)	2 (14%)
Наблюдаются с меньшей продолжительностью	3	10	14

- У 13 из 28 (46%) пациентов после СРТ появились новые метастазы в печени, в среднем через 9 месяцев (2 – 32; только у двоих – более, чем через 12 месяцев).

- У 7 пациентов (25%) – прогрессирование пролеченных метастазов (у двоих СРТ была проведена на метастазы в печени более 8 см в наибольшем измерении);
- У 9 (32%) – полный эффект;
- У 7 (25%) – частичный эффект;
- У 5 (18%) – стабилизация.

Показатель локального контроля – 75%.

Лучевые повреждения

- У 2 пациентов (7%) зафиксированы лучевые повреждения II степени (CTCAE4.03): два случая развития язвы желудка (одна почти сразу после СРТ с рецидивирующими кровотечениями; ещё одна – через 5 месяцев, гигантских размеров). В обоих случаях наблюдалось тесное прилежание участка печени с метастазом к стенке желудка; в обоих случаях не потребовалось оперативное лечение язвы (пациенты живы, срок наблюдения – 53 и 24 месяца).

Возможности улучшения результатов комплексного лечения с включением СРТ

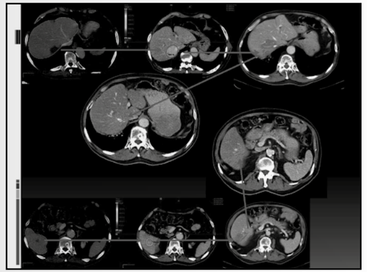
- Более строгий отбор пациентов (ограничение по размерам и количеству очагов, по прогнозируемой продолжительности жизни);
- Увеличение РОД и СОД СРТ (за счёт выполнения требований предыдущего пункта, совершенствования технической составляющей выполнения методики).

Зависимость показателей локального контроля от размера очагов, РОД и СОД

- Rusthoven KE et al. Multi-institutional Phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. J Clin Oncol 27:1572-1578, 2009: Все очаги: 92% (через 24 месяца); очаги не более 3 см: 100% (через 24 месяца).
- McCammon R et al. Observation of a dose-control relationship for lung and liver tumors after stereotactic body radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 73:112-118, 2009. Трёхлетний показатель локального контроля составил 89,3% для тех очагов, суммарная очаговая доза на которые составила 54-60 Гр, в сравнении с 59 и 8,1% для тех, к которым было подведено 36-53,9 Гр и менее 36 Гр, соответственно (P<0,01).
- Binkley MS et al. Colorectal histology is associated with an increased risk of local failure in lung metastases treated with stereotactic ablative radiation therapy: 2015. Для мтс КРР: при BED>100 – 62,5%, <100 – 16,7% (24 месяца).

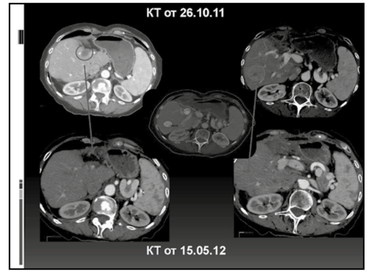
Клинический случай 1

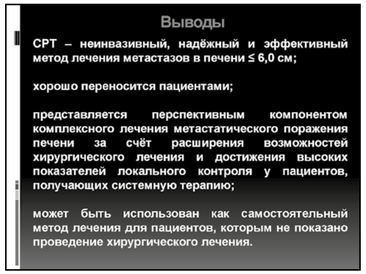
- Пациент Г., 82 года, рак сигмовидной кишки, метастатическое поражение печени.
- МРТ от 02.07.12: в S7-8 печени определяется объёмное образование 2,7х2,1 см, в S6 – аналогичный очаг размерами 1,5х1,5 см.
- С 04.07.12 по 09.07.12 проведён курс стереотаксической радиотерапии на оба очага в печени, РОД 15 Гр (95% по краю PTV), три раза в неделю, СОД 45 Гр.
- КТ от 26.02.13 (через 6 месяцев): патологические изменения на месте ранее определявшихся очагов в печени не выявлены.



Клинический случай 2

- Пациентка А., 67 лет, рак сигмовидной кишки, метастатическое поражение печени, состояние после левосторонней гемигепатэктомии и резекции правой доли печени.
- КТ от 26.10.11: между воротной и правой печеночной веной определяется образование до 2,7 х 2,5 см, в S7 – очаг до 0,9 см.
- С 21.12.11 по 27.12.11 проведён курс стереотаксической радиотерапии на оба очага в печени, РОД 12 Гр (95% по краю PTV), три раза в неделю, СОД 36 Гр.
- КТ от 15.05.12 (через 7 месяцев): опухолевые узлы, ранее определявшиеся между ветвями воротной вены и правой печеночной веной и в S7, не определяются.





