



28-30
ИЮНЯ
Сочи,
гостиница
«Парус»

ЛУЧШЕЕ
ПО МАТЕРИАЛАМ
МЕЖДУНАРОДНЫХ
СИМПОЗИУМОВ
И КОНГРЕССОВ
2013

Организаторы:
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ



RUSSCO
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

СОДЕРЖАНИЕ

Моисеенко Федор Владимирович	Поддерживающая и симптоматическая терапия	3
Имянитов Евгений Наумович	Молекулярная онкология	11
Орлова Рашида Вахидовна	Рак молочной железы (II) (метастатический)	17
Сомасундарам Субраманиан	Опухоли головы и шеи	30
Носов Дмитрий Александрович	Онкоурология	35
Тимофеев Илья Валерьевич	Совершенствование молекулярно-генетической диагностики злокачественных новообразований с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения в РФ	48
Трякин Алексей Александрович	Опухоли ЖКТ (I): колоректальный рак, рак пищевода	51
Гладков Олег Александрович	Опухоли ЖКТ (II): рак желудка, поджелудочной железы, рак печени	61
Хохлова Светлана Викторовна	Онкогинекология	77

Моисеенко Федор Владимирович

Врач отделения химиотерапии Санкт-Петербургского Клинического Научно-практического Центра Специализированных Видов Медицинской помощи (онкологического), член рабочей группы по разработке Практических рекомендаций RUSSCO, к.м.н., Санкт-Петербург

Поддерживающая и симптоматическая терапия

Санкт-петербургский клинический
научно-практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический)

RUSSCO
RUSSIAN SOCIETY OF
CLINICAL ONCOLOGISTS

Поддерживающая и симптоматическая терапия

Моисеенко Федор

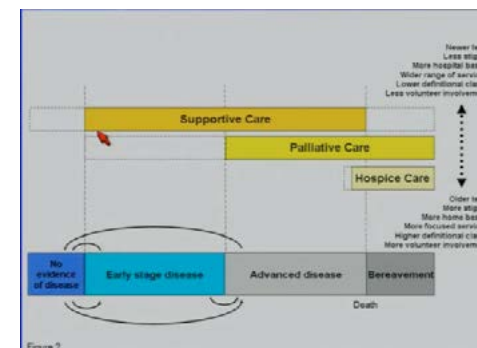
Сочи
2013

Симптомы на фоне течения злокачественных опухолей

- Боль – 80%
- Слабость – 90%
- Снижение веса – 80%
- Снижение аппетита – 80%
- Тошнота и рвота – 90%
- Тревога – 25%
- Одышка – 50%
- Замешательство – 80%

Eduardo Bruera // ASCO annual meeting, 2013

Симптомы на фоне течения злокачественных опухолей



Eduardo Bruera // ASCO, 2013

Основные вопросы паллиативной и симптоматической терапии

- Кахексия, связанная со злокачественными опухолями
- Профилактика тромбозов и эмболий
- Лечение мукозитов
- Лечение зуда, связанного с антиEGFR препаратами
- Коррекция отсроченной тошноты и рвоты

Кахексия – это многофакторный синдром, проявляющийся постоянным снижением мышечной массы (с или без снижения массы жира), который не может быть компенсирован стандартной питательной поддержкой и может приводить к прогрессирующему снижению функциональной активности.

Kenneth Fearon et al. // Lancet Oncol (2011)

Эпидемиология кахексии

- Наблюдается у большинства больных злокачественными опухолями (>80%)
- Высокая частота у больных солидными опухолями:
 - Рак поджелудочной железы – 83%
 - Рак желудка – 83-87%
 - НМРЛ – 61%
 - МРЛ – 57%
 - Рак предстательной железы 56%
 - Рак прямой кишки 54%
- Кахексия – плохой прогностический фактор

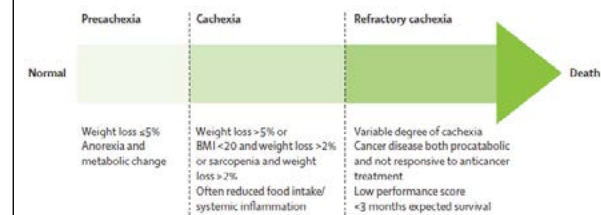
Механизмы возникновения кахексии

- Связанные с организмом
 - Выделение цитокинов (TNF-alpha, IL-1, IL-6, интерфероны)
 - Последствия лечения:
 - Химиотерапией (мукозиты, тошнота, рвота, диарея, нарушения вкуса)
 - Лучевой терапией (энтериты, диарея, снижение саливации)
 - Хирургическим лечением (малабсорбция, резекция поджелудочной железы)
- Связанные с опухолью
 - Выделение медиаторов опухолевого роста и продуктов распада опухоли
 - Механическое нарушение пищеварения (опухоли ЖКТ)

Симптомы, ассоциированные с кахексией

- Тошнота и рвота
- Анорексия
- Снижение веса
- Анемия
- Слабость
- Иммуносупрессия
- Резистентность к цитостатическим препаратами и повышенная токсичность противоопухолевого лечения

Стадии кахексии



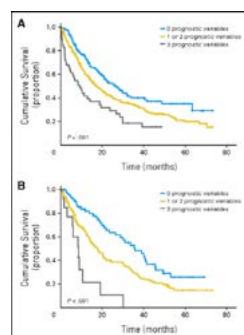
Kenneth Fearon et al. // Lancet Oncol (2011)

Влияние индекса массы тела на общую выживаемость больных злокачественными опухольями

BMI Category (kg/m ²)	Overall			
	No. of Patients	No. of Deaths	Median Survival (months)	95% CI
Overall	1,473	966	16.7	15.2 to 18.2
< 20.0	101	135	11.5 ^d	8.8 to 14.1 ^d
20.0 to 24.9	536	366	15.2 ^e	13.1 to 17.3 ^e
25.0 to 29.9	511	313	18.8 ^e	15.6 to 22.1 ^e
≥ 30.0	245	152	20.1 ^f	15.8 to 24.4 ^f

Martin L et al. // JCO 2013;31:1539-1547

Общая выживаемость больных в зависимости от маркеров кахексии



JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY
©2013 by American Society of Clinical Oncology

Martin L et al. // JCO 2013;31:1539-1547

Исследование 2-й фазы различных схем лечения кахексии

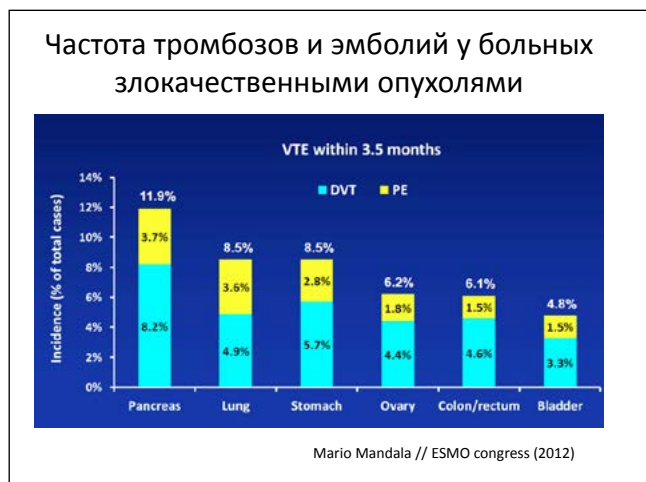
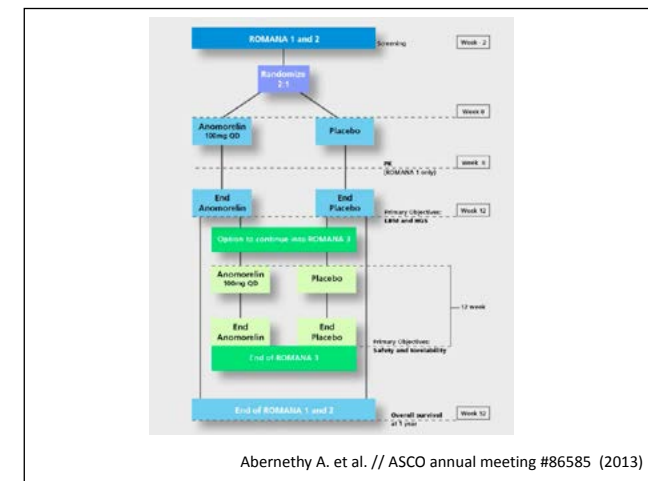
- Цель исследования: безопасность, снижение БМТ, улучшение качества жизни
- План лечения:
 - антиоксиданты (полифенолы, альфа-липоевая к-та, карбоцистеин, витамины А, Е, С)
 - L-карнитин 4 мг/сут + Целекоксиб 300 мг/сут
- Обследования:
 - БМТ, региональная компьютерная томография (L3)
 - Слабость, опросники качества жизни

C. Madeddu et al. // ESMO congress (2012)



Ghrelin

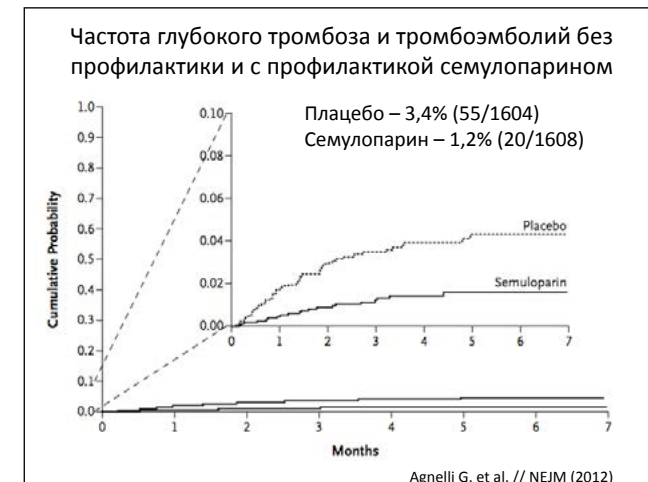
- Пептид выделяемый P/D1 клетками желудка и эpsilon клетками поджелудочной железы
- Стимулирует голод
- Рецепторы GHRL присутствуют в большинстве тканей организма
- Anamorelin HCL – агонист GHRL рецептора – Стимулирует анаболизм и аппетит



Semuloparin

- Полусинтетический ультранизкомолекулярный гепарин
- Высокая анти-Ха активность и минимальная анти-IIa активность
- Средняя молекулярная масса 2 – 3 кДа
- После подкожного введения максимальная активность через 2 – 3 часа

Agnelli G. et al. // NEJM (2012)

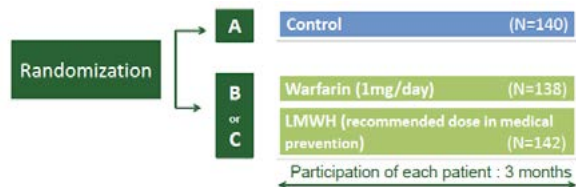


Профилактика глубокого тромбоза, связанного с катетером, у больных злокачественными опухолями

- Исследование 3-й фазы (1999 – 2009)
- Цель исследования: оценить частоту симптоматических и бессимптомных КАГТ на фоне и без профилактики

S. Lavau-Denes et al. // ESMO congress (2012)

Дизайн исследования



Процедуры исследования:

- Доплерографическое исследование
- Клинический осмотр – каждый цикл лекарственной терапии
- Уровень тромбоцитов на фоне НМГ

S. Lavau-Denes et al.// ESMO congress (2012)

Результаты

	Control (N=135)	Anticoagulation (N=272)	P-value
CRDVT thrombosis	20 (14.8%)	22 (8.1%)	0.0357
Symptomatic (N=12)	9 (6.7%)	3 (1.1%)	RR=0.55 , IC ₉₅ (0.31-0.96)
Asymptomatic (N=30)	11 (8.1%)	19 (7.0%)	
Mean delay, days (range)	45 (1-90)	54 (1-90)	NS
Unrelated DVT thrombosis	7 (5.1%)	2 (0.7%)	0.007
Symptomatic (N=8)	6 (4.4%)	2 (0.7%)	0
Asymptomatic (N=1)	1 (0.7%)	0	
Symptomatic thrombosis / Both DVT thrombosis	15/27 (55.6%)	5/24 (20.8%)	0.09

→ 2 arterial thrombosis (myocardial infarction) in control arm

→ No difference between Warfarin and LMWH (p=0.2 for CRDVT, p=1 for unrelated DVT)

S. Lavau-Denes et al. // ESMO congress (2012)

Побочные эффекты

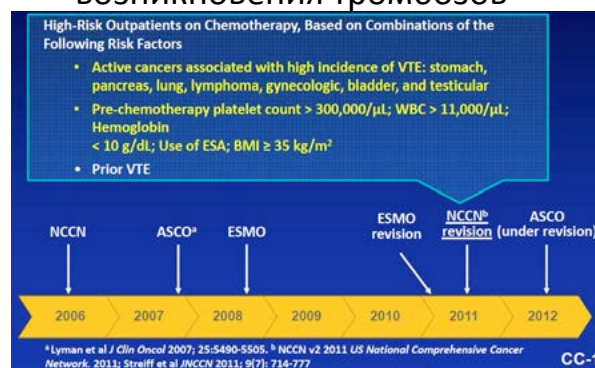
Adverse event (under chemotherapy)	Control (N=135)	Warfarin (N=134)	LMWH* (N=138)	p-value
Bleeding	1 (0.7%)	6 (4.5%)	3 (2.2%)	0.1361
Thrombocytopenia Grade 3-4 (NCI CTC v3.0)	12 (8.8%)	4 (3%)	7 (5.0%)	0.1039
Allergy	0	2 (1.5%)	0	0.1290

→ No treatment-related death

* 3 patients developed renal failure under chemotherapy

S. Lavau-Denes et al. // ESMO congress (2012)

Рекомендации по профилактике возникновения тромбозов



Лечение зуда, вызванного антиEGFR препаратами

- Зуд возникает у 50% больных
- Редко приводит к модификации дозы или прекращению лечения, но значимо ухудшает качество жизни
- Зуд может сопровождать течение папуло-пустулярной сыпи (25-90% больных) и ксероза (12-35%), вызванных ингибиторами EGFR

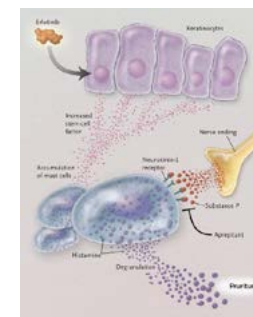
Лечение зуда, вызванного антиEGFR препаратами

- Нейротрансмитеры, участвующие в возникновении зуда до конца неизвестны (гистамины – да, серотонин, субстанция P – неизвестно)
- Нет рандомизированных исследований об оптимальной терапии зуда, вызванного ингибиторами EGFR

Лечение зуда

- В дневное время антигистаминные препараты 2-го поколения (лоратадин)
- При ночном зуде – антигистаминные препараты 1-го поколения (дифенгидрамин, гидроксизин)
- Антиэпилептические препараты (прегабалин, габапентин)

Механизм действия апрепитанта на возникновение зуда



Gerber PA et al. // N Engl J Med (2011)

Апрепитант при зуде, связанном с анти EGFR терапией

- Исследование 2-й фазы
- Включено 45 больных с выраженным зудом (VAS >= 7) – 24 рефрактерны к стандартной терапии – 21 не получали лечения
- Рефрактерные больные получали более 1-й недели стероидные гормоны и/или антигистаминные препараты
- Все больные получали апрепитант 125 мг в день 1 затем 80 мг в день 3 и 5

Результаты исследования

- 16 больных получали эрлотининб, 23 – цетуксимаб, 1 – лапатиниб, 3 – сунитиниб, 1 – иматиниб, 1 гефитиниб
- Медиана уменьшения зуда на 7-й день составила 93% в группе рефрактерных пациентов и 100% в группе не получавших лечение
- Апрепитант был одинаково эффективен независимо от вида терапии
- Только у 6 больных наблюдался рецидив зуда через 7 недель

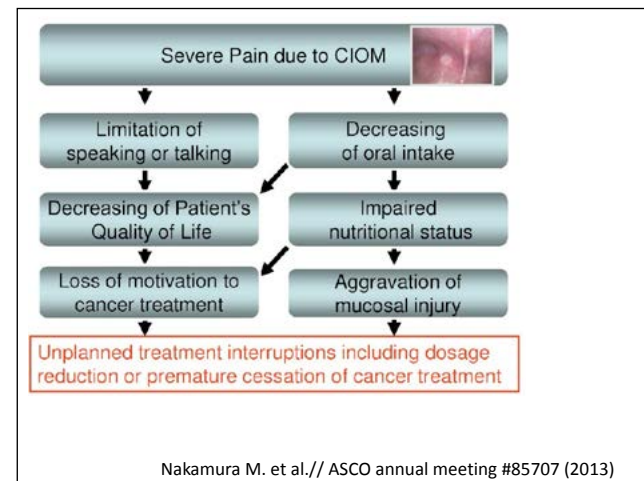
Частота развития мукозитов на фоне стандартных режимов лекарственной терапии

Regimen (Number of Patients)	Schedule	Incidence of Oral Mucositis (All Grades) ^a	Reference (Ref. No.)
Best Cancer			
HC (N=736)	Fluorouracil 500 mg/m ² i.v., day 1 Docetaxel 50 mg/m ² i.v., day 1 Cyclophosphamide 500 mg/m ² i.v., day 1 Repeat every 21 days	53%	Martin, et al. N Engl J Med. 2005;353(22):2202-2213 (9)
TAC (N=744)	Docetaxel 75 mg/m ² i.v., day 1 Docetaxel 50 mg/m ² i.v., day 1 Cyclophosphamide 500 mg/m ² i.v., day 1 Repeat every 21 days for 6 cycles	69%	Martin, et al. N Engl J Med. 2005;353(22):2202-2213 (9)
DCH (N=70)	Docetaxel 75 mg/m ² i.v., day 1 Capecitabine 825 mg/m ² i.v., day 1 Repeat every 21 days Trastuzumab 4 mg/kg i.v. load, then weekly 2 mg/kg i.v.	25%	Caudert et al. J Clin Oncol. 2007;25(19):2676-2684 (10)
AC (N=515)	Docetaxel 60 mg/m ² i.v., day 1 Cyclophosphamide 600 mg/m ² i.v., day 1 Repeat every 21 days	40%	Junon et al. J Clin Oncol. 2006;24(34):5381-5387 (11)
TC (N=508)	Docetaxel 75 mg/m ² i.v., day 1 Cyclophosphamide 600 mg/m ² i.v., day 1 Repeat every 21 days	33%	Junon et al. J Clin Oncol. 2006;24(34):5381-5387 (11)
AT (N=213)	Docetaxel 50 mg/m ² i.v., day 1 Docetaxel 75 mg/m ² i.v., day 1 Repeat every 21 days	58%	Naohata et al. J Clin Oncol. 2002;20(16):1688-1695 (12)
Capecitabine-lapatinib (N=152)	Capecitabine 1,000 mg/m ² PO twice daily, days 1-14 Lapatinib 1,250 mg PO daily Repeat every 21 days	15%	Geyer et al. N Engl J Med. 2006;355(26):2733-2743 (13)
Capecitabine (N=152)	Capecitabine 1,250 mg/m ² PO twice daily, days 1-14 Repeat every 21 days	12%	Geyer et al. N Engl J Med. 2006;355(26):2733-2743 (13)

Рекомендации по лечению мукозитов

- 30-ти минутная криотерапия перед болюсным 5-ФУ
- Рекомбинантный человеческий фактор роста кератиноцитов 1 (KGF-1/palifermin)
- Слабое лазерное излучение
- Адекватное обезболивание

MASCC/ISOO Guidelines for mucositis (2013)

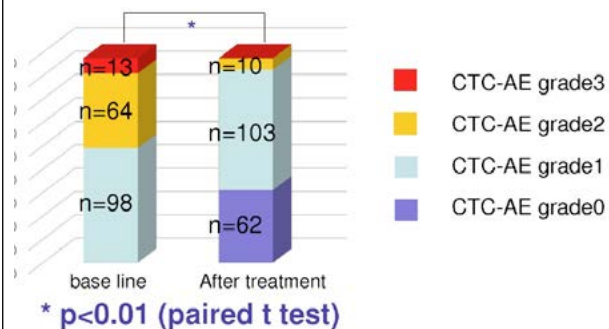


Rebamipide

- Препарат, разработанный в Японии для индукции синтеза простагландина E2
- Увеличивает выделение ростовых факторов эпителия
- Усиливает секрецию слизи
- Снижает выделение воспалительных цитокинов

Nakamura M. et al.// ASCO annual meeting #85707 (2013)

Результаты лечения

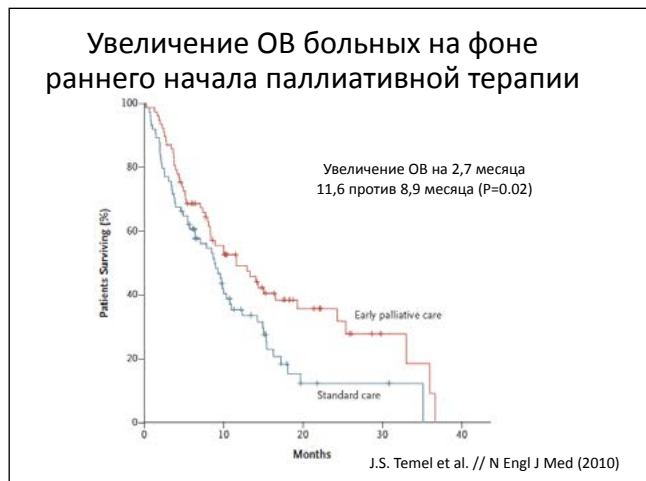
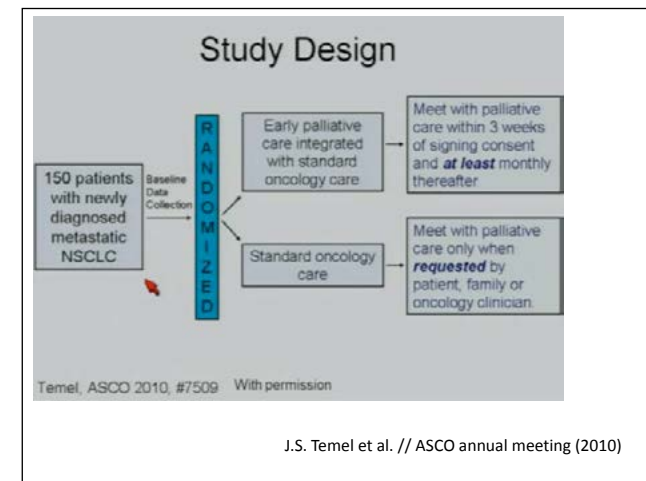
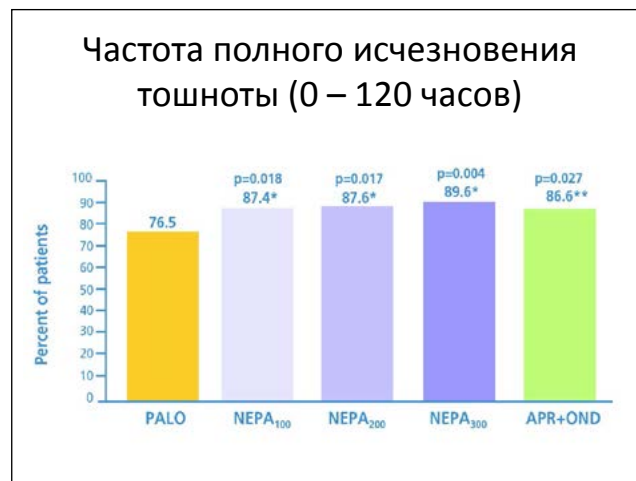
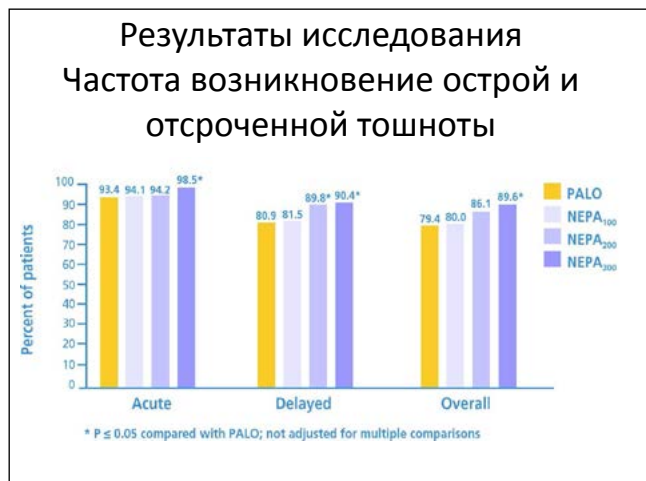


Nakamura M. et al.// ASCO annual meeting #85707 (2013)

Мультицентровое рандомизированное исследование 3-й фазы различных доз Netupitant в комбинации с палонсетроном

GROUP	Day 1	Days 2 and 3	Day 4
PALO	PALO 0.5 mg + DEX 20 mg + Placebo	DEX 8 mg BID	DEX 8 mg BID
NEPA ₁₀₀	NETU 100 mg + PALO 0.5 mg + DEX 12 mg	DEX 4 mg BID	DEX 4 mg BID
NEPA ₂₀₀	NETU 200 mg + PALO 0.5 mg + DEX 12 mg	DEX 4 mg BID	DEX 4 mg BID
NEPA ₃₀₀	NETU 300 mg + PALO 0.5 mg + DEX 12 mg	DEX 4 mg BID	DEX 4 mg BID
APR+OND	APR 125 mg + OND 32 mg + DEX 12 mg	APR 80 mg + DEX 4 mg BID	DEX 4 mg BID

Hesketh P. et al.// ASCO annual meeting #82694 (2013)



Имянитов Евгений Наумович

Заведующий отделом биологии опухолевого роста НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, член Правления RUSSCO, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург

Молекулярная онкология

Молекулярная онкология: главные события 2012 года

Е.Н. Имянитов

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова
Государственный медицинский педиатрический университет
Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова

Санкт-Петербург

Новые подходы к лечению опухолей

Fasting Cycles Retard Growth of Tumors and Sensitize a Range of Cancer Cell Types to Chemotherapy

Changhan Lee,^{1*} Lizzia Raffaghello,^{2*} Sebastian Brandhorst,^{1,3} Fernando M. Safdie,¹
Giovanna Bianchi,² Alejandro Martin-Montalvo,² Vito Pistoia,² Min Wei,¹ Saewon Hwang,¹
Annalisa Merino,¹ Laura Emionite,² Rafael de Cabo,¹ Valter D. Longo^{1,3}

- Кратковременное прекращение питания не вызывает потери веса
- Нормальные клетки перестают делиться: защита от цитотоксических повреждений
- Опухолевые клетки не могут остановить деление: терапевтическое окно
- Увеличение продолжительности жизни мышей (лечение экспериментальных опухолей)

Passenger deletions generate therapeutic vulnerabilities in cancer

Florian L. Mulder^{1,2,3*}, Simona Colla^{1,2,3*}, Elisa Aguilari^{4*}, Veronica E. Marzari¹, Giannicola Genovesi^{1,2}, Jaclyn Lee²,
Daniel Ebersole², Rajata Narulkar², Pingna Deng², Luigi Neel², Michele A. Lee², Baoli Fu^{1,2,3}, Jian Hu^{1,2,3}, Ergun Sahin^{2,3},
Derrick Ong^{2,3,5}, Eliot Fletcher-Sanzilcone², Derink Hor^{2,3}, Lawrence Kwong², Cameron Freeman⁶, Y. Alan Wang^{2,3},
Lynda Chin^{1,2,5} & Ronald A. DePinho^{2,3,5,7}

- Хромосомные делеции в опухолях затрагивают десятки генов
- Трансформированные клетки сохраняют жизнеспособность благодаря «генам-дублёрам»
- Инактивация генов-дублёров опасна для опухолевых, но не для нормальных клеток

Passenger deletions generate therapeutic vulnerabilities in cancer

Florian L. Mulder^{1,2,3*}, Simona Colla^{1,2,3*}, Elisa Aguilari^{4*}, Veronica E. Marzari¹, Giannicola Genovesi^{1,2}, Jaclyn Lee²,
Daniel Ebersole², Rajata Narulkar², Pingna Deng², Luigi Neel², Michele A. Lee², Baoli Fu^{1,2,3}, Jian Hu^{1,2,3}, Ergun Sahin^{2,3},
Derrick Ong^{2,3,5}, Eliot Fletcher-Sanzilcone², Derink Hor^{2,3}, Lawrence Kwong², Cameron Freeman⁶, Y. Alan Wang^{2,3},
Lynda Chin^{1,2,5} & Ronald A. DePinho^{2,3,5,7}

- Клетки глиобластомы часто содержат делецию 1p36
- Инактивирована энолаза 1 (ENO1: участник гликолиза)
- Сохраняется активность ENO2
- Селективная чувствительность клеток глиобластомы к ингибиторам ENO2

Механизмы резистентности к лечению

Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR

Anirudh Frahalad^{1*}, Chong Sun^{2*}, Sidong Huang^{3*}, Federica Di Nicolantonio^{2,3*}, Ramon Salazar⁴, Davide Zecchin², Roderick L. Beijersbergen¹, Alberto Bardelli^{1,3} & Rene Bernards¹

- Zelboraf эффективен в отношении BRAF(V600E) меланом, но не РТК
- EGFR экспрессируется в РТК, но не в меланомах
- Ингибирование BRAF(V600E) в РТК сопровождается активацией EGFR
- Заметный противоопухолевый эффект BRAF-ингибиторов в сочетании с антагонистами EGFR

Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer

Sandra Misale^{1,2*}, Rona Yaeger^{3*}, Sebastijan Hobor^{4*}, Elisa Scialt^{1,2*}, Manickam Janakiraman^{4*}, David Liska⁵, Emanuele Valtrorta⁶, Roberta Schiavo⁷, Michela Bascarino⁷, Giulia Siravegna⁸, Katia Bencardino⁹, Andrea Cereck¹⁰, Chin-Tung Chen¹¹, Silvia Veronesi¹², Carlo Zancan¹³, Andrea Sartore-Bianchi¹⁴, Marcello Gambacorta¹⁵, Margherita Galleschi¹⁶, Eleonora Vekic¹⁷, Valentina Boscaro¹⁸, Enzo Medici¹⁹, Martin Weiser²⁰, Salvatore Siena²¹, Federica Di Nicolantonio²², David Scialt²³ & Alberto Bardelli^{1,2,24}

- В процессе приобретения резистентности к анти-EGFR антителам могут появляться мутации в KRAS (6/10 случаев)
- Могут детектироваться в плазме
- Чувствительность к ингибиторам MEK

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

Clara Montagut^{1,2,9}, Alba Dalmasas^{1,2,9}, Beatriz Bellosillo^{2,3}, Marta Crespo⁴, Silvia Pairet^{2,5}, Mar Iglesias^{1,5}, Marta Salido¹, Mamen Galien^{1,5}, Scot Marsters⁶, Siao Ping Tsai⁷, Andre Minoche⁷, Somasakar Seshagiri⁸, Sergi Serrano^{3,5}, Heinz Hummelbauer⁷, Joaquim Bellmunt^{2,4}, Ana Rovira^{1,2}, Jodi Settlemire^{6,8}, Francesc Bosch^{4,9} & Joan Albanell^{1,2,3,9}

- EGFR S492R: 2/10 цетуксимаб-резистентных РТК
- Препятствует связыванию с цетуксимабом
- Сохраняется чувствительность к панитумумабу!

Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer

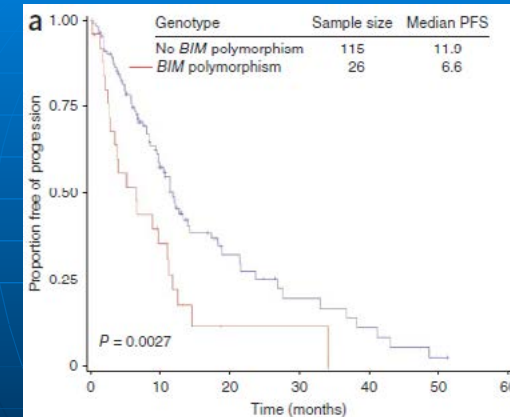
Zhenfeng Zhang^{1-3,17}, Jae Cheol Lee^{4,7}, Luping Lin⁵, Victor Olivas⁵, Valerie Au³, Thomas LaFramboise⁶, Mohamed Abdel-Rahman², Xiaoj Wang², Alan D Levine^{1,7}, Jin Kyung Rhoe⁸, Yun Jung Choi⁸, Chang-Min Choi^{1,8}, Sang-We Kim¹, Se Il Jang¹, Young Soo Park⁹, Woo Sung Kim⁸, Dae Ho Lee⁴, Jung-Shin Lee¹, Vincent A Miller¹⁰, Maria Arcila¹¹, Marc Ladanyi^{11,12}, Philicia Moonsamy¹², Charles Sawyers¹², Titus J Boggon¹³, Patrick C Ma¹⁴, Carlota Costa^{15,16}, Miquel Taron^{15,16}, Rafael Rosell^{15,16}, Balazs Halmos⁵ & Trevor G Bivona^{5,12}

- Гефитиниб/Эрлотиниб-резистентные РЛ без мутаций EGFR T790M или активации MET часто характеризуются активацией киназы AXL
- Применение ингибиторов AXL позволяет преодолеть резистентность

A common BIM deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer

King Pan Ng^{1,2,3}, Axel M Hillmer^{2,3}, Charles T H Chuah^{1,2,3}, Wen Chun Juan^{1,2,3}, Tun Kiat Ko¹, Audrey S M Teo², Pramila N Ariyaratne², Naoto Takahashi⁴, Kenichi Sawada⁴, Yao Fei^{2,5}, Sheila Soh¹, Wah Heng Lee², John W J Huang¹, John C Allen Jr⁶, Xing Yi Woo², Niranjan Nagarajan², Vikrant Kumar², Anubalam Thalamuthu², Wan Ting Poh¹, Ai Leen Ang⁷, Hae Tha Mya⁸, Gee Fung How⁹, Li Yi Yang², Liang Pin Koh⁷, Balram Chowbay⁸, Chia-Tien Chang¹, Veera S Nadarajan⁹, Wee Joo Chang^{10,11}, Hein Than¹², Lay Cheng Lim³, Yeow Tee Goh³, Shenli Zhang¹, Dianne Poh¹, Patrick Tan^{1,2,11}, Ju-Ee Seet¹², Mei-Kim Ang¹³, Noun-Minh Chau¹⁴, Quan-Sing Ng¹⁵, Daniel S W Tan¹⁵, Manabu Soda¹⁴, Kazutoshi Isobe¹⁵, Markus M Nofthen¹⁶, Tien Y Wong¹⁷, Atif Shahab², Xiaoran Ruan², Valère Cacheux-Ratabou², Wing-Kin Sung², Eng Huat Tan¹³, Yasushi Yatabe¹⁶, Hiroyuki Mano^{14,19}, Ross A Soo^{2,11}, Tan Min Chin⁷, Wan-Teck Lim^{13,20}, Yijun Ruan^{2,21} & S Tiong Ong^{13,19,22}

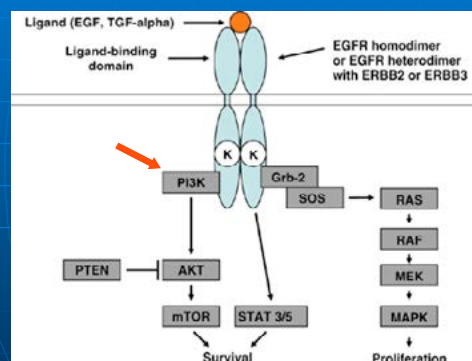
- BIM – белок апоптоза, причастен к ответу на ТКИ
- Малоактивный полиморфный вариант ассоциирован с худшим ответом на ТКИ
- Назначение проапоптотических препаратов компенсирует функциональную недостаточность BIM



Treatment-induced damage to the tumor micro-environment promotes prostate cancer therapy resistance through WNT16B

Yin Sun¹, Judith Campisi^{2,3}, Celestia Higano^{4,5}, Tomasz M. Beer^{6,7}, Peggy Porter¹, Lisa Coleman¹, Lawrence True⁸ & Peter S. Nelson^{1,4,5,8}

- Активация WNT16B в клетках стромы в ответ на повреждение ДНК (цитостатическую терапию)
- Паракринная стимуляция роста и жизнеспособности опухолевых клеток



<http://www.nature.com/modpathol/journal/v21/n2s/images/3801018f1.jpg>

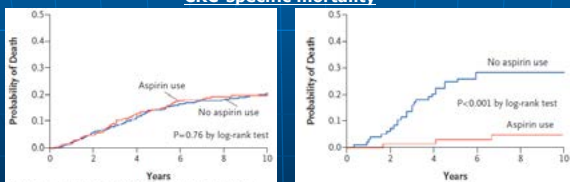
PI3K

- Киназа (фосфорилирует фосфатидинозитол)
- Передаточное звено EGFR-каскада
- Устойчивость клеток к гибели (жизнеспособность)
- Мутации каталитической субъединицы - около 10-20% опухолей толстой кишки; встречаются в других видах опухолей

Аспирин снижает риск послеоперационного рецидива РТК (стадии I-III) в случае присутствия мутации PIK3CA

PIK3CA	Aspirin use	n	Number of deaths
WT	No	466	96
	Yes	337	65
MT	No	95	26
	Yes	66	3

CRC-specific mortality

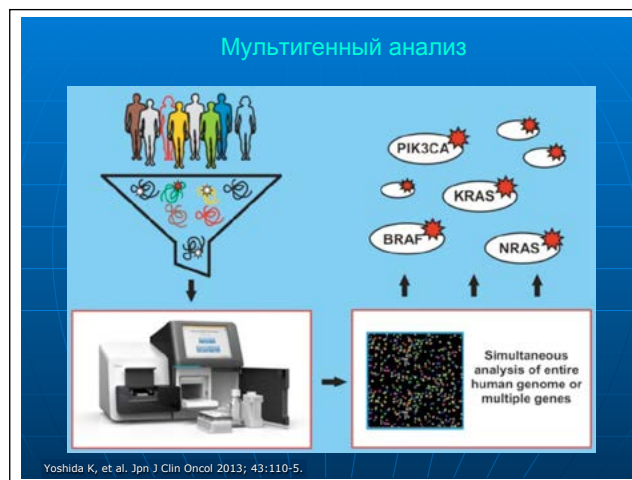
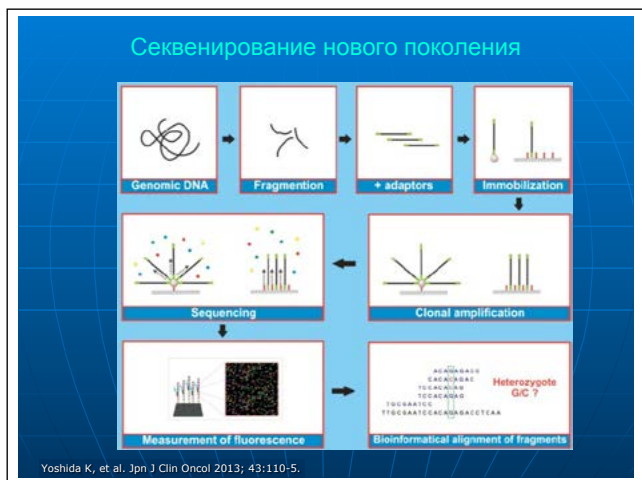


Liao X, et al. N Engl J Med 2012; 367:1596-606.

- Массивное параллельное секвенирование (massive parallel sequencing)
- Секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS)
- Глубокое секвенирование (deep sequencing)

Next generation sequencing (NGS)

- Многократные «прочтения» случайных фрагментов ДНК, затем сборка посредством биоинформатического анализа
- Возможно «прочтение» индивидуального генома в течение нескольких дней
- Через 3-5 лет станет рутинным методом обследования новорожденных (скрининг наследственных заболеваний)
- Наиболее значимое событие в биомедицине после изобретения ПЦР в 1984 г.?
- Очень сложная методика, пока нельзя применять в рутинной клинической практике



Noninvasive Identification and Monitoring of Cancer Mutations by Targeted Deep Sequencing of Plasma DNA

Tim Forshew,^{1*} Muhammed Murtaza,^{1,2*} Christine Parkinson,^{1,2,3*} Davina Gale,^{1*} Dana W. Y. Tsui,^{1*} Fiona Kaper,^{1†} Sarah-Jane Dawson,^{1,2,3} Anna M. Piskorz,^{1,2} Mercedes Jimenez-Linan,^{3,5} David Bentley,⁶ James Hadfield,¹ Andrew P. May,⁴ Carlos Caldas,^{1,2,3,7} James D. Brenton,^{1,2,3,7*} Nitzan Rosenfeld^{1,2*}

- Опухолевые клетки «секретируют» ДНК в жидкие среды организма
- Недостатки «моногенных» маркеров
- NGS идеально подходит для мультигенной детекции мутированных ДНК в бесклеточных жидкостях (плазме)
- «Жидкая биопсия»

Noninvasive Identification and Monitoring of Cancer Mutations by Targeted Deep Sequencing of Plasma DNA

Tim Forshew,^{1*} Muhammed Murtaza,^{1,2*} Christine Parkinson,^{1,2,3*} Davina Gale,^{1*} Dana W. Y. Tsui,^{1*} Fiona Kaper,^{1†} Sarah-Jane Dawson,^{1,2,3} Anna M. Piskorz,^{1,2} Mercedes Jimenez-Linan,^{3,5} David Bentley,⁶ James Hadfield,¹ Andrew P. May,⁴ Carlos Caldas,^{1,2,3,7} James D. Brenton,^{1,2,3,7*} Nitzan Rosenfeld^{1,2*}

- Панель из наиболее частых мутаций
- Идентификация мутаций у пациентов с метастатическим раком
- Эффективный мониторинг течения заболевания

An Immunosurveillance Mechanism Controls Cancer Cell Ploidy

Laura Senovilla,^{1,2,3} Ilio Vitale,^{3,5} Isabelle Marino,^{3,5} Maximilien Tailleux,^{3,7} Claire Paillet,^{1,2,3} Mickaël Michaud,^{3,2,3} Lorenzo Galluzzi,^{1,2,3} Sandy Adjerian,^{3,2,3} Oliver Kopp,^{1,2,3} Mireia Nise-Santana,^{3,2,3} Shensi Shen,^{1,2,3} Guillermo Mariño,^{1,2,3} Alfredo Ciriola,^{1,2,3} Alice Balise,^{3,2,3} Bastien Job,^{7,4,5} Sylvain Ladoue,^{4,1} François Ghiringhelli,^{4,7} Antonella Sistig,^{2,3,8} Takahiro Yamazaki,^{1,2,3} Santiago Reilo-Varona,^{1,2,3} Clara Locher,^{1,2,3} Yvonne Pourier-Colome,^{2,3,8} Monique Talbot,⁴ Alexander Valant,⁹ Francesco Bernardelli,¹⁰ Antonio Antocchia,¹⁰ Fabiola Ciccosani,¹¹ Gian Maria Finia,¹² Mauro Pavesenti,^{11,12} Antonio Fuoy,¹³ Nicole L. Messina,^{14,15} Ming Li,¹⁶ Christopher J. Chan,^{14,16} Verena Sigl,¹⁷ Guillaume Pouchier,^{1,18,19} Christoph Ruckentalski,²⁰ Didac Carmona-Gutierrez,²⁰ Vladislar Lazar,^{7,4,5} Josef M. Penninger,¹⁷ Frank Radeo,²¹ Carlos López-Otin,²² Mark J. Smyth,^{14,18} Laurence Zitvogel,^{1,2,3,23} Maria Castella,^{1,2,3} Guido Kroemer,^{1,2,3,23,24}

- Полипloidия вызывает «стресс» эндоплазматического ретикулума
- Сопровождается переносом кальретикулина на мембрану («eat me» сигнал)
- Привлекает иммунные клетки

- Полиплоидные клетки быстрее формируют опухоли у иммунодефицитных vs. нормальных мышей



A low-frequency variant at 8q24.21 is strongly associated with risk of oligodendroglial tumors and astrocytomas with *IDH1* or *IDH2* mutation

Robert B Jenkins^{1,12}, Yuanyan Xiao^{2,11}, Hugues Scitte^{3,11}, Paul A Decker^{3,11}, Thomas M Kollmeyer^{1,11}, Helen M Hansen^{4,11}, Matthew L Kose^{1,11}, Shichun Zheng⁴, Kyle M Walsh^{6,5}, Terri Rice⁴, Paige Bracci⁷, Lucie S McCoy⁴, Ivan Smirnov⁴, Joseph S Patoka⁴, George Hsuang⁴, Joe L Wiemel^{2,6}, Tarik Tihan⁷, Alexander R Picot⁸, Michael D Prados⁴, Susan M Chang⁴, Mitchel S Berger⁴, Alissa A Caron¹, Stephanie R Fink¹, Chandralakha Halder¹, Amanda L Rynearson¹, Brooke L Fridley³, Jan C Buckner⁷, Brian P O'Neill¹⁰, Caterina Giannini¹, Daniel H Lachance^{1,10}, John K Wiencke^{6,8,12}, Jeanette E Eckel-Passou^{1,12} & Margaret R Wrensch^{6,8,12}

- Наследуется не только предрасположенность к опухолям, но и их патогенез (примеры: эксперименты с билатеральным РМЖ; BRCA1-ассоциированные раки)
- В данной работе: вариант микроРНК предрасполагает к определённой разновидности ODG и AS

The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups

Christina Curtis^{1,2*}, Sarah P. Shah^{1,2*}, Sorin Feingb Chai^{1,2*}, Gulika Turashvili^{1,2,3*}, Oscar M. Rueda^{1,2}, Mark J. Dunning², Dong Speed^{1,4}, Andy G. Lynch^{1,5}, Shamith Sammut^{1,6}, Yinyan Yuan^{1,7}, Stefan Graf^{1,7}, Garvan Hui¹, Ghulamsoza Haffari¹, Ali Bashashati¹, Rossini Russell¹, Steven McKinney^{1,8}, METABRIC Group, Anita Langerød⁹, Andrew Green⁹, Elena Provenzano⁹, Gordon Wishart⁴, Sarah Finder¹, Peter Watson^{1,10}, Florian Markowitz^{1,11}, Lei Anne-Lise Berresen^{1,12}, Dale^{1,13}, James D. Brenton^{1,14}, Simon Tavare^{1,15,16}, Carlo...