Стереотаксическая радиотерапия в лечении больных колоректальным раком с метастазами в головной мозг

проф. А. В. Голанов (Москва)

презентация

Стереотаксическая радиотерапия в лечении больных колоректальным раком с метастазами в головной мозг

Банов С.М., Голанов А.В., Ветлова Е.Р., Ильялов С.Р., Костюченко В.В., Дургарян А.А.

ФГАУ НИИ Нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко
Центр Гамма Нож, Москва

Колоректальный рак с метастазами в головной мозг

Колоректальный рак (КРР) является вторым наиболее распространенным злокачественные заболевания в развивающихся странах. Каждый год около 600 000 пациентов с КРР диагностируется в мире и 500 000 пациентов ежегодно умирают.

Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidance and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol 2007; 18: 581-92.

Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase Number 5, Version 2.0. Lyon, France: IARC Press, 2004.

- Хирургическая резекция (открытая или лапароскопическая) является оптимальной лечебной опцией. Адъювантная химиотерапия может уменьшить риск рецидива болезни.
- Уровень 5-летней выживаемости улучшился с 33% в 1970-х годах до 60% в последние годы. Следовательно, **частота регистрации метастазов в головной мозг (МГМ)** будет возрастать.
- МГМ являются редким клиническим событием в этой группе больных с частотой развития менее <4% всех пациентов с КРР.

Kye BH, Kim HJ, Kang WK, Cho HM, Hong YK,Oh ST. Brain metastases from colorectal cancer-the role of surgical resection in selected patients.Colorectal Dis 2012; 14: 376-85.

Sundermeyer ML, Viramya IV, Rogatko A et al.Changing patterns of bone and brain metastases in patients with colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer 2005; 5: 108-13.

Колоректальный рак с метастазами в головной мозг

- В большом мультицентровом исследовании показана частота развития МГМ у 2,7% пациентов с колоректальным раком.
- В большинстве случаев МГМ развивались у мужчин; пациентов старше 65 лет; низкодифференцированной опухолью и у пациентов с метахронными метастазами.

Torriveredi O, Kaytan-Saglam E, Ulger S, Bayoglu IV, Turker I, Ozturk-Topcu T, et al. The clinical and pathological features of 133 colorectal cancer patients with brain metastasis: a multicenter retrospective analysis of the Gastrointestinal Tumors Working Committee of the Turkish Oncology Group (TOG). Med Oncol. 2014;31:252.

Колоректальный рак с метастазами в головной мозг

Рак толстой кишки имеет более высокий уровень метастазов печени, чем рак прямой кишки (13,8% против 12,3%)

Рак прямой кишки в сравнении с раком толстой кишки имеет более высокий уровень метастазов в легких (5,6% против 3,7%) и кости (1,2% против 0,8%, P<0,001).

Пациенты с **колоректальным раком и метастазами в легких в сравнении с аналогичными пациентами без метастазов в легкие** имеют более высокий риск развития метастазов в кости (10,0% против 4,5%) или метастазов в головной мозг (3,1% против 0,1%).

1 годичная опухоль-ассоциированная выживаемость не различалась статистически значимо для пациентов с метастазами в кости или в головной мозг **с наличием или отсутствием метастазов в легких** (32,9% против 38,7%, p = 0,3834 для костей, 25,8% против 36,9%, p = 0,6819 для МГМ).

Pattern-of distant metastases in colorectal cancer: a SEER based study Alhashemi-Gul, Jianming Hu, Dejun Yang, David Peter Cosgrove and Rufhat Rul. www.impactjournals.com/oncotarget Oncotarget, Vol. 6, No. 16

Колоректальный рак с метастазами в головной мозг

Частота развития МГМ в зависимости от локализации первичного очага:

- В прямой кишке -33%
- В сигмовидной кишке (23%)
- В слепой и восходящей части ободочной кишки -15%
- В ректосигмоидном отделе -9%
- В нисходящей части ободочной кишки -4%
- В поперечно-ободочной кишке -1%

Baldinger V, McCutcheon IE. Metastatic colorectal carcinoma, chapter 16. In: Sawaya R, ed. Intracranial Metastases, Current Management Strategies. Malden, MA: Blackwell, 2004: 279–293.

Степень неврологического дефицита напрямую связана с выживаемостью пациентов.

Tan WS, Ho KS, Eu KW. Brain metastases in colorectal cancers. World J Surg 2008 33: 817+23

Показатель выживаемости пациентов с МГМ колоректального рака хуже по сравнению для пациентов с МГМ рака легкого, молочной железы и меланомы.

Alberi TD, Gianina JR, Sacbrinder TJ. Brain metastases from colorectal cancer. Dis Colon Rectum 1996; 39: 543-5

Колоректальный рак с метастазами в головной мозг. Факторы прогноза

Единственной мутацией, анализированной в относительно большой подгруппе была KRAS мутация (14 пациентов - дикий тип, 12 пациентов - мутированный тип).

Статус KRAS гена не был связан с исходными клиническими характеристиками (число МГМ и пр.) и не связан с прогнозом общей выживаемости.

Три фактора были значительно ассоциированы с выживаемостью в многофакторном анализе: индекс Карновского, стратегия локального лечения и системная терапия после локального лечения.

Медиана выживаемости составила 0,6 месяца в случае проведения поддерживающей терапии, 3 месяца после облучения всего головного мозга (ОВГМ) и 12,7 месяцев после операции или стереотаксической радиотерапии/радиохирургии (p = 0,0001).

Различие в выживаемости пациентов после проведения ОВГМ и хирургии/радиохирургии была самой большой в у пациентов с индексом Карновского 80-100

Colorectal cancer metastatic to the brain: analysis of prognostic factors and impact of KRAS mutations on prevention and outcome C. Nieder, M. Nestl, A. L. Grosu

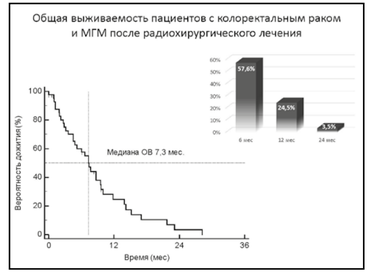
Цель исследования

- Изучить показатели общей выживаемости больных с колоректальным раком и метастазами в головной мозг после проведения радиохирургии или стереотаксической радиотерапии.
- Установить основные факторы прогноза общей выживаемости пациентов исследуемой группы

С учетом задачи исследования в ретроспективный анализ включены 69 пациентов с МГМ колоректального рака, получивших радиохирургическое лечение в центре Гамма нож и в отделении радиологии радиохирургии НИИ НХ им. Н.Н. Бурденко.

Клиническая характеристика исследуемой группы пациентов

Мужчин	33	47,8%
Женщин	36	52,2%
Возраст (лет)		
≤60 лет	36	52,2%
>60 лет	33	47,8%
Число МГМ		
≤3 М/М	41	59,4%
≥4 М/М	28	40,6%
Общее число МГМ	259	
Суммарный объем МГМ (см³)		
≤4 см3	15	21,7%
>4 см3	54	78,3%
Наличие метастатического очага более:		
≤6 см³	28	40,3%
>6 см³	41	59,3%
Функциональный статус (Индекс Карновского)		
≤70	32	46,3%
≥80	37	53,7%
Варианты лечения		
Радиохирургии (Гамма нож)	42	60,8%
Стереотаксическая радиотерапия в режиме гипофракционирования (Кибер Нож)	3	4,3%
Комбинированное лечение		
Радиохирургии + Операция	16	23,2%
Радиохирургии ± Операция/ОВГМ/ Гипофракционирование	8	11,9%



Клинические факторы, возможно ассоциированные с общей выживаемостью пациентов с МГМ КРР после радиохирургического лечения

- Возраст(≤60 / >60)
- Индекс Карновского (≤70 / ≥80)
- Число МГМ (≤3 / ≥4)
- Суммарный объем МГМ (≤4 см3 / >4 см3)
- Объем максимального очага (≤6 см3 / >6 см3)

Однофакторный и многофакторный анализ клинических признаков, ассоциированных с общей выживаемостью

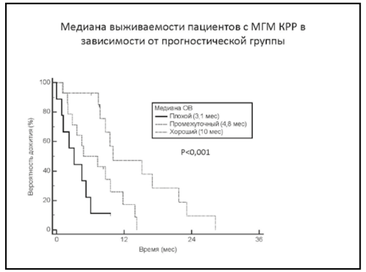
Клинические факторы	P	OP	95% ДИ для OP	P	OP	95% ДИ для OP
Объем макс.очага (≤6 см3 / >6 см3)	0,2411	0,65	0,32 - 1,31	0,5636	0,69	0,19 - 2,43
Индекс Карновского (≤80 / ≥70)	0,0002	0,32	0,14 - 0,72	0,0003	0,15	0,05 - 0,42
Возраст(≤60 / >60)	0,9028	1,04	0,53 - 2,02	0,3116	0,61	0,23 - 1,59
Число МГМ (≤4 / ≥3)	0,0405	1,95	0,90 - 4,19	0,0329	2,84	1,08 - 7,40
Сумм. объем МГМ (≤4 см3 / >4 см3)	0,5349	0,75	0,30 - 1,82	0,6979	1,36	0,28 - 6,43