Сочетание компаративной геномной гибридизации и транскриптомного анализа: 10 типов РМЖ

Орлова Рашида Вахидовна

Руководитель отделения химиотерапии Санкт-Петербургского клинического онкологического диспансера, Главный онколог Специализированного онкологического центра при КБ №122 им. Л.Г.Соколова, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург

Рак молочной железы (II) (метастатический)



**Метастатический рак молочной железы
(по материалам симпозиумов 2012–2013)**

Государственный университет
Медицинский факультет
Клинический городской онкологический диспансер
г. Санкт-Петербург

д.м.н., профессор ОРЛОВА Р.В

Рак молочной железы

В 2011 году в мире: 1 – е место

Заболееваемость – 1,38 млн (23%) новых случаев

- в России зарегистрированы 57.241 (20,5%) новых случаев РМЖ, темп прироста по сравнению с 2009 г. – 5,4%.

Смертность – 458.400 (14%) смертей

- каждая 8-я женщина в Западных странах заболевает РМЖ на протяжении жизни;
- каждые 6,5 минут от РМЖ в Европе погибает 1 женщина.



Метастатический РМЖ

- ▶ Отдаленные метастазы у больных РМЖ:
 - 40% после первичного комбинированного лечения;
 - 30–50% – первично-диссеминированная стадия;
- ▶ Приоритет за системной терапией;
- ▶ Медиана выживаемости больных МРМЖ составляет 24–36 месяцев, около 15% живут более 5 лет.

Цель лекарственного лечения мРМЖ

- ▶ максимальное продление жизни;
- ▶ облегчение симптомов болезни.

Проблема лекарственного лечения мРМЖ

- ▶ клеточная гетерогенность солидных опухолей – *прогресс* в лекарственном лечении привёл к контролю клинических ответов, времени до прогрессирования и улучшению качества жизни.
- ▶ различная чувствительность
- ▶ кинетические особенности роста – *неизлечимость*.

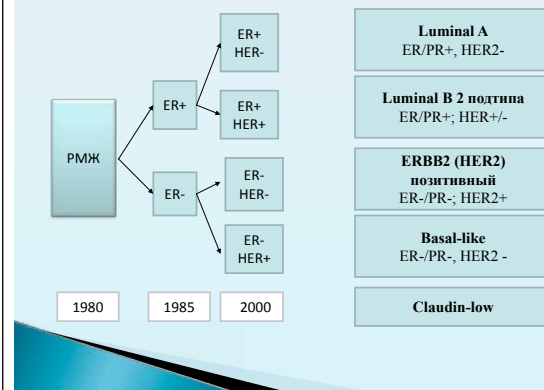
мРМЖ: Основная концепция лекарственной терапии

не уничтожить все опухолевые клетки, а создать условия, при которых они не размножились и росли (МРМЖ – неизлечимое хроническое заболевание с высокими показателями выживаемости).

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ВЫБОР ТЕРАПИИ мРМЖ

- Свойства опухоли:
 - ER, PR ;
 - HER2 статус;
 - Наличие мутаций;
 - Характер МТС
- Свойства организма:
 - Общее состояние;
 - Функции жизненно-важных органов;
 - Менструальный статус
- Лечение:
 - Характер и время окончания адьювантной терапии;
 - Линия терапии;
 - Условные стандарты лечения.

Рак молочной железы 2013



Подтипы РМЖ

Подтип	Характеристика
Люминальный А	ER позит. PR позит. HER2new негативн. K167 низкий <14%
Люминальный В (HER2new негативн.)	ER позит. PR позит. HER2new негативн. K167 высокий > 14%
Люминальный В (HER2new позитивн.)	ER позит. PR позит. HER2new сверхэкспрессия или амплификация K167 любой
Не люминальный (HER2new позитивн.)	ER негативн. PR негативн. HER2new сверхэкспрессия или амплификация
Базальноподобный (трижды негативный)	ER негативн. PR негативн. HER2new негативн.

Факторы, определяющие плохой прогноз мРМЖ (ожидаемая продолжительность жизни 3 мес)

- Положительный (+++) статус HER2new;
- Сочетание: отрицательный уровень ER, PR, отсутствие экспрессии HER2new;
- BRCА 1,2 мутации;
- Наличие множественных висцеральных метастазов;
- Короткий (< 6 мес) безрецидивный период после адьювантного лечения;
- Прогрессирование на адьювантной терапии;
- Статус по ECOG >2;
- Нарушение функций жизненно-важных органов;
- Декомпенсация сопутствующей патологии.

Новые направления лечения мРМЖ за последние 5 лет

- Возможности увеличения чувствительности к стандартному лечению
 - ГТ у гормоночувствительных больных (афинитор(эвралимус)
- Блокада HER2 рецептора :
 - Комбинированная блокада HER2 рецептора (МАК+ инг.ТК, МАК (пертузумаба и трастузумаба) + ХТ у больных с высокой экспрессией HER2);
 - Синтез и использование нового класса препаратов (конъюганта цитостатика с МАК к HER2 - Т-DM1);
- Синтез новых цитостатиков
 - Исследования 1-3 фазы Эрибулина,.

1-ая линия гормональной терапии HR+ мРМЖ

	Bonneterre 2000 (TARGET)		Haidholtz 2006		Bonneterre 2001 (Combined)		Mouridsen 2007 (P026)		Paridaens 2008		Robertson 2009 (FIRST)		Mehra 2012 (SWOG S0226)		Bergh 2012 (FACT)	
	Tam	Ana	Ta m	Ana	Ta m	Ana	Let	Ta m	Exe	Ta m	Fu I	A n a	Ful + Ana	Ana	Ful + Ana	Ana
N =	340	328	171	182	511	510	453	454	182	189	102	103	349	345	258	256
CBR%	56	56	59	46	57	52	49	38	Not done	Not done	72.5	67	73	70	55	55.1
Media n TTP	8.2	8.3	11.3	5.6	8.5	7	9.4	6	9.9 (PFS)	5.8 (PFS)	23.4	13.1	15 (PFS)	13.5 (PFS)	10.8	10.2
Cross-over																
	5% crossover (double-blind cross over permitted)												41% cross over to combination arm at progression. Cross-over from either arm to Ful 500 mg allowed at progression.			
	hazard ratio = 0.99, 95% CI 0.86-NR, p = 0.941		hazard ratio = 1.44, 95% CI 1.16-NR, p = 0.005		hazard ratio = 1.13, 95% CI 1.00-NR p = 0.103		hazard ratio = 0.72, p = .0001		Logrank p = .121 (p = 0.028 using Wilcoxon test)		hazard ratio = 0.69, 95% CI 0.47-0.92, p = .01		p = 0.007		hazard ratio = 0.99, 95% CI 0.81 to 1.20, p = 0.91	

1-ая линия гормональной терапии

- ✓ менопаузе ИА>АЭ;
- ✓ в пременопаузе:
 - комбинация бузуреллина с тамоксифеном более эффективна по сравнению с монотерапией тамоксифеном или бузурелином
 - PFS 9.7, 6.3 и 5.6 мес., соответственно; $p = 0.03$;
 - медиана OS 3.7, 2.5 и 2.9 лет; $p = 0.01$;
 - данных по комбинации бузуреллина с ИА недостаточно → оптимально для использования во 2-ой линии;
 - фульвестрант с бузурелином - 58% эффективности → ведутся дальнейшие исследования;
- ✓ при отсутствии висцерального кризиса и первичной гормональной резистентности – эндокринная терапия является преимущественной для HR+ мРМЖ

Sheridan Wilson, MBChB, and
Stephen K. Chia, MD
ASCO 2013

2-ая линия гормональной терапии HR + мРМЖ

	Buzdar 1998		Dombrowsky 1998		Kaufmann 2000		Rose 2003		Chia 2008		Johnston 2012		Di Leo 2010	
	Ana	Meg	Let 2.5 mg	Me g	Exe	Me g	Let	Ana	Exe	Exe	Ful + Ana	E xe	Ful 500	Ful 250
n	263	253	174	189	366	403	356	357	351	342	231	243	249	362
CBR			35	32	37.4	34.6	27	23	32.2	31.5	Not available	45.6	39.6	
TTP months	4.8	4.6	5.6	5.5	4.7	3.9	5.7	5.7	3.7	3.7	4.8	4.4	3.4	6.5
Significance	hazard ratio = 0.94, p = .49 (0.76, 97.5% CI, 1.16)		p = 0.07		p = 0.0370		p = 0.653		p = 0.98; p = 0.56		hazard ratio = 0.80; 95% CI, 0.68 to 0.94 p = 0.006			
Known HR+	26%		42%		68%		49%		98%		100%		100%	100%

2-ая линия гормональной терапии HR + мРМЖ

- ✓ Преимущество использования АЭ и ИА над прогестинами;
- ✓ АЭ=ИА
- ✓ Комбинация фульвестранта и ИА не приводит к увеличению TTP (EFFECT, SoFEA);
- ✓ Фульвестрант в дозе 500 мг имеет преимущество в показателях PFS (6.5 мес. vs. 5.5 мес., hazard ratio = 0.80; 95% CI, 0.68–0.94; $p = 0.006$) и OS (CONFIRM).

Sheridan Wilson, MBChB, and
Stephen K. Chia, MD
ASCO 2013

3-ая линия гормональной терапии HR + мРМЖ

- ✓ Четких рекомендаций нет;
- ✓ Фульвестрант и экзестан в монотерапии при прогрессировании после тамоксифена и нестероидных АИ;
- ✓ Прогестины и высокие дозы эстрогена в некоторых случаях;
- ✓ Предпочтительная комбинация экзестана и эверолимуса

Sheridan Wilson, MBChB, and
Stephen K. Chia, MD
ASCO 2013

Преодоление гормональной резистентности HR + мРМЖ

	Kaufman 2009		Johnston 2009		Cristofanilli 2010		Osborne 2011		Baselga 2012		Finn 2012		
	Ana	Ana + Tras	Let + Placebo	Let + Lapatinib	Ana + Placebo	Ana + Gefitinib	Tam + Placebo	Tam + Gefitinib	Exe + Placebo	Exe + Everolimus	Let	Let + PD0332991	
n	104	103	108	111	50	43	101	105	239	485	81	84	
CBR	27.9%	42.7%	29%	48%	34%	49%	45.5%	50.5%	NR	NR	44%	68%	
PFS (мес)	3.8	5.6*	3.0	8.2*	8.4	14.7*	8.8	10.9*	2.8	6.9*	7.5	26.2*	
OS (мес)	23.9	28.5	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Значимость*	hazard ratio = 0.63 95% CI: 0.47–0.84		hazard ratio = 0.71 95% CI: 0.53–0.96		hazard ratio = 0.55 95% CI: 0.32–0.94		hazard ratio = 0.84 95% CI: 0.59–1.18		hazard ratio = 0.43 95% CI: 0.35–0.54		hazard ratio = 0.32 95% CI: 0.19–0.56		
Мишень	HER2		HER2		EGFR		EGFR		mTOR		CDK 4/6		

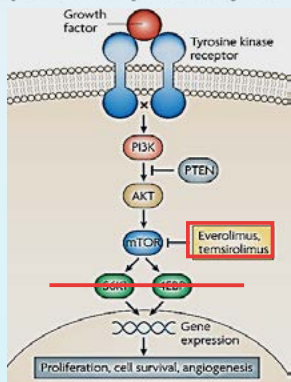
Ингибиторы и МАК к EGF/HER2 для преодоления гормональной резистентности HR+ мРМЖ

Исследовательские	Фаза	Группы	n	ORR%	Медиана TTP или PFS (мес)	Медиана OS (мес)
Cristofanilli et al.	II RCT	anastrozole + placebo	50	12	8.4	nr
	ER+ MBC	anastrozole + gefitinib	43	2	14.7	nr
Osborne et al.	II RCT	tamoxifen + placebo	136	14.9	8.8	nr
	ER+ MBC	tamoxifen + gefitinib	153	12.4	10.9	nr
TANDEM	III RCT	anastrozole	104	6.8	2.4	23.9
	ER+ HER2+ MBC	anastrozole + trastuzumab	103	20.3	4.8	28.5
EGF30008	III RCT	letrozole + placebo	108	15	3	32.3
	ER+ HER2+ MBC	letrozole + lapatinib	111	28	8.2	33.3
eLectRA	II RCT	letrozole	31	13	3.3	nr
	ER+ HER2+ MBC	letrozole + trastuzumab	26	27	14.1	nr

* Значимые различия

Биологический эффект эверолимуса

- Подавление роста и пролиферации опухолевых клеток
- Подавление ангиогенеза за счет действия на клетки эндотелия
- Уменьшение срока жизни опухолевых клеток



Экземестан +/- эверолимус Дизайн исследования III фазы BOLERO2



Baselga J, et al. N Engl J Med. 2012;366(6):520-529

BOLERO-2: Оцениваемые показатели

Первичная конечная точка

- Выживаемость без прогрессирования (локальный и центральный контроль)

Вторичные конечные точки

- Общая выживаемость
- Частота объективных эффектов (полная регрессия + частичная регрессия)
- Частота клинической эффективности (полная регрессия + частичная регрессия + стабилизация в течение 24 недель)
- Переносимость
- Безопасность

Характеристика пациентов

Характеристика	ЭВЕ + ЭКЗ (n=485)	ПЛАЦ + ЭКЗ (n=239)
Медиана возраста (интервал), годы	62 (34 – 93)	61 (28 – 90)
Адьювантная терапия (%)	69	69
Безрецидивный интервал, мес.	58 (1 – 340)	57 (5 – 316)
Рецидив в течение <24 мес. терапии, %	7	10
Висцеральные метастазы, %	56	56
Поражение печени, %	33	30
Поражение костей, %	76	77
Поражение легких, %	29	33
>2 областей поражения, %	36	37

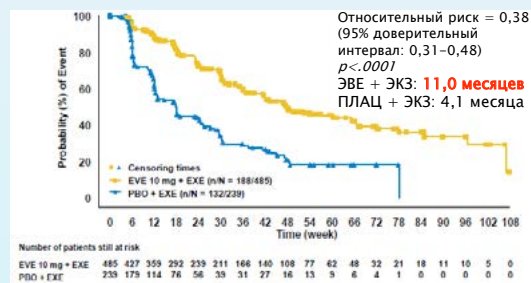
Baselga J, et al. N Engl J Med. 2012; 366:520-529

BOLERO-2. Предшествующая терапия

Характеристика	ЭВЕ + ЭКЗ (n=485)	ПЛАЦ + ЭКЗ (n=239)
Чувствительность к предшествующей эндокринотерапии, %	84	84
Тип лечения, предшествовавший рандомизации		
Адьювантная терапия	21	16
Лечение распространенного заболевания	79	84
Летрозол/анастрозол непосредственно предшествовали рандомизации, %	74	75
Ранее получали тамоксифен, %	47	49
Ранее получали фулвестрант, %	17	16
Получали химиотерапию по поводу распространенной болезни, %	26	26
Количество линий предшествующей терапии ≥3	54	53

Baselga J, et al. N Engl J Med. 2012;366(6):520-529

Выживаемость без прогрессирования, независимая центральная оценка (медиана наблюдения 18 мес.)



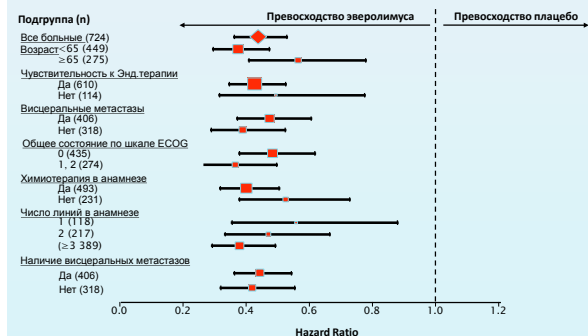
Piccari M, et al. ASCO 2012. Abstract 559

Частота объективного ответа и контроль над болезнью (медиана наблюдения 18 мес.)



Piccari M, et al. ASCO 2012. Abstract 559.

Анализ по подгруппам (ВБП)
12,5 месяцев наблюдения



Presented by Hortobagyi G et al. SABCS 2011 (Abstract #S2-7)

BOLERO-2: Общая выживаемость

	7 месяцев ¹	12,5 месяцев ²	18 месяцев ³
Дата оценки	11 фев 2011	8 июля 2011	15 дек 2011
ОВ, события (ЭВЕ vs ПЛАЦ)	83 (10.7% vs 13.0%)	137 (17.3% vs 22.7%)	200 (25.4% vs 32.2%)

➢ Следующий промежуточный анализ ОВ будет проводится после 275 смертей (4-й квартал 2012 года), а финальная оценка ОВ произойдет после 392 смертей

1. Baselga J, et al. N Engl J Med. 2012;366(6):520-529;
2. Hortobagyi G, et al. SABCS 2011; abstract S2-7 (oral);
3. Piccari M, et al. J Clin Oncol. 2012;30(suppl; abstr 559)(poster).

Наиболее часто встречаемые
нежелательные явления,
ассоциированные с применением
эверолимуса

- Стоматит
- Неинфекционный пневмонит
- Кожная сыпь
- Гиперлипидемия, гипергликемия
- Инфекции

Baselga J, et al. N Engl J Med 2012; 366:520-529

BOLERO-2. Наиболее частые
нежелательные явления
(медиана наблюдения 18 мес.)

	Эверолимус + экземестан (n = 482), %			Плацебо + экземестан (n = 238), %		
	Все	Степень 3	Степень 4	Все	Степень 3	Степень 4
Стоматит	59	8	0	11	<1	0
Сыпь	39	1	0	6	0	0
Слабость	36	4	<1	27	1	0
Диарея	33	2	<1	19	<1	0
Снижение аппетита	30	1	0	12	<1	0
Неинфекц. пневмонит	15	3	0	0	0	0
Гипергликемия	14	5	<1	2	<1	0

Заключение

- блокада сигнального пути mTOR приводит к улучшению результатов лечения и может рассматриваться как новая перспектива в таргетной терапии РМЖ;
- добавление эверолимуса к ингибиторам ароматазы – возможность дополнительной противоопухолевой терапии для ранее леченных б-х с гормоночувствительным метастатическим РМЖ.

Преодоление гормональной резистентности HR+ мРМЖ

Гормональная резистентность (первичная или вторичная) ограничивает эффективность 1-ой линии ГТ у Г+ мРМЖ

Достижения молекулярной генетики позволили выделить пути гормональной резистентности (key peptide growth factor and cell-survival signaling pathways)

Добавление анти EGFR и HER2 агентов к гормональной терапии не увеличивает показателей эффективности терапии у гормоночувствительных опухолей даже при ER+ HER2+

Добавление mTOR ингибиторов к ГТ при гормональной резистентности опухоли значительно увеличивают эффективность терапии и рекомендовано во 2-ой линии терапии

Sheridan Wilson, MBChB, and
Stephen K. Chia, MD
ASCO 2013

HER2 статус

- ▶ **Прогностическое значение** – ассоциируется с агрессивным течением заболевания и плохим прогнозом независимо от вида терапии;
- ▶ **Предиктивное значение** – предполагает чувствительность к цитостатикам (а/а, таксаны), таргетным препаратам (МАК к HER2, ингибиторам ТК) и ассоциируется с резистентностью к гормонотерапии и CMF.

Механизм действия анти-HER2 препаратов

Класс	Агент	Механизм действия
Моноклональное антитело	Trastuzumab	Ингибирование лиганд-независимой HER2/3 димеризации Ингибирование HER2-ассоциированной внутриклеточной сигнальной индукции ADCC
	Pertuzumab	Ингибирование лиганд-независимой HER2/3 димеризации Ингибирование HER2-ассоциированной внутриклеточной сигнальной индукции ADCC
Конъюгат с антителом	Trastuzumab-DM1	Действие трастузумаба Селективная доставка антимитозного агента DM1
Ингибитор малых молекул	Lapatinib	Селективное ингибирование внутриклеточной тирозиназы, связывающейся с ErbB1 и ErbB2 \ HER2 \ neu
	Afatinib, neratinib	Селективное ингибирование внутриклеточной тирозиназы, связывающейся с EGFR/HER2/HER4 Селективное ингибирование внутриклеточной тирозиназы, мутированного HER2

Trastusumab (Herceptin)



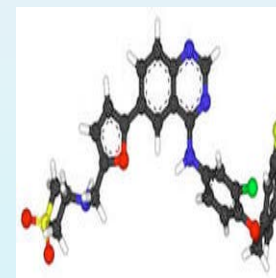
- ▶ Гуманизированное а/т
- ▶ Мишенью является HER2 рецепторы эпидермального фактора роста
- ▶ Высокая специфичность
- ▶ 5% мышинового белка (низкая иммуногенность)

Проблемы лечения трастузумабом

- ▶ В монорежиме малоэффективен;
- ▶ Целесообразное сочетание с химиотерапией (таксаны, А/а, антиметаболиты);
- ▶ Побочные эффекты (кардиотоксичность);
- ▶ Наличие активных ТК;
- ▶ Наличие различных эпитопов HER2 и наличие целого семейства рецепторов HER (2,3,4)

Лаплатиниб (тайверб)

- ▶ Обратимый селективный ингибитор внутриклеточной ТК EGFR – HER2;
- ▶ Отсутствует перекрестная резистентность с трастузумабом;
- ▶ Активен при сочетании с трастузумабом;
- ▶ Активен в сочетании с 5-ФУ (капецитабин);
- ▶ Внутрь 1250 мг 1 раз в сутки.