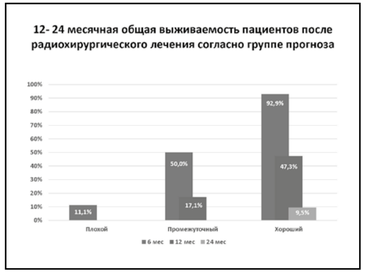
Фактором, ассоциированным с лучшей выживаемостью является индекс Карновского ≥80 (ОР - 0,15; 95% ДИ 0,05 - 0,42; p=0,0003).

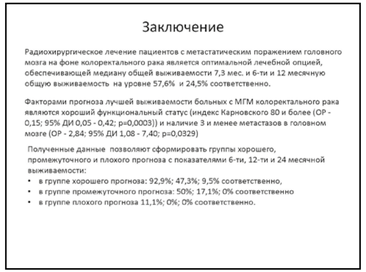
Фактором, ассоциированным с худшей выживаемостью являются множественные (≥ 4) МГМ (ОР - 2,84; 95% ДИ 1,08 - 7,40; p=0,0329).

Шкала прогноза общей выживаемости пациентов с МГМ колоректального рака

Индекс Карновского	ИК ≤70		ИК ≥80	
Число МГМ	**≤3**	**≥4**	**≤3**	**≥4**
Баллы	**1**	**0**	**2**	**1**
Прогноз	Промежуточный	Плохой	Хороший	Промежуточный







Междисциплинарная конференция RUSSCO

Различные аспекты диагностики и лечения колоректального рака

14-15 апреля 2016, Москва

проф. А. В. Голанов (Москва)

Стереотаксическая радиотерапия в лечении больных колоректальным раком с метастазами в головной мозг

Нексавар: эффективность и надежность в трех показаниях[1-4]

- **Нексавар одобрен для лечения трех видов солидных опухолей**[1]**:**
  - местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду
  - метастатический почечно- клеточный рак
  - печеночно-клеточный рак
- **Нексавар применяется в клинической практике в России более 8 лет**[1]

Нексавар

Нексавар (Nexavar). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: сорафениба тозилат – 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания). Показания: метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак, местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду. Противопоказания: повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата, беременность и период кормления грудью, детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). С осторожностью: при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом. Способ применения и дозы: рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его неприемлемого токсического действия. Побочное действие: очень часто (≥1/10): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, сухость кожи, кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, запор, анорексия, артралгия, гипофосфатемия, увеличение активности липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в костях, боль в области опухоли, головная боль), снижение массы тела, инфекции, повышение температуры тела. Часто (от ≥1/100 до <1/10): лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, хроническая сердечная недостаточность, ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда, приливы, ринорея, дисфония, кератоакантома/плоскоклеточный рак кожи, эксфолиативный дерматит, акне, шелушение кожи, гиперкератоз, фолликулит, стоматит (включая сухость слизистой ротовой полости и глоссодинию), диспепсия, дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс, периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия, депрессия, звон в ушах, миалгия, мышечные спазмы, почечная недостаточность, протеинурия, эректильная дисфункция; гипотиреоз, транзиторное повышение активности трансаминаз (АСТ, АЛТ), гипокальциемия, гипонатриемия, астения, гриппоподобный синдром, воспаление слизистых. Регистрационный номер: № ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 01.06.2015. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

*C. Eichelberg et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European Urology 2015 available at www.sciencedirect.com

АО «БАЙЕР». 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202. www.pharma.bayer.ru

L.RU.SM.05.2015.0165

МОСКВА, КРОКУС ЭКСПО

15-17 НОЯБРЯ 2016

XX

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

20 ЛЕТ ОБЪЕДИНЯЯ СООБЩЕСТВО

ФГБУ РОНЦ
ИМ. Н.Н.БЛОХИНА
МИНЗДРАВА РОССИИ

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
RUSSCO

АОР
Ассоциация Онкологов России

WWW.ROSONCOWEB.RU