HER2 статус

- ▶ Назначение трастузумаба или лапатиниба должно осуществляться только после тестирования статуса HER2 в случае опухолевой гиперэкспрессии HER2 или амплификации гена HER2;
- ▶ С появлением трастузумаба и лапатиниба изменился вектор прогностической значимости маркера (HER2+>HER2-).

Трастузумаб+лапатиниб при РМЖ

- ▶ *Kimberly I et al., 2010*
 - 3-4ая линия МРМЖ HER2+++
 - Лапатиниб+трастузумаб или лапатиниб
 - ПР+ЧР+СТ>6мес - 24,7% vs 12,4%
 - ВДП - 12 нед vs 8 нед
 - МОВ - 14 мес vs 9 мес
 - 1-год выж. - 45% vs 36%
- ▶ *Baselga J. et al, 2010*
 - NeoALTO trial (BIG01-06/EGF106903)
 - Лапатиниб +трастузумаб+паклитаксел
 - Полный морф.регресс 51,3% vs 29,5% vs 24,7%

Резистентность к анти HER2 терапии (трастузумаб и лапатиниб)

Первичная резистентность Вторичная резистентность

- отсутствие мишени
- биологическая резистентность
- потеря мишени
- резистентность, индуцированная лечением

Резистентность к анти HER2 терапии (трастузумаб и лапатиниб)

Продолжать или нет лечение при HER2+ при прогрессировании на терапии лапатинибом и/или трастузумабом

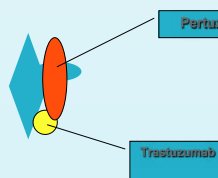
нет

да, чем?

- продолжить трастузумаб, поменять сопутствующую терапию
- продолжить лапатиниб, поменять сопутствующую терапию
- продолжить трастузумаб и лапатиниб
- продолжить пертузумаб
- продолжить T-DM1

Pertuzumab (Omnitag)

- ▶ Моноклональное антитело к HER-2 с **0% мышинного белка**
- ▶ Активен вне зависимости от экспрессии HER-2



Omnitag блокирует не только образование димеров HER-2, но и соединение HER-2 с HER-1, HER 3, HER 4 (гетеродимеризация)

Эффективность в I фазе

- ▶ 3/2 - частичный регресс (рак простаты, яичников, поджелудочной железы)
- ▶ Изучается активность при др.опухолях (КРР, липосаркома, РПЖ, опухоли неизвестной первичной локализации);
- ▶ Токсичность: тошнота (48%), рвота (52%), слабость(43%), диарея (33%), сыпь (38%), боль в животе (33%), анемия 38%;
- ▶ Эффективен после неудачи лечения трастузумабом;
- ▶ Наилучшие результаты получены при комбинации.

Эффективность II–III фазы

- ▶ 2-ая фаза МРМЖ HER2+++
Пертузумаб+трастузумаб . Прогрессирование после трастузумаба
66 больных Контроль (ПО+ЧО+СТ>6мес) – 59%
МВП – 5,5 мес
Побочные эффекты –миним.
Baselga J. et all, 2010
- ▶ CLEOPATRA trial 808 больных :
 - HER2+++
 - 1-ая линия Пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел
 - Нео/адыв. терапия трастузумабом >12мес(10%);
 - 48% – ER/PR+, 78% – висцер.МТС
Baselga J. , Cortus J. et all, 2011

CLEOPATRA trial : Эффективность

	Plac+Tras+Doc (n=336)	Per+Tras+Doc (n=343)
ОО	233(69,3%)	275(80,2%)
ПР	14 (4,2%)	19 (5,5%)
ЧР	219 (65,2%)	256 (74,6%)
СТ	50(14,6%)	70(20,8%)
Прогрес.	28(8,3%)	13(3,8%)
МВП	12,4 мес	18,5 мес
Оценка ОВ(события)	23,6%	17,2%

Исследование NEOSPHERA

- ▶ Полный морфологический эффект
 - Пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел 45,8%
 - Трастузумаб+ доцетаксел 29%
 - Пертузумаб+ доцетаксел 17,8%
 - Пертузумаб+трастузумаб 24%

Новая возможность терапии больных РМЖ с высокой экспрессией HER2

- ▶ Комбинированная блокада HER2 рецептора
 - МАК (трастузумаб) + инг.ТК (лапатиниб) + ХТ;
 - МАК (пертузумаб и трастузумаб) + ХТ ;
 - МАК1 (трастузумаб) + МАК2(пертузумаб);
- ▶ Потенциал воздействия на HER2 как на молекулярную мишень не исчерпан

T-DM1

- ▶ Конъюгат трастузумаба с производным мэйтензина, обладающего стабилизирующим микротрубочки (DM1);
- ▶ Может использоваться в монотерапии;
- ▶ Обладает меньшей токсичностью;
- ▶ Принципиально новый механизм: сочетание биологического эффекта трастузумаба и адресную доставку цитостатика к опухолевым клеткам экспрессирующим HER2 рецептор.

T-DM1:исследования

- ▶ 1-ая фаза 110 б–хHER2+++ прогресс после тарстузумаба, лапатиниба, таксанов
 - ОО 33%,
 - контроль над болезнью 45%,
 - МВП 7,3 мес
Krop I. et all, 2009
- ▶ 2-ая фаза 137 больных 1-ая линия трастузумаб+доцетаксел vs T-DM1
 - ОО 58% против 64,2%
 - МВП 9,2мес против 14,2 мес
 - Побочные эффекты: алопеция 66,7% 4,3%
 - нейтропения 60,6% 5,8%
 - тромбоцитоп. 6,1% 30,4%
 - Прекращение лечения 28,8% 7,2
Hurvitz S et al., 2010

T-DM1: текущие исследования

- III фаза EMILIA: прогрессирующий РМЖ на фоне трастузумаба
 - T-DM1 против лопатиниба+капецитабина
- III фаза MARIANNE: 1-ая линия HER2+++MPMJ
 - T-DM1 +пертузумаб/плацебо против Трастузумаб+таксаны

Updated Overall Survival Results From EMILIA, a Phase 3 Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) vs Capecitabine and Lapatinib in HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer

S Verma,¹ D Miles,² L Gianni,³ IE Krop,⁴ M Welslau,⁵ J Baselga,⁶ M Pegram,⁷ D-Y Oh,⁸ V Diéras,⁹ E Guardino,¹⁰ L Fang,¹⁰ MW Lu,¹⁰ S Olsen,¹⁰ K Blackwell¹¹

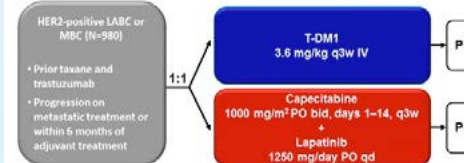
¹Sunnybrook Odette Cancer Center, Toronto, Canada; ²Moulton Vernon Cancer Center, Northwood, UK; ³San Raffaele Hospital, Milan, Italy; ⁴Clara-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA; ⁵Medical Office Hematology, Aschaffenburg, Germany; ⁶Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA; ⁷University of Miami Sylvester Comprehensive Cancer Center, Miami, FL, USA; ⁸Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea; ⁹Institut Curie, Paris, France; ¹⁰Genentech, Inc, South San Francisco, CA, USA; ¹¹Duke Cancer Institute, Durham, NC, USA

www.esmo2012.org



EMILIA: Дизайн исследования

EMILIA Study Design



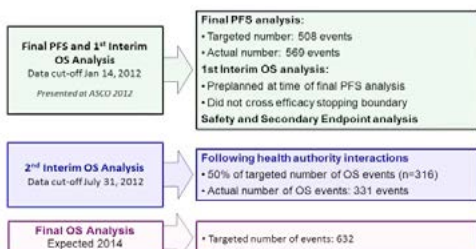
- Stratification factors:** World region, number of prior chemo regimens for MBC or unresectable LABC, presence of visceral disease
- Primary endpoints:** PFS by independent review, OS, and safety
- Key secondary endpoints:** PFS by investigator, ORR, DOR
- Statistical considerations:** Hierarchical statistical analysis was performed in pre-specified sequential order: PFS by independent review → OS → secondary endpoints
 - PFS analysis: 90% power to detect HR=0.75; 2-sided alpha 5%
 - OS analyses: 80% power to detect HR=0.80; 2-sided alpha 5%

www.esmo2012.org



EMILIA: Анализ данных

EMILIA Analyses

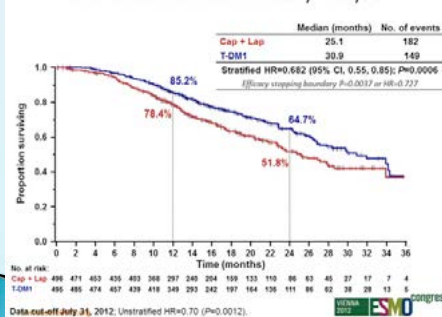


www.esmo2012.org



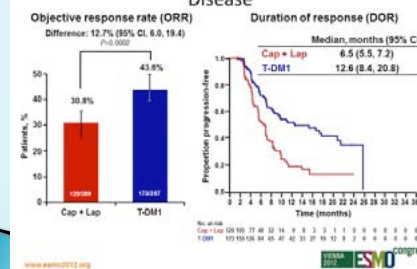
EMILIA: общая выживаемость

Overall Survival: Confirmatory Analysis

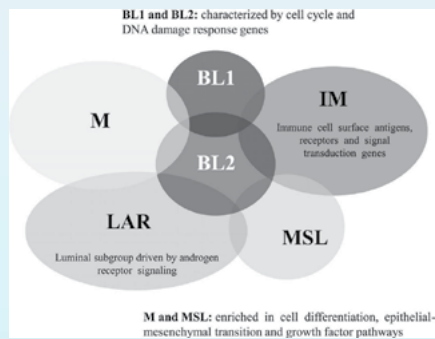


EMILIA: частота объективного эффекта

ORR and DOR in Patients with Measurable Disease



Молекулярная гетерогенность ТНРМЖ



Gelman K et al. Ann Oncol 2012;23:2223-2234

© The Author 2012. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology. All rights reserved. For permissions, please contact: permissions@oup.com.

Annals of Oncology

Рандомизированные клинические исследования препаратов платины при метастатическом ТНРМЖ

Исследование	Линия терапии	Схема	Число пациентов	Возраст	ORR (%)	Медиана PFS (мес), HR [95% CI]	Медиана OS (мес), HR [95% CI]
Bhattacharyya, Rd phase II	2-ая линия	Cyclophosphamide 50 mg/d, methotrexate 2.5 mg BID, d1, 2, qw; cisplatin 20 mg/m ² d1, qw	66	58 (38-72)	62	13 (TTP)	16
		Cyclophosphamide 50 mg/d, methotrexate 2.5 mg BID, d1, 2, qw	60		33	7 (TTP)	12
Carey, TBCRC 001, Rd phase II	Первая линия* (0-2 пред. режима)	Cetuximab 400 mg/m ² initial dose, then 250 mg/m ² qw; carboplatin AUC 2 qw (3 of 4 weeks)	71	51 (NR)	17	2* (entire cohort)	12* (entire cohort)
		Cetuximab 400 mg/m ² initial dose; then 250 mg/m ² qw*	24				
		Cetuximab 400 mg/m ² initial dose then 250 mg/m ² qw	31 ^b				

Производные платины при ТНРМЖ

- Эффективны при наличии мутации *BRCA1* у больных ТНРМЖ
- присутствие мутации *BRCA1* - предиктивный маркер ответа на терапию цисплатином
- Добавление карбоплатина к доцетакселу при наличии *BRCA1/2* мутации повышает эффективность терапии диссеминированного ТНРМЖ

Рандомизированные клинические исследования PАР ингибиторов при метастатическом ТНРМЖ

Исследование	Линия терапии	Схема	Число пациентов	Возраст	ORR (%)	Медиана PFS (мес), HR [95% CI]	Медиана OS (мес), HR [95% CI]
O'Shaughnessy [19], Rd phase II	Первая линия* (0-3 пред. режима)	Gemcitabine 1000 mg/m ² d1, 8, q3w; carboplatin AUC 2 d1, 8, q3w; mirapirib 5.6 mg/kg d1, 4, 8, 11, q3w	61	56 (34-76)	52 (P = 0.02)	5.9; 0.59 [0.39-0.90] (P = 0.01)	12.3; 0.57 [0.36-0.90] (P = 0.01)
		Gemcitabine 1000 mg/m ² d1, 8, q3w; carboplatin AUC 2 d1, 8, q3w*	62	53 (26-80)	32	3.6	7.7
O'Shaughnessy [19], Rd phase III	Первая линия* (0-2 пред. режима)	Gemcitabine 1000 mg/m ² d1, 8, q3w; carboplatin AUC 2 d1, 8, q3w; mirapirib 5.6 mg/kg d1, 4, 8, 11, q3w	261	53	34	5.1; 0.79 [0.65-0.98] (P = 0.027)	11.8; 0.88 [0.69-1.12] (P = 0.28)
		Gemcitabine 1000 mg/m ² d1, 8, q3w; carboplatin AUC 2 d1, 8, q3w*	258	54	30	4.1	11.1

PАР ингибиторы при ТНРМЖ

- PАР ингибиторы эффективны при наличии мутации *BRCA1/2* у больных ТНРМЖ
- присутствие мутации *BRCA1/2* - предиктивный маркер ответа на терапию PАР ингибиторами (olaparib и veliparib)

Рандомизированные исследования антиангиогенных препаратов при метастатическом ТНРМЖ

Исследование	Линия терапии	Схема	Число пациентов	Возраст	ORR (%)	Медиана PFS (мес), HR [95% CI]	Медиана OS (мес), HR [95% CI]
E2100, 1-ая линия	1-ая линия	Paclitaxel 90 mg/m ² d1, 8, 15 q4w; bevacizumab 10 mg/kg d1, 15 q4w	122	NR	NR	10.6; 0.49 [0.34-0.70]	NR
		Paclitaxel 90 mg/m ² d1, 8, 15 q4w	110			5.3	NR
		Docetaxel 100 mg/m ² q3w; bevacizumab 15 mg/kg q3w	58			8.2; 0.53 [0.34-0.84]*	NR
		Docetaxel 100 mg/m ² q3w; placebo q3w	53			NR	6.2; 0.69 [0.44-1.08]*
AVADO, 1-ая линия	1-ая линия	Docetaxel 100 mg/m ² q3w; bevacizumab 7.5 mg/kg q3w	53	NR	NR	6.2; 0.69 [0.44-1.08]*	NR
		Docetaxel 100 mg/m ² q3w; placebo q3w	52			5.4	NR
		Taxane- or anthracycline-based chemotherapy; bevacizumab 15 mg/kg q3w	96			6.5; 0.78 [0.53-1.15]	NR
RIBBOn-1 (Tax/Antra), 1-ая линия	1-ая линия	Taxane- or anthracycline-based chemotherapy; placebo q3w	46	NR	NR	6.2	NR
		Capecitabine-based chemotherapy; bevacizumab 15 mg/kg q3w	87			6.1; 0.72 [0.49-1.06]	NR
RIBBOn-1 (Capec), 1-ая линия	1-ая линия	Capecitabine-based chemotherapy; placebo q3w	50	NR	NR	4.2	NR

Рандомизированные исследования антиангиогенных препаратов при метастатическом ТНРМЖ

Исследование	Линия терапии	Схема	Число пациентов	Возраст	ORR (%)	Медиана PFS (мес); HR [95% CI]	Медиана OS (мес); HR [95% CI]
Brufsky [9], RiBBOn-2, Rd фаза III — подгруппа	2-ая линия	Capecitabine-, taxane-, gemcitabine- or vinorelbine-based chemotherapy; bevacizumab*	112	55 (28-86)	41 (0.0078)	6.0; 0.494 (0.33-0.74) (P = 0.0006)	17.9; 0.624 (0.39-1.007) (P = 0.0534)
		Capecitabine-, taxane-, gemcitabine- or vinorelbine-based chemotherapy; placebo, q3w or q2w	47	49 (33-79)	18	2.7	12.6
Curigliano [10], Rd фаза II	2-ая линия* (≥ 1 пред. режима)	Sunitinib 37.5 mg continuous daily dosing	113	52 (NR)	9	1.7	9.4
		Standard of care chemotherapy	104	52 (NR)	12 (P = 0.81)	2.5; 1.16 (0.87-1.55) (P = 0.847)	10.5; 1.22 (0.89-1.68) (P = 0.892)
Baselga-Gomez [10], SOLI-0701, Rd фаза III — подгруппа	1 или 2 линии (0-1 пред. режима)	Sorafenib 400 mg BID, capecitabine 1000 mg/m ² BID d1-14, q3w	20	NR	NR	4.3; 0.596 (0.3-1.1)	17.5; 0.98 (0.50-1.89)
		Capecitabine 1000 mg/m ² BID d1-14, q3w, placebo BID	33	NR	NR	2.5	16.1
Wentz [11], AC011007, Rd фаза II — подгруппа	1 или 2 линии (0-1 пред. режима)	Sorafenib 400 mg BID, gemcitabine 1000 mg/m ² d1, 8, q3w OR capecitabine 1000 mg/m ² BID d1-14, q3w	NR	NR	NR	2.4; 0.67 (0.30-1.09)	NR
		Placebo, gemcitabine 1000 mg/m ² d1, 8, q3w OR capecitabine 1000 mg/m ² BID d1-14, q3w	27	NR	NR	2.6	NR

Антиангиогенная терапия метастатического ТНРМЖ

- добавление бевацизумаба к ХТ снижает риск прогрессирования заболевания 35-51% и увеличивает PFS от 2,7 до 5,3 мес (AVADO, RiBBON-1)
- сходные данные во 2-ой линии терапии (RiBBON)-2
- ограниченная активность монотерапии сунитинибом
- добавление сунитиба к капецитабину (SOLI-0701) продемонстрировали увеличение медианы PFS (2.5 против 4.3 мес.)

Рандомизированные исследования EGFR ингибиторов при метастатическом ТНРМЖ

Исследование	Линия терапии	Схема	Число пациентов	Возраст	ORR (%)	Медиана PFS (мес); HR [95% CI]	Медиана OS (мес); HR [95% CI]
Baselga [11], BALI-1, Rd фаза II	1 или 2 линии	Cisplatin 75 mg/m ² d1, q3w × 6, cetuximab 400 mg/m ² initial dose; then 250 mg/m ² qw	115	NR	20 (P = 0.11)	3.7; 0.67 (0.47-0.97) (P = 0.03)	12.9; 0.82 (0.56-1.20) (P = 0.31)
		Cisplatin 75 mg/m ² d1, q3w × 6	58	10	1.5	9.4	
O'Shaughnessy [12], SOR 04-070, Rd фаза II — подгруппа	1 или 2 линии	Irinotecan 100 mg/m ² d1, 8, q3w; carboplatin AUC 2.5 d1, 8, q3w; cetuximab 400 mg/m ² initial dose; then 250 mg/m ² qw	42*	39*	NR	4.7 (3.8-5.6)	15.5 [10.4-19.2]
		Irinotecan 100 mg/m ² d1, 8, q3w; carboplatin AUC 2.5 d1, 8, q3w*	36*	33*	NR	5.1 (4.2-8.1)	12.3 [9.7-22.1]
		Cetuximab 400 mg/m ² initial dose; then 250 mg/m ² qw, carboplatin AUC 2 qw (3 of 4 wks)	71				
		Cetuximab 400 mg/m ² initial dose; then 250 mg/m ² qw*	24				
Carey [13], TBCRC 001, Rd фаза II	1-ая линия* (0-2 пред. режима)	Cetuximab 400 mg/m ² initial dose then 250 mg/m ² qw	31*	51 (NR)	6 (PR)	2† (entire cohort)	12† (entire cohort)
		Paclitaxel 175 mg/m ² d1, q3w; apatimib 1500 mg daily	71			4.6 (EFS)	
Finn [14], EORTC 30901, фаза III — подгруппа	1-ая линия	Paclitaxel 175 mg/m ² d1, q3w; placebo	60	NR	NR	4.8; 1.25 (0.85-1.83) (EFS, P = 0.225)	NR

EGFR ингибиторы при метастатическом ТНРМЖ

- Добавление цетуксимаба к ХТ увеличивает частоту OR без влияния на проказатели OS
- Применение gefitiniba и erlotiniba в сочетании с ХТ не увеличило эффективность терапии

Паклитаксел vs Доцетаксел

- ✓ 7 рандомизированных исследований 1694 больных МРМЖ
- ✓ Паклитаксел сравним с доцетакселом по показателям OS (HR: 0.87, 95%CL: 0.60-1.27, p=0.476), PFS (HR: 0.76, 95%CL: 0.58-1.0, p=0.459) и ORR (HR: 1.01, 95%CL: 0.88-1.15, p=0.915)
- ✓ Паклитаксел - меньшая токсичность и лучшая переносимость, особенно у пожилых людей в еженедельном режиме

Паклитаксел vs Доцетаксел

- ✓ Еженедельное введение паклитаксела имеет преимущество в OR в сравнении с введением 1 раз в 3 недели
- ✓ Еженедельное введение паклитаксела рекомендовано для местно-распространенного и мРМЖ

Mauri D et al. Cancer Treat Rev. 2012; 36(1):69-74

Эрибулин

- ▶ Производное морской губки *Halichondria okadaia*;
- ▶ Ингибирует микротрубочки посредством секвестрирования тубулина в неактивные конгломераты;
- ▶ В доклинических исследованиях: эффективность в отношении клеточных линий, имеющих мутацию бета-тубулина;
- ▶ 2-ая фаза (два исследования n=103 и n=299) после 4-х линий ХТ:
 - ОО11,5% и 9,3%
 - МОВ 9 мес и 10,4 мес

Эрибулин: исследование EMBRACE (Cortes J., 2012)

- ▶ III фаза рандомизация 2:1
- ▶ N= 762 в среднем 4 линии терапии
- ▶ Эпирубин 1,4 мг/кв.м 1,8 д (n=508) и терапия «выбора врача» (n=254)
- ▶ HER2+ 16%, ЭР/ПР 64%, ТНР 19%
- ▶ Эффективность:

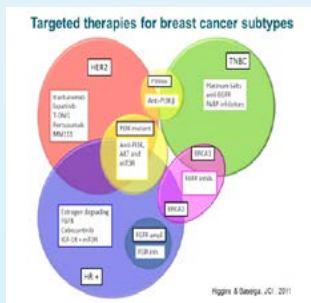
◦ ОВ	13,1мес	10,6мес	p=0.014
◦ ВДП	3,7мес	2,2 мес	p=0.137
◦ ОО	12,%	4,7%	p=0.002
◦ Контроль	22,6%	12,8%	
- ▶ Токсичность:
 - Нейропатия 3-4 ст 8%
 - Прекращение лечения 5%

Выводы: эрибулин

- ▶ Обладая управляемой токсичностью позволяет увеличить контроль над болезнью и МОВ «сильно» пролеченных 6-х МРМЖ;
- ▶ Поиск факторов и выделения подгрупп для которых продолжение лечения за пределами стандартов было бы полезным;
- ▶ Необходимы исследования 1-ой линии, как в монорежиме, так и в комбинациях.

МРМЖ: Динамика взглядов на системную терапию

- ▶ Последние годы ознаменовались разрушением монополии химиотерапии и/или гормонотерапии;
- ▶ Знания процесса опухолевой трансформации привели к синтезу и использованию нового класса препаратов – таргетных.



Спасибо за внимание!

Субраманиан Сомасундарам

Директор Евразийской федерации онкологии и Научно-образовательного центра «Евразийская онкологическая программа»ЕАФО»; хирург-онколог, Федеральный научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России, Москва

Опухоли головы и шеи

RUSSCO
Лучшее по материалам международных
симпозиумов и конгрессов 2013
Сочи, РФ (28–30 июня 2013)

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ
Head & Neck Cancer

Сомасундарам Субраманиан
Директор
Евразийской Федерации онкологии
и Научно-образовательного центра
«Евразийская онкологическая программа»;
хирург-онколог,
Федеральный научно-клинический центр оториноларингологии,
Москва, Российская Федерация
drsoma@gmail.com

Somasundaram Subramanian,
Director,
Eurasian Federation of Oncology
& EAFO Educational & Research Center
«Eurasian Oncology Program»;
Surgical Oncologist,
Federal Research Center for Otorhinolaryngology,
Moscow, Russian Federation
drsoma@eafo.info

EAFO | Uniting Continents
in Fighting Cancer | www.eafo.info

**Плоскоклеточный рак головы и шеи:
что мы знаем сегодня?**

Новые данные рандомизированных исследований

- Исследования направленные на сохранение гортани:
 - EORTC 24891 – 10 летние результаты**
гортаноглотка и преддверие полости гортани
 - RTOG 91-11 – 10 летние результаты**
преддверие полости гортани и голосовая щель

TREMLIN
гортань и гортаноглотка

EORTC 24891 – 10 летние результаты

- ✓ Включено: 202 пациента
- ✓ Факторы стратификации: размер первичной опухоли (ПО) (T2 vs T3-4) статус региональных лимфоузлов (РЛУ) (N0-1 vs N2-3) локализация (грушевидный синус vs черпалонадгортанная складка)
- ✓ Первичная конечная точка: общая выживаемость
- ✓ Медиана наблюдения – 10.5 лет

Рандомизация

→ Хирургическое лечение (ПО + РЛУ) + лучевая терапия (ЛТ)

→ Индукционная химиотерапия 2 курса (цисплатин 100мг/м² Д1 и 5ФУ 1000мг/м² Д1-5)

→ ПБ – операция+ЛТ
ПО – ЛТ
ЧО – 3 курс ХТ

↓

ПО – ЛТ
нет ПО – операция + ЛТ

н а б л о д е н и е

ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; ПБ – прогрессирование болезни

EORTC 24891 – 10 летние результаты

Распределение по группам

J.-L. Lefebvre et al., 2012

EORTC 24891 – 10 летние результаты

Общая выживаемость

хирургическое лечение - 13.8%

химиотерапия - 13.1%

Выживаемость без прогрессирования

хирургическое лечение - 6.7%

химиотерапия - 8.6%

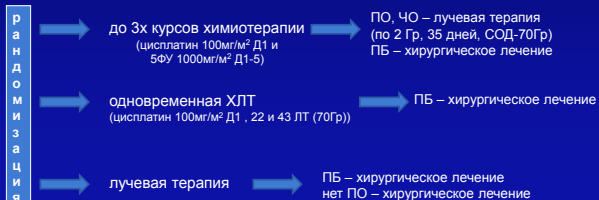
О – число событий; л – количество пациентов

Считалась, как время до возникновения локорегионарного или отдаленного ПБ, второй опухоли или смерти по любой причине

J.-L. Lefebvre et al., 2012

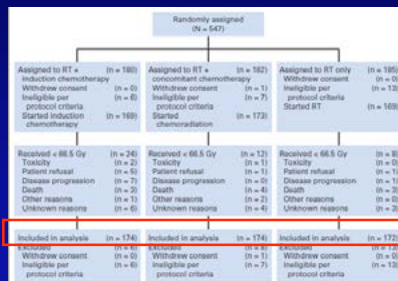
RTOG 91-11 – 10 летние результаты

- ✓ Включено: 547 пациентов III и IV стадии; 520 – вошли в анализ
- ✓ Факторы стратификации: размер первичной опухоли (ПО) (T2, T3, T4) статус региональных лимфоузлов (РЛУ) (N0-1 мы N2-3) локализация (преддверие полости гортани vs голосовая щель)
- ✓ Первичная конечная точка: определение максимальных показателей выживаемости с сохранением функции гортани
- ✓ Медиана наблюдения – 10.8 лет



RTOG 91-11 – 10 летние результаты

Распределение по группам



A. A. Forastiere, 2013

RTOG 91-11 – 10 летние результаты

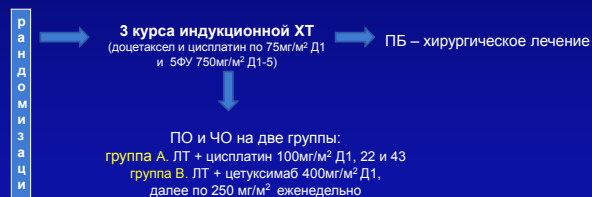
Выводы:

- ✓ Индукционная ХТ с последующей ЛТ и одновременная ХЛТ продемонстрировали схожую выживаемость без удаления гортани по сравнению с только лучевой терапией (28.9% vs 17.2% (P=0.02) и 23.5% vs 17.2% (P=0.03))
- ✓ Одновременная ХЛТ снижала риск удаления гортани на 54% по сравнению с группой только ЛТ (ОР = 0.46; 95% ДИ = 0.30–0.71; P < 0.001) и на 42% по сравнению с группой индукционной терапии (ОР = 0.58; 95% ДИ = 0.37–0.89; P=0.005)
- ✓ Частота сохранения гортани была выше в группе одновременной ХЛТ - 81.7% (индукционная группа – 67.5% и ЛТ только – 63.8%)
- ✓ Частота локорегионального контроля была значительно лучше в группе одновременной ХЛТ по сравнению с индукционной ХТ или только ЛТ (65.3% vs 48.9% vs 47.2%)

A. A. Forastiere, 2013

TREMLIN – исследование II фазы

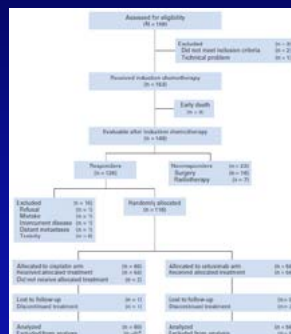
- ✓ Включено: 153 пациента III и IV стадии
- ✓ Факторы стратификации не использовались
- ✓ Первичная конечная точка: частота сохранения гортани через 3 месяца после окончания лечения
- ✓ Вторичные конечные точки: сохранение функции гортани через 18 месяцев после лечения, общая выживаемость, переносимость



10

TREMLIN – исследование II фазы

Распределение по группам



J.-L. Lefebvre et al., 2013

TREMLIN – исследование II фазы

Выводы:

- ✓ Авторы не получили значимых различий между группами ХЛТ и ЛТ + цетуксимаб в отношении частоты сохранения гортани (95% vs 93%)
- ✓ Функция гортани была сохранена у 87% в группе А и 82% в группе В
- ✓ При медиане наблюдения 36 месяцев значительных различий в показателе общей выживаемости не было: 75% в группе А и 73% в группе В

J.-L. Lefebvre et al., 2013

Рак щитовидной железы: лед тронулся?

13

Данные исследований

- **EXAM – III фаза**
медуллярный рак щитовидной железы
- **Отдаленные (≥ 2 лет) результаты - I фаза**
медуллярный рак щитовидной железы
- **Эверолимус + сорафениб – II фаза**
метастатический РЩЖ
- **DECISION – III фаза**
дифференцированный РЩЖ рефрактерный к RAI

14

EXAM – III фаза

Кабозантиниб - низкомолекулярный мультикиназный ингибитор RET, MET (или HGFR) и VEGFR2 для лечения метастатического медуллярного рака щитовидной железы. Препарат одобрен FDA 29 ноября 2012 года на основании данных исследования EXAM

- ✓ Включено 330 пациентов: 219 – группа кабозантиниба, 111 – группа плацебо
- ✓ Факторы стратификации: возраст (≤ 65 лет vs > 65 лет) и использование ТКИ до исследования
- ✓ ВБП в группе кабозантиниба - 11.2 мес. vs 4.0 мес. в группе плацебо (P < .0001)
- ✓ Частота частичных ответов – 27% vs 0% (P < .0001)

15

Отдаленные (≥ 2 лет) результаты - I фаза

Отдаленные результаты контроля роста опухоли ≥ 2 лет у пациентов с метастатическим МРЩЖ получающих кабозантиниб в I фазе исследования

- ✓ Включено 85 пациентов с солидными опухолями: 37 – МРЩЖ
- ✓ Зарегистрирован подтвержденный ЧО у 10 из 37 пациентов
- ✓ При периоде наблюдения 52 месяца: 30% (11/37) контроль роста опухоли
- ✓ На 04 декабря 2012 – 5 (4 - пЧО и 1 - СБ) из 11 пациентов продолжали лечение с медианой в 55 мес. (53-73мес.)

General Poster Session, Head and Neck Cancer, ASCO Annual Meeting, 2013

16

Эверолимус + сорафениб – II фаза

Эверолимус – ингибитор mTOR - 5 мг в день р.о.

Сорафениб – мультикиназный ингибитор RAF, RET, VEGFR1 и VEGFR2 – 400мг 2 раза в день р.о.

Результаты в зависимости от гистологического типа опухоли

Гистологический тип	Число пациентов	ЧО	СБ	ПБ
Папиллярный	8	4 (50%)	3 (38%)	1 (13%)
Портлеклеточный	9	6 (67%)	3 (33%)	0
Фолликулярный	2	1 (50%)	1 (50%)	0
Низкодифференцированный	8	4 (50%)	4 (50%)	0
Медуллярный	9	4 (44%)	4 (44%)	1 (11%)
Общее	36	19 (53%)	15 (42%)	2 (6%)

Poster Discussion Session, Head and Neck Cancer, ASCO Annual Meeting 2013

17

DECISION – III фаза

Двойное-слепое рандомизированное многоцентровое исследование по оценке эффективности и переносимости сорафениба у пациентов с местнораспространенным или метастатическим дифференцированным РЩЖ, рефрактерным к RAI

- ✓ Включено 417 пациентов: сорафениб – 207 и плацебо – 210
- Гистологические типы опухоли: папиллярный рак – 57%, фолликулярный тип – 25% и низкодифференцированный – 10%
- 96% пациентов имели метастатическую болезнь: 71%- легкие, 40% - лимфоузлы, 14% - кости
- ✓ **Первичная конечная точка** – медиана ВБП: 10.8 мес (сорафениб) vs 5.8 мес (плацебо) (ОР 0.58, 95% ДИ 0.45–0.75, p<0.0001)
- Медиана ОВ не достигнута (70% пациентов после ПБ на плацебо начали получать сорафениб)
- ✓ Частота ответа (все частичные ответы): 12.2% (сорафениб) vs 0.5%
- Стабилизация болезни ≥ 6 месяца: 42% (сорафениб) и 33% (плацебо)
- ✓ НЯ в группе сорафениба: HFS, диарея, алопеция, сыпь, утомляемость, потеря веса и повышение АД

Plenary Session, ASCO Annual Meeting 2013

18

Молекулярно-биологические характеристики

- EGFR – рецептор эпидермального фактора роста
- HPV – вирус папилломы человека
- p16^{INK4A} – белок, кодируемый геном супрессором опухолевого роста CDKN2A
- PI3K - фосфатидилинозитол-3-киназа
- CTCs – циркулирующие опухолевые клетки
- PDL1 – лиганд к белку программируемой гибели клеток

19

Объединяем континенты в борьбе против рака:
Евразийская федерация онкологии

drsoma@gmail.com; drsoma@eafo.info

+7-915-3333-0-66

*Together we can make the world
a healthier place to live in!*

Thanks for your attention!

www.eafo.info



Uniting Continents
in Fighting Cancer

Носов Дмитрий Александрович

Ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н.Блохина, член Правления RUSSCO, д.м.н., Москва

Онкоурология

Рак почки Рак предстательной железы

Материалы международных конференций:
ESMO 2012
ASCO GU 2013
ASCO Annual Meeting 2013

Д.А. Носов
«Российское Общество Клинических Онкологов»
Сочи, 28-29 июня 2013

Рак почки

Метастатический рак почки:

Лекарственные возможности «2013»:

- Иммуноterapia:
 - Интерферон- α ,
 - ИЛ-2 (алдеслейкин)
- Ингибиторы VEGFR
 - сунитиниб (Сутент)
 - сорафениб (Нексавар)
 - пазопаниб (Вотриент)
 - акситиниб (одобрение FDA)
- Моноклональные антитела к VEGF
 - бевацизумаб (Авастин)
- Ингибиторы сигнального белка mTOR
 - темзиролимус (Торисел)
 - зверолимус (Афинитор)

Метастатический рак почки:

- Выбор «таргетного» препарата для первой линии,
- Комбинация таргетных препаратов,
- Оптимальная последовательность использования препаратов,
- Перспективные лекарственные подходы

Выбор «таргетного» препарата для первой линии

Сунитиниб	IA уровень доказательности
Пазопаниб	IIA уровень доказательности
Бевацизумаб+ИНФ	IIA уровень доказательности
Темзиролимус *	IA уровень доказательности *
Сорафениб	IIB уровень доказательности

* – плохой прогноз (MSKCC)

Escudier et al. ESMO Clinical Recommendations 2012

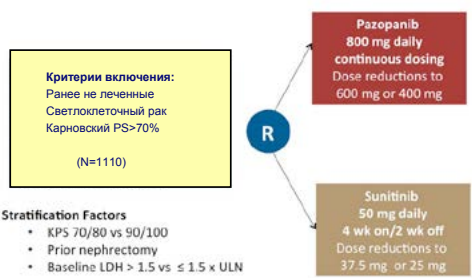
Выбор «таргетного» препарата для первой линии

Сунитиниб	IA уровень доказательности
Пазопаниб	IIA уровень доказательности
Бевацизумаб+ИНФ	IIA уровень доказательности
Темзиролимус *	IA уровень доказательности *
Сорафениб	IIB уровень доказательности

* – плохой прогноз (MSKCC)

Escudier et al. ESMO Clinical Recommendations 2012

Исследование 3 фазы (COMPARTZ):



Motzer R, et al. ESMO 2012 oral presentation; abstract LBA8_PR.

Фармакодинамические особенности ингибиторов VEGFR

Препарат	VEGFR-1	VEGFR-2	VEGFR-3	c-KIT	PDGFR- β	FGFR-1	Другие мишени
Сорафениб	Нет данных	90	20	68	80	58	Raf
Сунитиниб	2	10	17	10	8	880	Ret, FLT-3
Пазопаниб	10	30	47	74	84	72	Ret
Акситиниб	1.2	0.25	0.29	1.6	1.7	230	-
Тивозаниб	0.21	0.16	0.24	1.63	1.72	422	-

IC-50 – концентрация препаратов [nM], обеспечивающая 50% ингибирование рецепторов, стимулированных специфическим лигандом.

Фармакодинамические особенности ингибиторов VEGFR

Препарат	VEGFR-1	VEGFR-2	VEGFR-3	c-KIT	PDGFR- β	FGFR-1	Другие мишени
Сорафениб	Нет данных	90	20	68	80	58	Raf
Сунитиниб	2	10	17	10	8	880	Ret, FLT-3
Пазопаниб	10	30	47	74	84	72	Ret
Акситиниб	1.2	0.25	0.29	1.6	1.7	230	-
Тивозаниб	0.21	0.16	0.24	1.63	1.72	422	-

IC-50 – концентрация препаратов [nM], обеспечивающая 50% ингибирование рецепторов, стимулированных специфическим лигандом.

Фармакодинамические особенности ингибиторов VEGFR

Препарат	VEGFR-1	VEGFR-2	VEGFR-3	c-KIT	PDGFR- β	FGFR-1	Другие мишени
Сорафениб	Нет данных	90	20	68	80	58	Raf
Сунитиниб	2	10	17	10	8	880	Ret, FLT-3
Пазопаниб	10	30	47	74	84	72	Ret
Акситиниб	1.2	0.25	0.29	1.6	1.7	230	-
Тивозаниб	0.21	0.16	0.24	1.63	1.72	422	-

IC-50 – концентрация препаратов [nM], обеспечивающая 50% ингибирование рецепторов, стимулированных специфическим лигандом.

Фармакодинамические особенности ингибиторов VEGFR

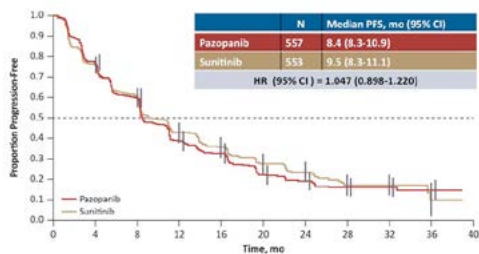
Препарат	VEGFR-1	VEGFR-2	VEGFR-3	c-KIT	PDGFR- β	FGFR-1	Другие мишени
Сорафениб	Нет данных	90	20	68	80	58	Raf
Сунитиниб	2	10	17	10	8	880	Ret, FLT-3
Пазопаниб	10	30	47	74	84	72	Ret
Акситиниб	1.2	0.25	0.29	1.6	1.7	230	-
Тивозаниб	0.21	0.16	0.24	1.63	1.72	422	-

IC-50 – концентрация препаратов [nM], обеспечивающая 50% ингибирование рецепторов, стимулированных специфическим лигандом.

Цели исследования COMPARTZ:

- **Первичные цели**
 - Выживаемость без прогрессирования
 - Дизайн «non-inferiority», если верхняя граница 95% CI для HR < 1.25
- **Вторичные цели**
 - Общая выживаемость
 - Объективные эффекты (RECIST) (каждые 6 недель)
 - Безопасность
 - Качество жизни (каждые 28 дней)

COMPARTZ: время до прогрессирования



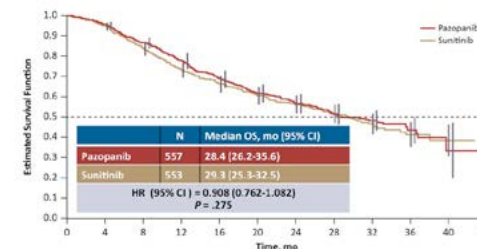
Motzer R, et al. ESMO 2012 oral presentation; abstract LBA8_PR.

COMPARTZ: частота объективных эффектов

Response by RECIST 1.0	Pazopanib (n = 557)	Sunitinib (n = 553)
Best overall response, %		
CR	<1	<1
PR	31	24
SD	39	44
PD	17	19
NE	13	12
ORR (CR + PR), % (95% CI)	31 (26.9-34.5)	25 (21.2-28.4)
P	0.032	

Motzer R, et al. ESMO 2012 oral presentation; abstract LBA8_PR.

COMPARTZ: общая выживаемость



Motzer R, et al. ESMO 2012 oral presentation; abstract LBA8_PR.

COMPARTZ: токсичность

*связанные с лечением у ≥30% больных

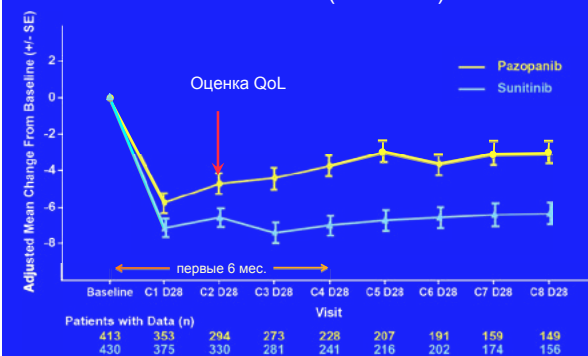
Осложнения	Пазопаниб (n = 554) %	Сунитиниб (n = 548) %
	Все степени	Все степени
Все виды осложнений *	>99	>99
диарея	63	57
слабость	55	63
гипертензия	46	41
тошнота	45	46
снижение аппетита	37	37
повышение уровня АЛТ	31	18
изменение цвета волос	30	10
ладонно-подошвенный синдром	29	50
изменение вкуса	26	36
тромбоцитопения	10	34

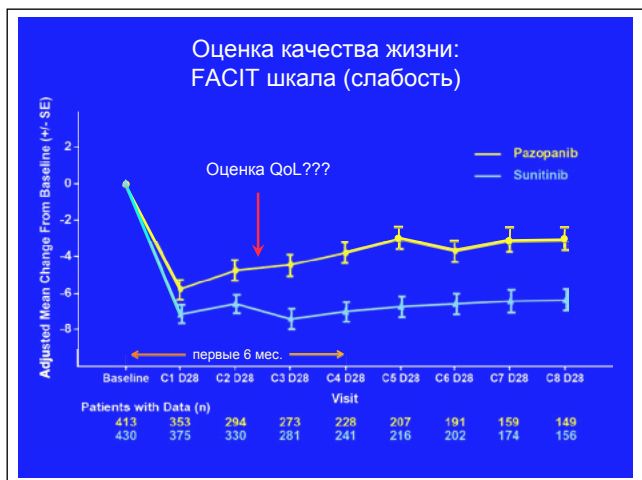
COMPARTZ: токсичность

*связанные с лечением у ≥30% больных

Осложнения	Пазопаниб (n = 554) %	Сунитиниб (n = 548) %
	Все степени	Все степени
Все виды осложнений *	>99	>99
диарея	63	57
слабость	55	63
гипертензия	46	41
тошнота	45	46
снижение аппетита	37	37
повышение уровня АЛТ	31	18
изменение цвета волос	30	10
ладонно-подошвенный синдром	29	50
изменение вкуса	26	36
тромбоцитопения	10	34

Оценка качества жизни: FACIT шкала (слабость)



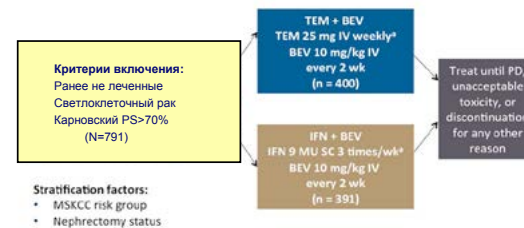


COMPARTZ: выводы и недостатки

- Эффективность пазопаниба сопоставима с эффективностью сунитиниба
- Препараты обладают различным токсическим профилем
- Качество жизни, оцениваемое на 28-й день терапии, выше при использовании пазопаниба

- Недостатки:
 - Дизайн «non-inferiority»
 - Не отвечает на вопрос «Какой препарат более эффективен?»
 - Качество жизни (каждые 28 дней)
 - Неблагоприятный момент оценки для сунитиниба, т.е. перед перерывом в лечении

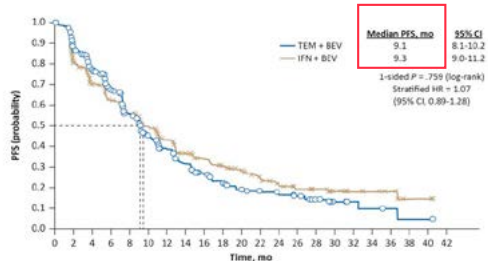
Исследование 3 фазы (INTORACT):



* Dose reductions were allowed for temsirolimus and IFN, but not for bevacizumab.

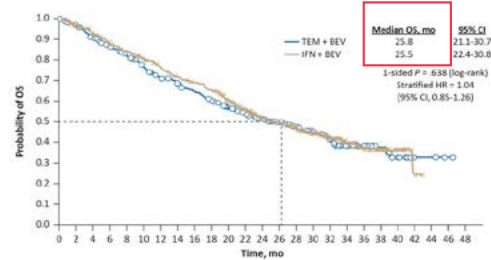
Rini B, et al. ESMO 2012 oral presentation; abstract LBA1488.

INTORACT: время до прогрессирования



Rini B, et al. ESMO 2012 oral presentation; abstract LBA1488.

INTORACT: общая выживаемость



Rini B, et al. ESMO 2012 oral presentation; abstract LBA1488.

INTORACT: токсичность

Event, %	TEM + BEV (n = 399)		IFN + BEV (n = 391)		p*
	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4	
Any	98	80	97	76	.142
Proteinuria	36	16	27	13	.269
Hypertension	32	11	26	11	.818
Anemia	21	9	17	8	.704
Mucosal inflammation	27	8	10	0.3	<.001
Hypertriglyceridemia	29	7	21	4	.116
Stomatitis	26	7	10	2	<.001
Asthenia	24	6	28	10	.035
Hypercholesterolemia	32	6	10	1	<.001
Hyperglycemia	22	6	5	1	<.001
Hypophosphatemia	10	6	4	1	<.001
Fatigue	23	5	32	11	.001
Lymphopenia	<10	3	<10	6	.036
Neutropenia	5	2	17	8	<.001
Pneumonitis	5	1	0	0	.062

Rini B, et al. ESMO 2012 oral presentation; abstract LBA1488.

INTORACT: токсичность

Event, %	TEM + BEV (n = 393)		IFN + BEV (n = 391)		P*
	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4	
Any	98	80	97	76	.142
Proteinuria	36	16	27	13	.269
Hypertension	32	11	26	11	.818
Anemia	21	9	17	8	.704
Mucosal inflammation	27	8	10	0.3	<.001
Hypertriglyceridemia	29	7	21	4	.116
Stomatitis	26	7	10	2	<.001
Asthenia	24	6	28	10	.035
Hypercholesterolemia	32	6	10	1	<.001
Hyperglycemia	22	6	5	1	<.001
Hypophosphatemia	10	6	4	1	<.001
Fatigue	23	5	32	11	.001
Lymphopenia	<10	3	<10	6	.036
Neutropenia	5	2	17	8	<.001
Pneumonitis	5	1	0	0	.052

Rini B, et al. ESMO 2012 oral presentation; abstract LBA1488.

ингибиторы mTOR

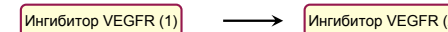
INTORACT: выводы

- Комбинация бевацизумаб+темзирилимус не дает преимуществ над стандартной комбинацией бевацизумаб+ИНФ.
- Увеличивается частота отдельных видов токсических осложнений, (пневмониты, метаболические расстройства, стоматиты, мукозиты)
- Данные соответствуют результатам других исследований – TORAVA trial (ASCO 2010), BEST trial (ASCO GU 2013),
- Значение данной комбинации для пациентов с плохим прогнозом?

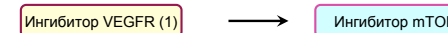
Какова оптимальная последовательность терапии?

Что использовать при неэффективности ингибиторов VEGFR?

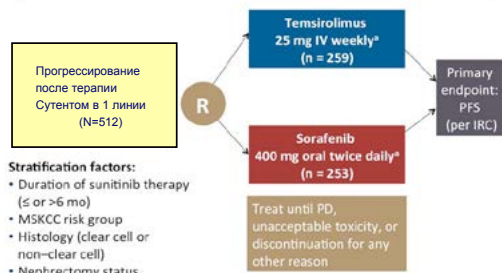
- Воздействовать на ту же мишень:



- Блокировать альтернативные сигнальные пути:



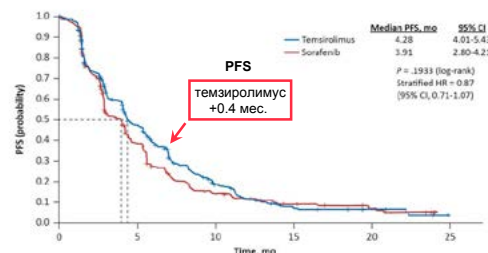
Исследование 3 фазы (INTORSECT):



* Dose reductions were allowed: temezrolimus (to 20 mg then 15 mg); sorafenib (to 400 mg/day then 300 mg/day).

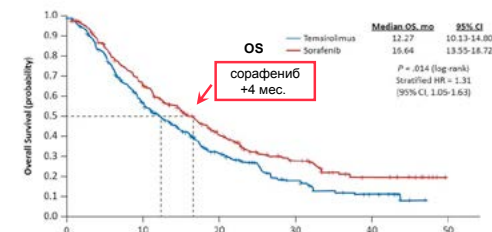
Hutson T, et al. ESMO 2012 oral presentation; abstract LBA22.

INTORSECT: время до прогрессирования



Hutson T, et al. ESMO 2012 oral presentation; abstract LBA22.

INTORSECT: общая выживаемость



Причины ухудшения общей выживаемости в группе темзирилимуса:

- Ускорение роста опухоли после отмены ингибиторов mTOR?
- Меньшая чувствительность опухоли к последующей терапии после mTOR?
- Но... всего <10% больных получили последующую терапию

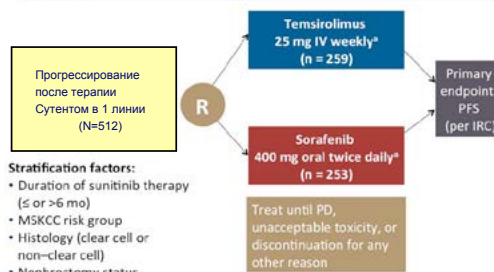
Прогрессирование после терапии ингибиторами VEGFR:

INTORSECT (2012): темзиролимус vs сорафениб

Выводы:

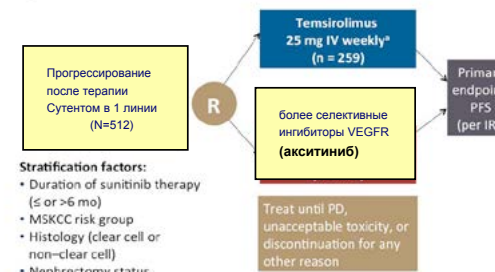
- Равная эффективность темзиролимуса и сорафениба во второй линии после сунитиниба
- Ингибиторы mTOR = ингибиторам VEGFR во второй линии??

Исследование 3 фазы (INTORSECT):



* Data reductions were allowed: temsirolimus (to 20 mg) or 15 mg; sorafenib (to 400 mg/day) than
Hutson T, et al. ESMO 2012 oral presentation; abstract LBA22.

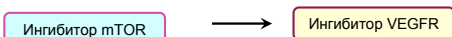
Исследование 3 фазы (INTORSECT):



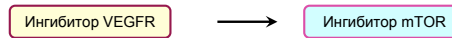
* Data reductions were allowed: temsirolimus (to 20 mg) or 15 mg; sorafenib (to 400 mg/day) than
Hutson T, et al. ESMO 2012 oral presentation; abstract LBA22.

Какова оптимальная последовательность терапии?

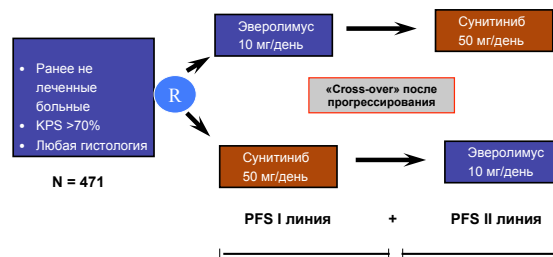
- Можем ли использовать ингибиторы mTOR в первой линии у больных хорошим и промежуточным прогнозом?



- Как это отразится на результатах второй линии и выживаемости?



Исследование 2 фазы (RECORD-3):



Motzer R, et al. ASCO 2013 oral presentation; abstract LBA4504.

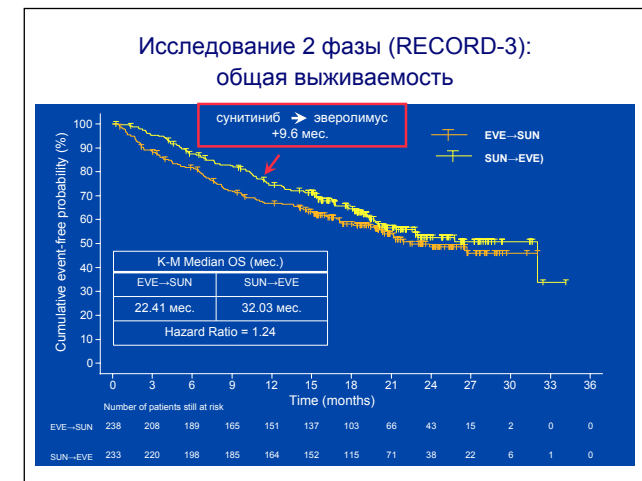
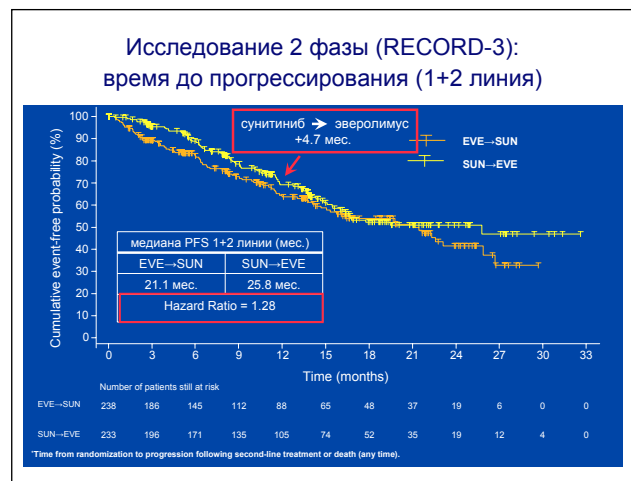
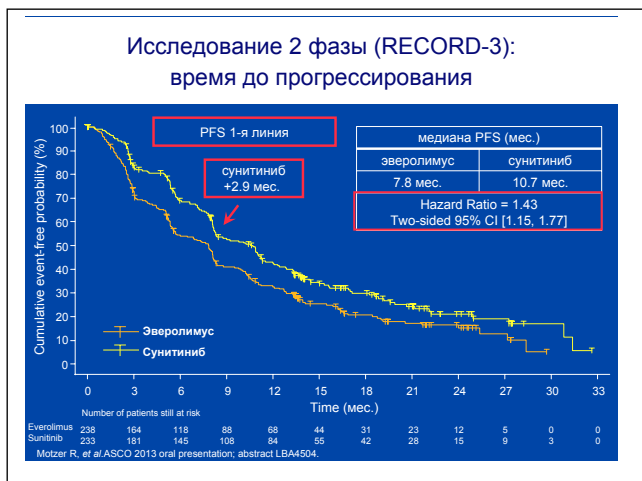
Исследование 2 фазы (RECORD-3):

Критерии включения

- Метастатический ПКР (любая гистология)
- Ранее не леченные
- Удаленная или не удаленная первичная опухоль
- KPS ≥70%

Цели исследования

- Время до прогрессирования на 1-ой линии (первичная цель)
- Общее время до прогрессирования (1+2 линия)
- Общая выживаемость
- Диазисн «non-inferiority» (если HR <1.1)



Исследование 2 фазы (RECORD-3):
выводы

- Эффективность эверолимуса в первой линии хуже, чем сунитиниба (в том числе при несветлоклеточном варианте и плохом прогнозе),
- Общая выживаемость выше при назначении сунитиниба в первой линии и эверолимуса во второй линии,
- Данная последовательность продолжает оставаться стандартной опцией,
- <70% больных после прогрессирования получили вторую линию терапии.
- Вопросы к статистическому анализу общего PFS (1+2): как рассчитывался показатель у пациентов без прогрессирования?



Efficacy/Safety of MPDL3280A (PD-L1 mab) in mRCC

Subgroup analysis of a large phase I (n=55)	%
Previously treated, non-clear cell	84%, 11%
Overall Response Rate (n=47)	13%
ccRCC (n=40)	13%
nccRCC (n=6)	17%
PD-L1 (+)	2/10 (20%)
PD-L1 (-)	2/21 (10%)
Safety (n=55)	
Trt-related Grade 3/4	13% (none immune-related)
MTD/DLT/death on study (3-20mg/kg)	0/0/0
Fatigue, arthralgia, cough, pyrexia	35%, 33%, 27%, 26%

Presented by: Toni K. Choukri, MD

PRESENTED AT ASCO Annual Meeting

Efficacy/Safety of MPDL3280A (PD-L1 mab) in mRCC

Subgroup analysis of a large phase I (n=55)	%
Previously treated, non-clear cell	84%, 11%
Overall Response Rate (n=47)	13%
ccRCC (n=40)	13%
nccRCC (n=6)	17%
PD-L1 (+)	2/10 (20%)
PD-L1 (-)	2/21 (10%)
Safety (n=55)	
Trt-related Grade 3/4	13% (none immune-related)
MTD/DLT/death on study (3-20mg/kg)	0/0/0
Fatigue, arthralgia, cough, pyrexia	35%, 33%, 27%, 26%

Presented by: Toni K. Choukri, MD

PRESENTED AT ASCO Annual Meeting

Efficacy/Safety of MPDL3280A (PD-L1 mab) in mRCC

Subgroup analysis of a large phase I (n=55)	%
Previously treated, non-clear cell	84%, 11%
Overall Response Rate (n=47)	13%
ccRCC (n=40)	13%
nccRCC (n=6)	17%
PD-L1 (+)	2/10 (20%)
PD-L1 (-)	2/21 (10%)
Safety (n=55)	
Trt-related Grade 3/4	13% (none immune-related)
MTD/DLT/death on study (3-20mg/kg)	0/0/0
Fatigue, arthralgia, cough, pyrexia	35%, 33%, 27%, 26%

Presented by: Toni K. Choukri, MD

PRESENTED AT ASCO Annual Meeting

Исучаемые подходы: иммунотерапия антитела к PD1 и PD-L1 (I фаза)

Drug	PD1 inh.		PD-L1 inh.
	Nivolumab (n=34)	BMS-936559 (n=17)	MPDL-3280A (n=47)
Reference	Drake (ASCO 2013)	Brähler (NEJM 2012)	Cho (ASCO 2013)
ORR	29%	12%	13%
mPFS (m)	7.3	-	-
mOS (m)	>22	-	-

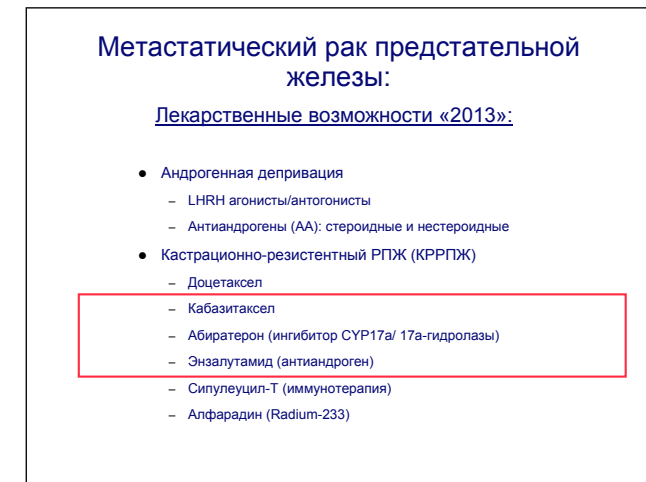
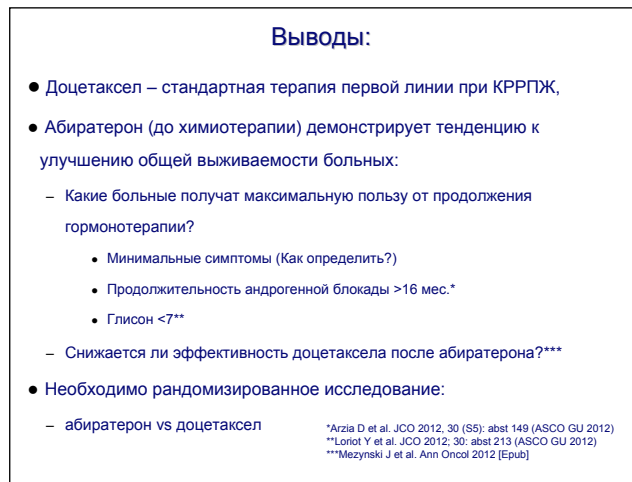
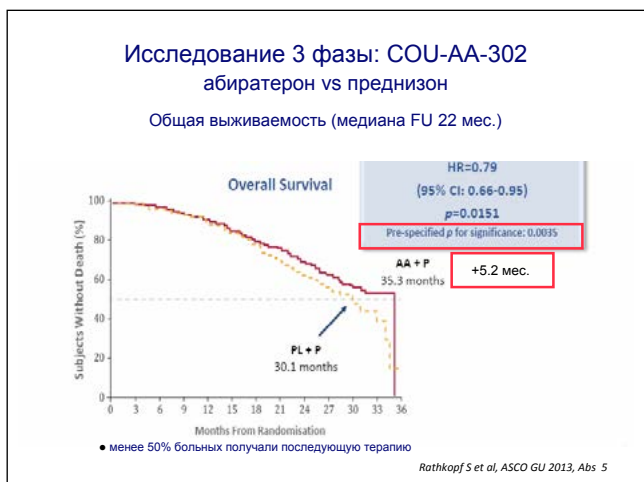
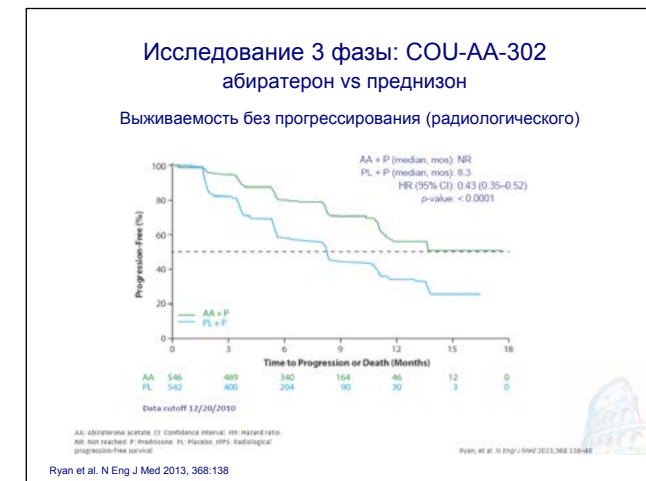
- Необходимо больше данных об эффективности
- Комбинация с другими ингибиторами (анти CTLA-4) и таргетными препаратами (VEGF/VEGFR),
- Корреляция между эффективностью и уровнем экспрессии PD-L1/L2 лиганда.

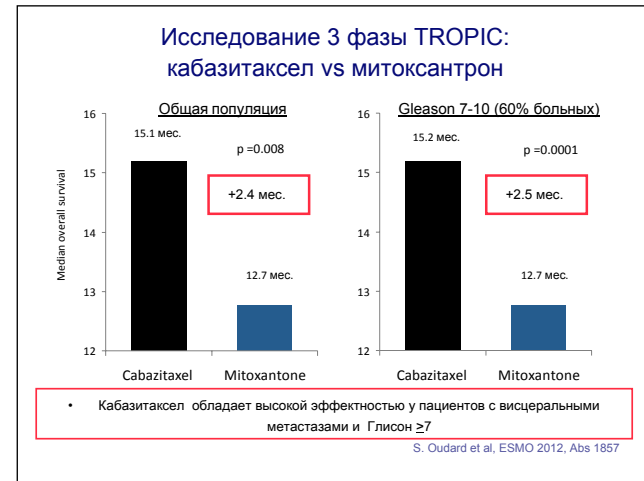
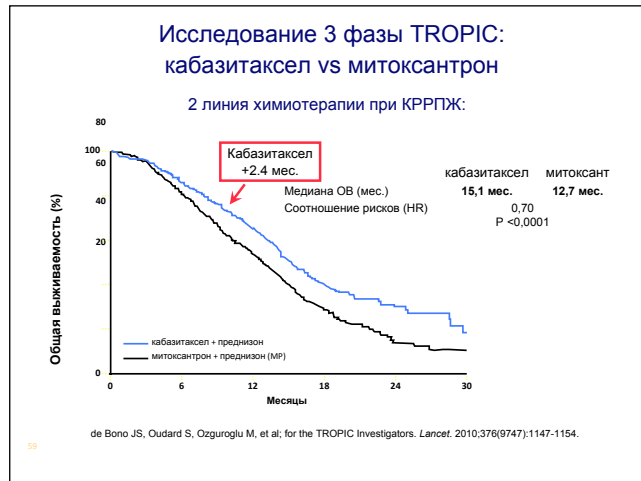
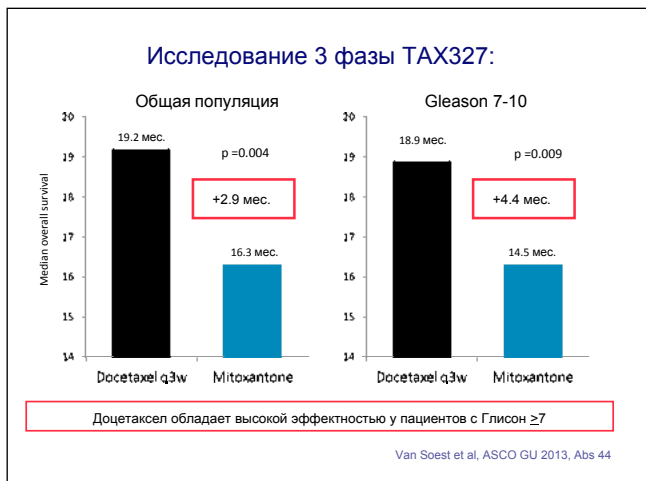
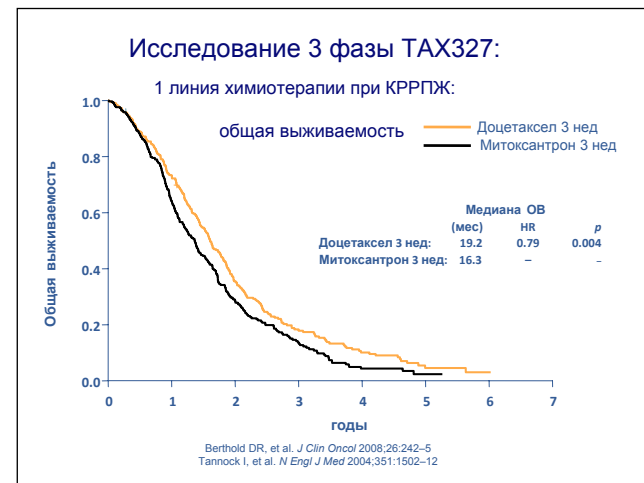
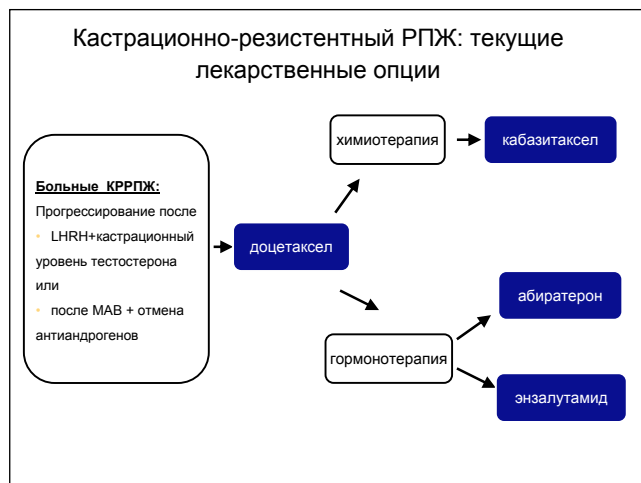
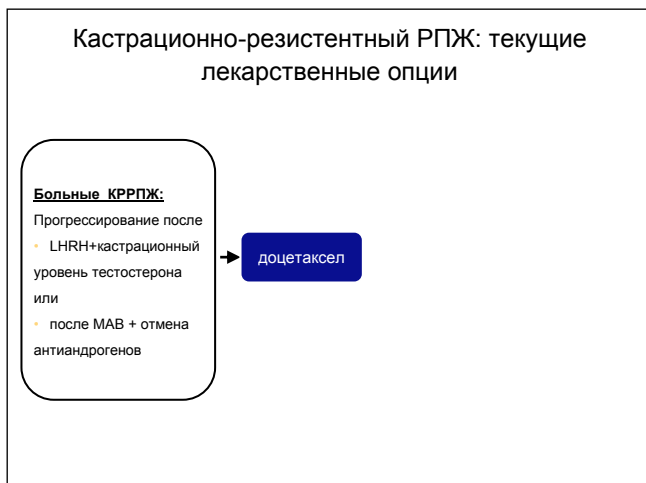
Рак предстательной железы

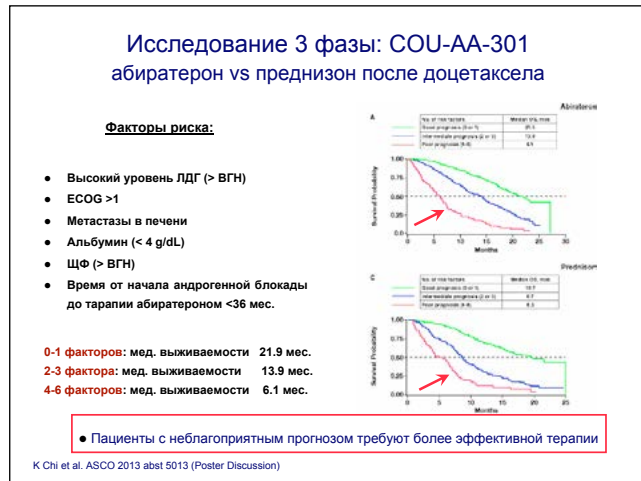
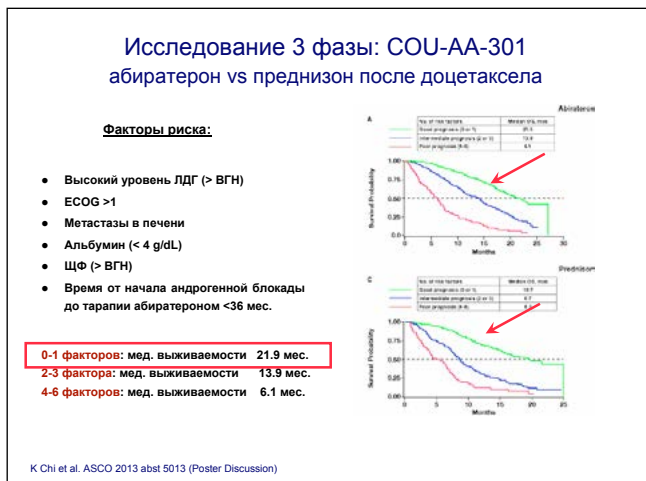
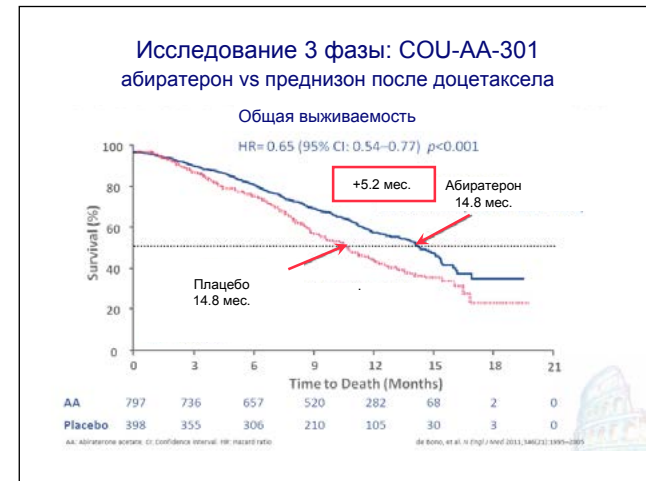
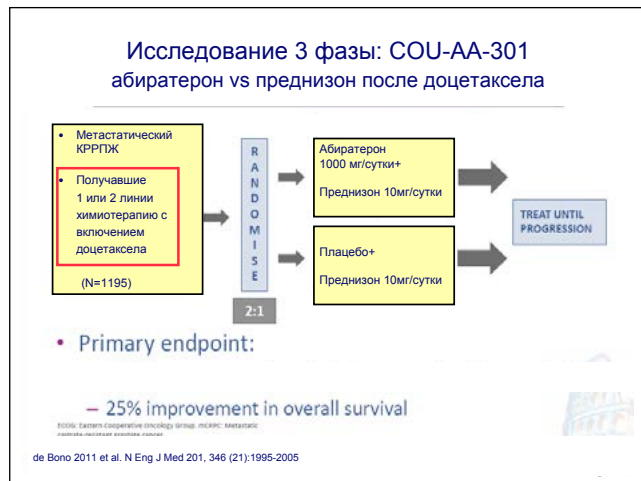
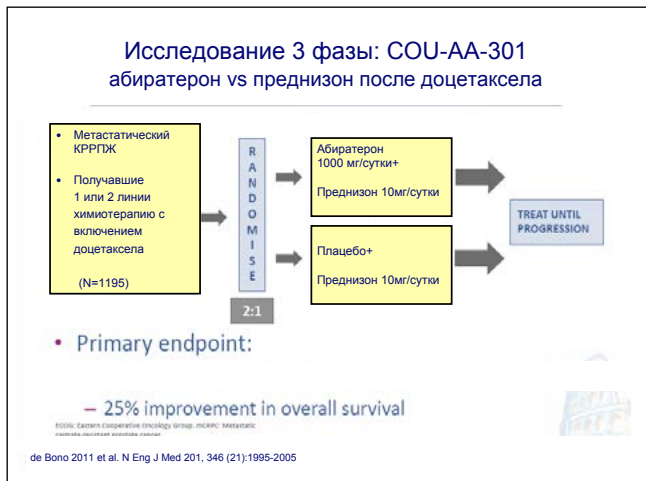
Метастатический рак предстательной железы:

Лекарственные возможности «2013»:

- Андрогенная депривация
 - LHRH агонисты/антагонисты
 - Антиандрогены (AA): стероидные и нестероидные
- Каstrationно-резистентный РПЖ (КРРПЖ)
 - Доцетаксел
 - Кабазитаксел
 - Абиратерон (ингибитор CYP17a/ 17a-гидролазы)
 - Энзалутамид (антиандроген)
 - Сипулеуцил-Т (иммунотерапия)
 - Алфарадин (Radium-223)

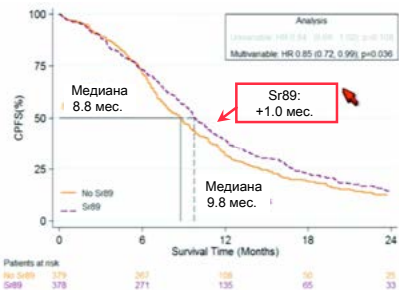






3 фаза клинического исследования (TRAPEZE)

- Время до клинического прогрессирования:
добавление Sr89

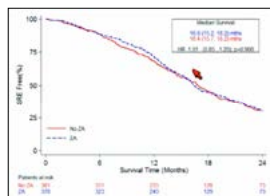


D. James et al. ASCO 2013 LBA5000 (Oral presentation)

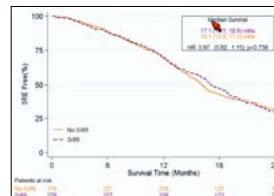
3 фаза клинического исследования (TRAPEZE)

- Общая выживаемость:

Золедроновая кислота



Стронций 89



- Нет увеличения в общей выживаемости

D. James et al. ASCO 2013 LBA5000 (Oral presentation)

Выводы:

- Sr89 увеличивает клинически значимое время до прогрессирования со стороны костных метастазов
 - Является ли увеличение (+1 мес.) клинически значимым?
 - Токсичность последующей химиотерапии,
- Золедроновая кислота не удлиняет клинически значимое время до прогрессирования со стороны метастазов в кости, но
 - уменьшает частоту скелетных событий (перелом, ЛТ на кости, хирургическое вмешательство, компрессия спинного мозга)
- Не влияет на общую выживаемость больных:

*Arzoo D et al. JCO 2012, 30 (S5): abst 149 (ASCO GU 2012)
 **Loriot Y et al. JCO 2012, 30: abst 213 (ASCO GU 2012)
 ***Mezynski J et al. Ann Oncol 2012 [Epub]

Выводы:

- Sr89 увеличивает клинически значимое время до прогрессирования со стороны костных метастазов
 - Является ли увеличение (+1 мес.) клинически значимым?
 - Токсичность последующей химиотерапии,
- Золедроновая кислота не удлиняет клинически значимое время до прогрессирования со стороны метастазов в кости, но
 - уменьшает частоту скелетных событий (перелом, ЛТ на кости, хирургическое вмешательство, компрессия спинного мозга)
- Не влияет на общую выживаемость больных:

*Arzoo D et al. JCO 2012, 30 (S5): abst 149 (ASCO GU 2012)
 **Loriot Y et al. JCO 2012, 30: abst 213 (ASCO GU 2012)
 ***Mezynski J et al. Ann Oncol 2012 [Epub]

Благодарю за внимание!

Тимофеев Илья Валерьевич

Член правления, директор Профессионального Общества Онкологов-Химиотерапевтов RUSSCO, Москва

Совершенствование молекулярно-генетической диагностики злокачественных новообразований с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения в РФ



Совершенствование молекулярно-генетической диагностики злокачественных новообразований с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения в РФ

Профессиональное общество онкологов-химиотерапевтов

WWW.CANCERGENOME.RU

ЦЕЛЬ

повысить эффективность лекарственного лечения

WWW.CANCERGENOME.RU

СУТЬ ПРОГРАММЫ

Предоставить возможность врачам в повседневной практике определить статус мутации

EGFR или **ALK** - при немелкоклеточном раке легкого

KRAS - при колоректальном раке

WWW.CANCERGENOME.RU

ХАРАКТЕРИСТИКИ

- Бесплатно
- Качественно
- Быстро

ЛЮБОЙ

300 врач
4 000 пациент
80 регион

ИНТЕГРАЦИЯ В ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

- обсуждение научной концепции с российскими учеными
- взаимодействие с фармацевтическими компаниями, спонсорами
- взаимодействие с другими профессиональными сообществами

распространение информации о программе, сети лабораторий, участвующих в программе, среди членов общества и других онкологов, вовлечение в программу

оценка результатов; представление в МЗ РФ

ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ

Пациент с метастатическим НМРЛ или колоректальным раком

Врач регистрируется на портале
www.cancergenome.ru

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПОРТАЛ
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Врач получает доступ в систему (логин и пароль) и становится участником программы

ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ

Врач заходит в раздел «Отправить материал на диагностику» (Войти в базу данных) и заполняет сведения (анкету) на своего пациента
занимает не более 3 минут!

С врачом (или его представителем) связывается служба доставки, забирает материал и отправляет его в Центральную лабораторию
Охвачена вся Россия

Лаборатория анализирует материал и размещает результат в системе
Врач получает ответ в течение 7 дней

ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ

Врач может получить информационную поддержку по телефону «горячей линии»:

8-800-100-68-38

звонок бесплатный для всех регионов

ВОЗНАГРАЖДЕНИЕ

Наиболее активные участники программы по итогам первого года работы получили поощрение на Российском онкологическом конгрессе 2012

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В эпоху таргетной терапии Общество онкологов-химиотерапевтов создает программу молекулярно-генетической диагностики, позволяющую повысить эффективность таргетной терапии, принять участие в которой может каждый врач в Российской Федерации

WWW.CANCERGENOME.RU

Трякин Алексей Александрович

Старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н.Блохина, член рабочей группы по разработке Практических рекомендаций RUSSCO, к.м.н., Москва

Опухоли ЖКТ (I): колоректальный рак, рак пищевода



Колоректальный рак.




Трякин А.А.
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

План

Ранний рак (I-III стадии)

- аспирин и мутация PI3K;
- как наблюдать пациентов после операции?

Метастатический рак

- Ca²⁺ и Mg²⁺ не уменьшают нейротоксичность оксалиплатина;
- FOLFOXIRI + бевацизумаб > FOLFIRI + бевацизумаб;
- капецитабин + бевацизумаб > капецитабин у пожилых больных;
- бевацизумаб до прогрессирования (SAKK, CAIRO-3), после прогрессирования (BEBYP, TML);
- мутации RAS: новые данные по панитумумабу (PRIME);
- бевацизумаб vs. анти-EGFR антитела в I и II линиях;

Резектабельные метастазы в печень

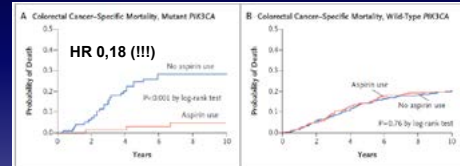
- цетуксимаб + FOLFOX < FOLFOX.

Аспирин снижает риск смерти при PI3KCA мутации?

- Nurses' Health Study (n=121,700), 1976
- Health Professionals Follow-up Study (n=51,500), 1986

н=1097 РТК, 93% I-III стадии

мутация PI3KCA – 17%



Xiaoyun Liao, N Engl J Med 2012; 367:17

ASCO 2013: анализ 1019 больных РТК: не выявлено четкой связи между приемом аспирина и выживаемостью.

Ben Tran, ASCO 2013, abst. 3598

Как необходимо наблюдать больных с ранними стадиями?

- n=1202, 39 клиник в Великобритании;

	Минимальная КТ	Интенсивная КТ
с РЭА	Group 1 - Minimal Symptomatic follow up in primary care plus single CT 12-18 months	Group 3 - CT Intensive imaging with CT CAP 6 monthly for 2 years and annually for another 3 years
без РЭА	Group 2 - CEA 3 monthly blood CEA for 2 years, then 6 monthly in years 3-5 plus single CT at 12-18 months	Group 4 - CEA and CT CEA measurement as for group 2 plus CT measurement as for group 3

D.Mant, ASCO 2013, abst. #3500

Как необходимо наблюдать больных с ранними стадиями?

- n=1202, 39 клиник в Великобритании;

	Только РЭА (n=300)	Только КТ (n=299)	РЭА+КТ (n=302)	Минимальный (n=301)
Резекция метастазов в печень/легкие (%)	20 (6.7%)	24 (8.0%)	20 (6.6%)	7 (2.3%)
Отношение рисков	2.70	3.45	2.95	1
95% ДИ	(1.07-6.82)	(1.40-8.46)	(1.17-7.42)	
p	0.035	0.007	0.021	

R0-резекции рецидивов: частая КТ = РЭА = РЭА+КТ > min наблюдение;
- не было достоверных различий в OS – малое число больных;
- выигрыш не зависел от стадии заболевания.

D.Mant, ASCO 2013, abst. #3500

План

Ранний рак (I-III стадии)

- аспирин и мутация PI3K;
- как наблюдать пациентов после операции?

Метастатический рак

- Ca²⁺ и Mg²⁺ не уменьшают нейротоксичность оксалиплатина;
- FOLFOXIRI + бевацизумаб > FOLFIRI + бевацизумаб;
- мутации RAS: новые данные по панитумумабу (PRIME);
- бевацизумаб до прогрессирования (SAKK, CAIRO-3), после прогрессирования (BEBYP, TML);
- бевацизумаб vs. анти-EGFR антитела в I и II линиях;

Резектабельные метастазы в печень

- цетуксимаб + FOLFOX < FOLFOX.

Профилактика нейротоксичности солями Ca⁺² и Mg⁺²: исследование N08CB.

- N=353, адьювантная ХТ FOLFOX, плацебо-контролируемое

без профилактики
до оксалиплатина
до и после оксалиплатина

1 гр. MgSO4 и 1 гр. Са+2 глюконата перед и после оксалиплатина

Соли Са⁺² и Mg⁺² не влияют на частоту и выраженность острой и хронической нейропатии

Charles L. Loprinzi, ASCO 2013, abstr.#3501

План

Ранний рак (I-III стадии)

- аспирин и мутация Р13К;
- как наблюдать пациентов после операции?

Метастатический рак

- Са⁺² и Mg⁺² не уменьшают нейротоксичность оксалиплатина;
- FOLFOXIRI + бевацизумаб > FOLFIRI + бевацизумаб;
- **капецитабин + бевацизумаб > капецитабин у пожилых больных;**
- бевацизумаб до прогрессирования (SAKK, CAIRO-3), после прогрессирования (BEBYP, TML);
- мутации RAS: новые данные по панитумумабу (PRIME);
- бевацизумаб vs. анти-EGFR антитела в I и II линиях;

Резектабельные метастазы в печень

- цетуксимаб + FOLFOX < FOLFOX.

Больше – лучше? FOLFOXIRI vs. FOLFIRI

n=508		RR	R0	PFS	OS
FOLFIRI + бевацизумаб		53%	12%	9,7 мес.	25,8 мес.
FOLFOXIRI + бевацизумаб		64%	15%	12,1 мес.	31,0 мес.

3-4 ст.: диарея 11%→19%, ФН 6%→9%, SAE 19%→20%

Преимущество комбинации FOLFOXIRI над FOLFIRI не за счет повышения частоты R0-резекций метастазов в печень.
Новый стандарт первой линии???

Falcone, et al. ASCO 2013, abst. #3505

I линия: монотерапия, дуплеты, триплеты?

Монотерапия фторпиримидинами = дуплетам (продолжительность жизни)

- Исследования FOCUS, CAIRO. Seymour M, Lancet, 2007; Koopman M, Lancet 2007;

Но лишь ~ 50-60% больных РТК получают вторую линию ХТ

Монотерапия 5-FU подходит пациентам с незначительной распространенностью процесса

КАПЕЦИТАБИН ± БЕВАЦИЗУМАБ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ: ИССЛЕДОВАНИЕ AVEX

n=280, старше 70 лет

	RR	PFS	OS
Капецитабин	10%	5,1 мес.	16,8 мес.
Капецитабин + бевацизумаб	19,3%	9,1 мес.	20,7мес.

p=0.04, p=0.001, p=0.18

Токсичность ≥3 ст. возросла с 44 до 59%, но была приемлемой

Новый стандарт лечения пожилых пациентов?

D. Cunningham, ASCO GI 2013, #337

План

Ранний рак (I-III стадии)

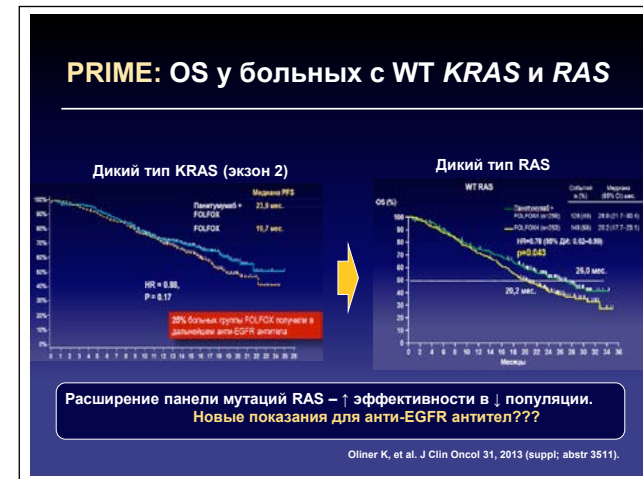
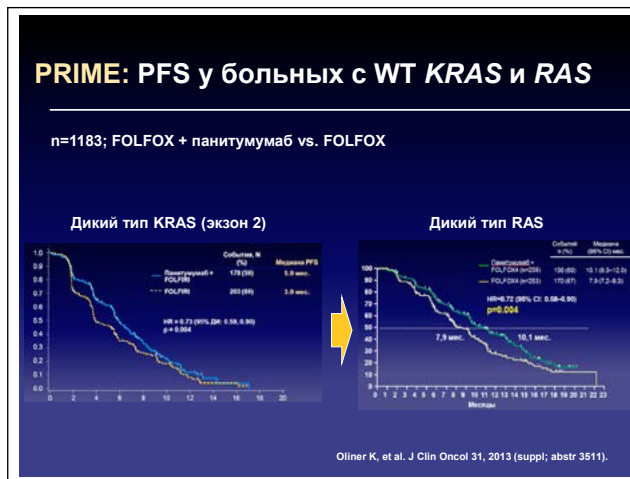
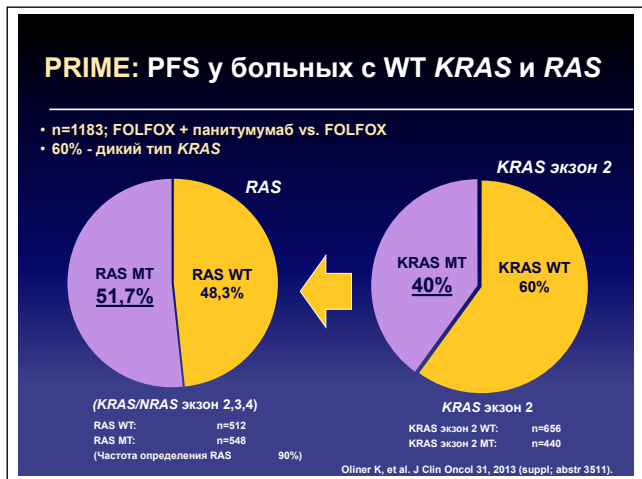
- аспирин и мутация Р13К;
- как наблюдать пациентов после операции?

Метастатический рак

- Са⁺² и Mg⁺² не уменьшают нейротоксичность оксалиплатина;
- FOLFOXIRI + бевацизумаб > FOLFIRI + бевацизумаб;
- капецитабин + бевацизумаб > капецитабин у пожилых больных;
- мутации RAS: новые данные по панитумумабу (PRIME);
- бевацизумаб до прогрессирования (SAKK, CAIRO-3), после прогрессирования (BEBYP, TML);
- бевацизумаб vs. анти-EGFR антитела в I и II линиях;

Резектабельные метастазы в печень

- цетуксимаб + FOLFOX < FOLFOX.



План

Ранний рак (I-III стадии)

- аспирин и мутация R13K;
- как наблюдать пациентов после операции?

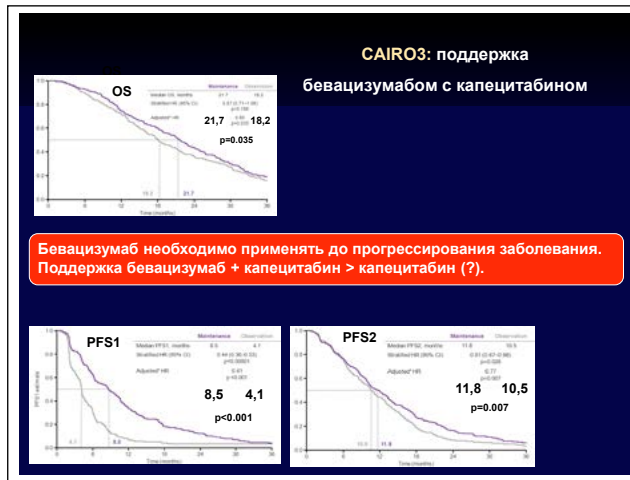
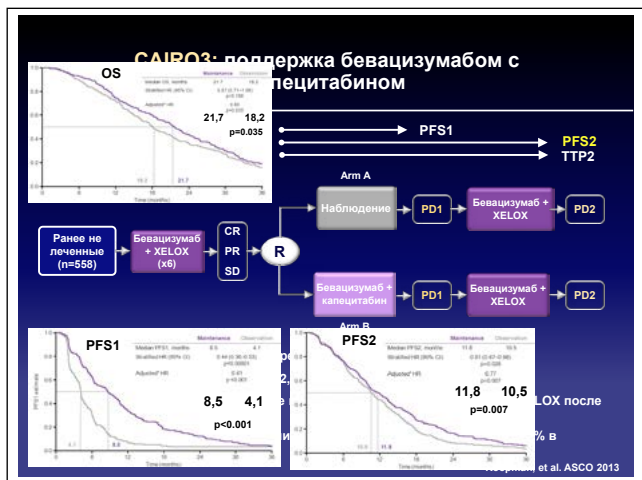
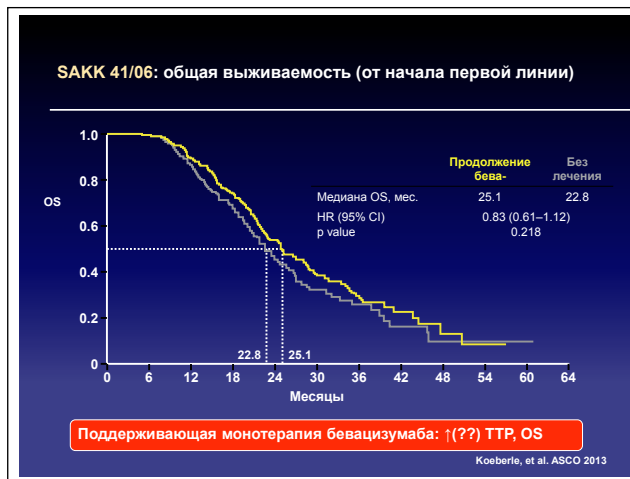
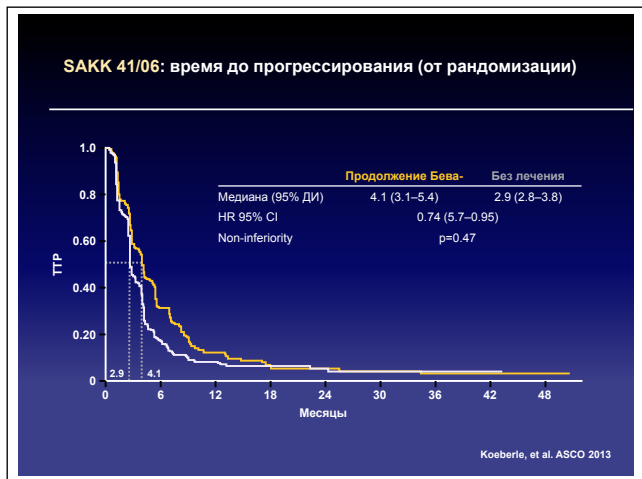
Метастатический рак

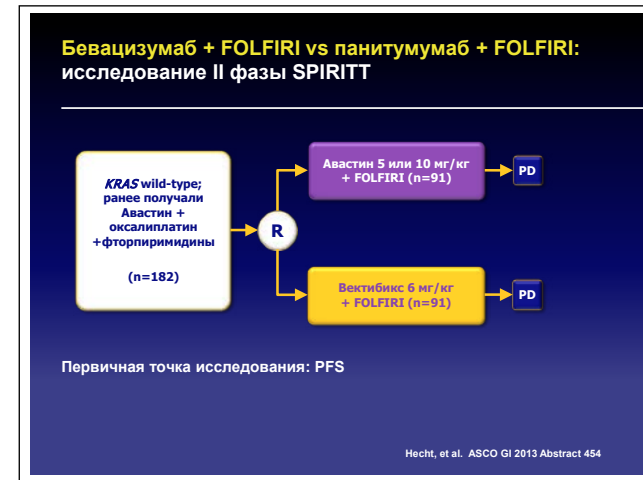
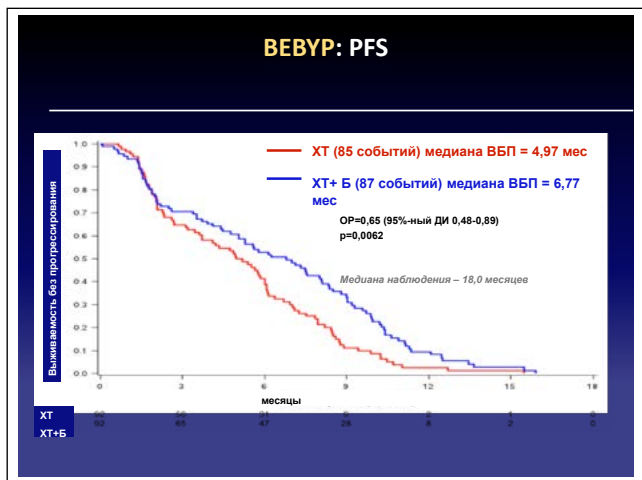
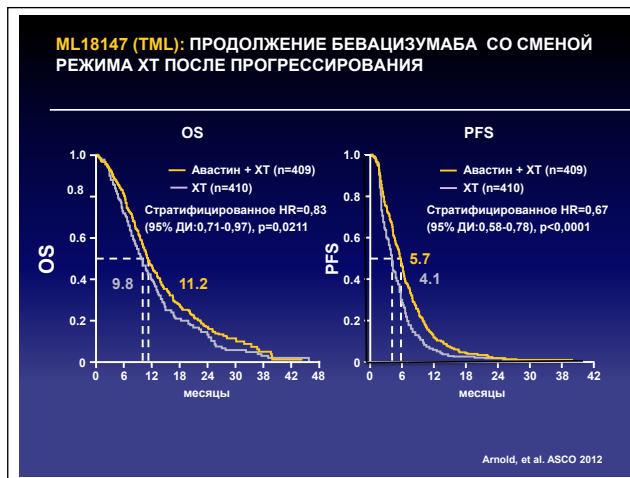
- Ca¹² и Mg¹² не уменьшают нейротоксичность оксалиплатина;
- FOLFOXIRI + бевацизумаб > FOLFIRI + бевацизумаб;
- капецитабин + бевацизумаб > капецитабин у пожилых больных;
- мутации RAS: новые данные по панитумумабу (PRIME);
- бевацизумаб до прогрессирования (SAKK, CAIRO-3), после прогрессирования (BEVYP, TML);
- бевацизумаб vs. анти-EGFR антитела в I и II линиях;

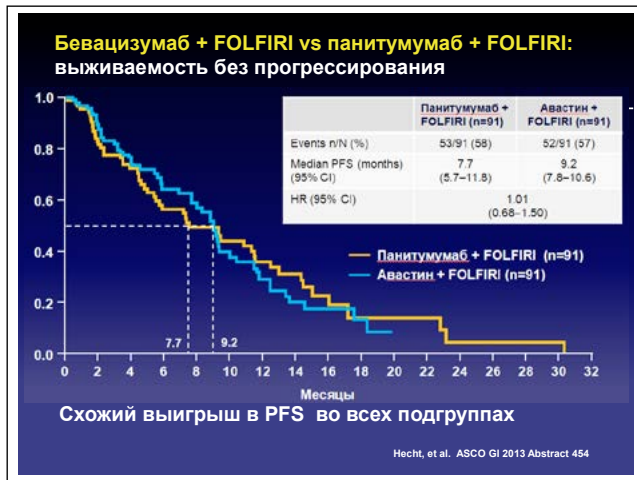
Резектабельные метастазы в печень

- цетуксимаб + FOLFOX < FOLFOX.









План

Ранний рак (I-III стадии)

- аспирин и мутация PI3K;
- как наблюдать пациентов после операции?

Метастатический рак

- Ca²⁺ и Mg²⁺ не уменьшают нейротоксичность оксалиплатина;
- FOLFOXIRI + бевацизумаб > FOLFIRI + бевацизумаб;
- капецитабин + бевацизумаб > капецитабин у пожилых больных;
- мутации RAS: новые данные по панитумумабу (PRIME);
- бевацизумаб до прогрессирования (SAKK, CAIRO-3), после прогрессирования (BEBYP, TML);
- бевацизумаб vs. анти-EGFR антитела в I линии;

Резектабельные метастазы в печень

- цетуксимаб + FOLFOX < FOLFOX.

FIRE-3: FOLFIRI+бевацизумаб vs. FOLFIRI+цетуксимаб

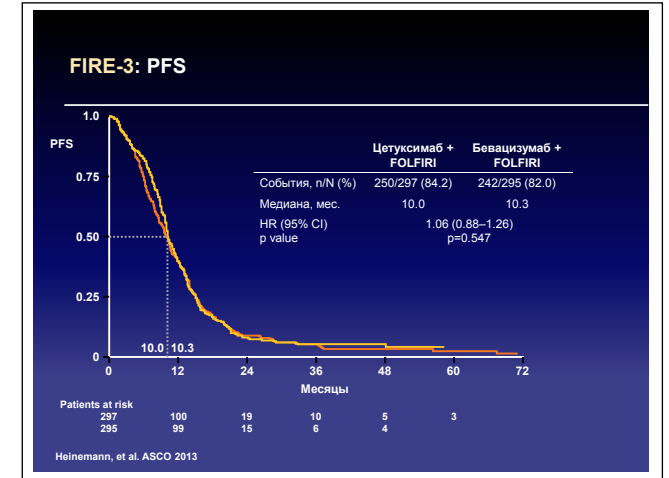
- III фаза
- Основная задача: частота объективного ответа
- Вторичные задачи: PFS, OS, время до развития неудачи на первую линию терапии, "глубина ответа" (% уменьшения опухоли), частота R0 резекций метастазов, переносимость

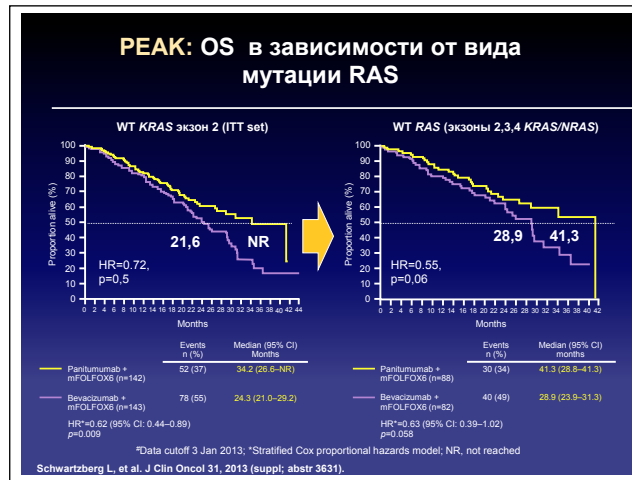
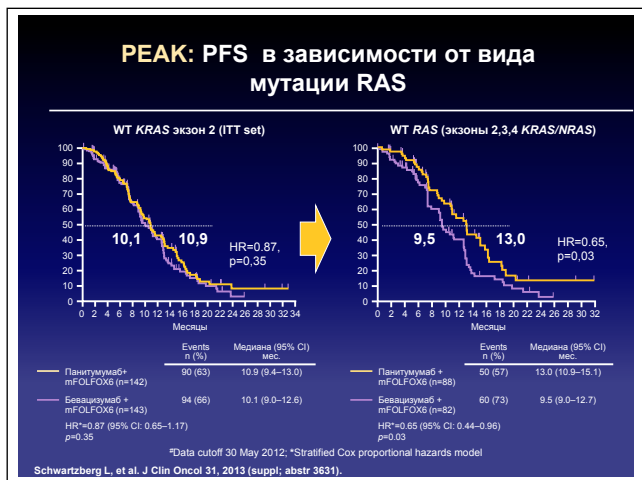
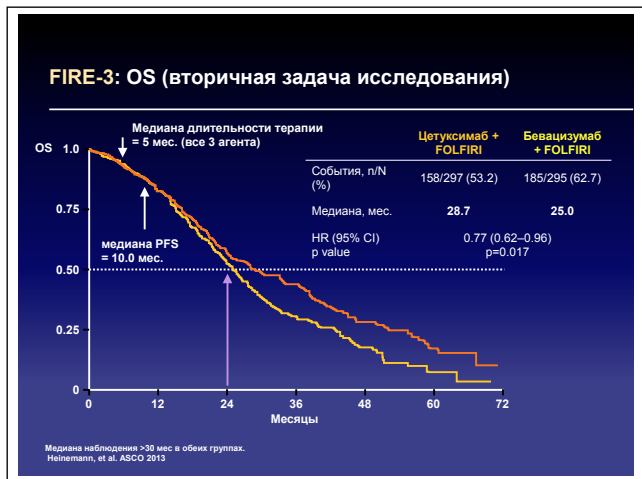
Heinemann, et al. ASCO 2013

FIRE-3: схожая частота объективного ответа

	Цетуксимаб + FOLFIRI (n=297)	Бевацизумаб + FOLFIRI (n=295)
ITT популяция (n=592)		
ORR (95% CI), %	62.0 (56.2-67.5)	58.0 (52.1-63.7)
Odds ratio	1.18 (0.85-1.64)	
p value*	0.183	
CR	4.4	1.4
PR	57.6	56.6
SD	17.5	28.8
PD	7.1	5.4
Не оценены	13.1	7.8

*ITT population; investigator-reported; *Fisher's exact test (one-sided)
Heinemann, et al. ASCO 2013





План

Ранний рак (I-III стадии)

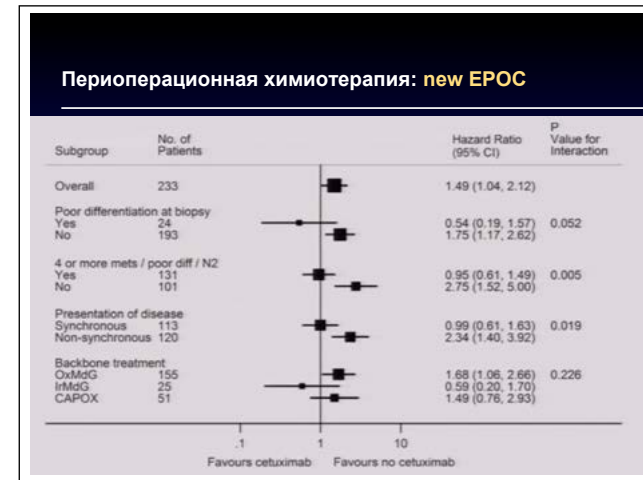
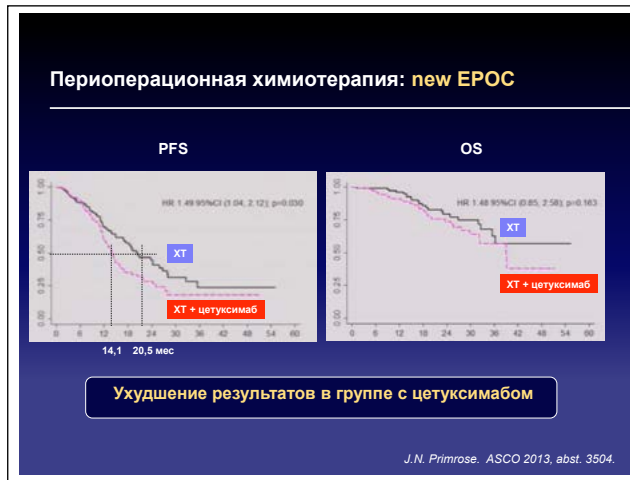
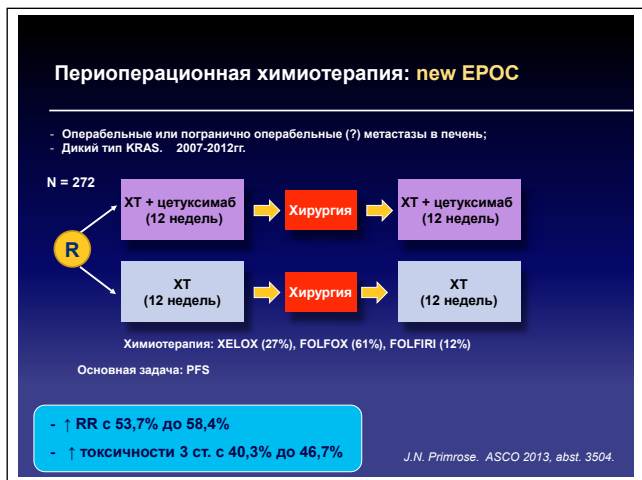
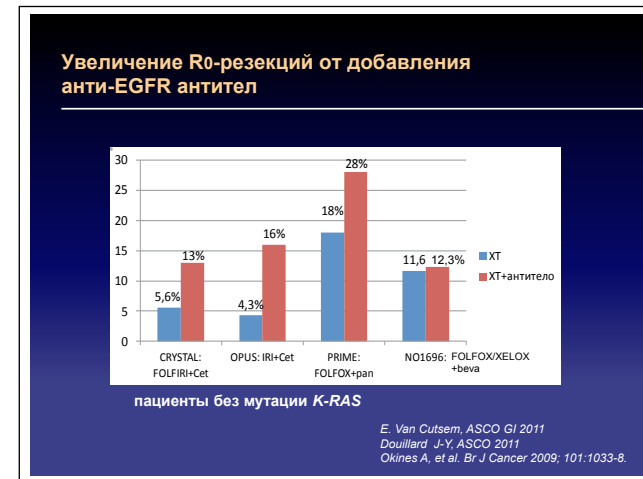
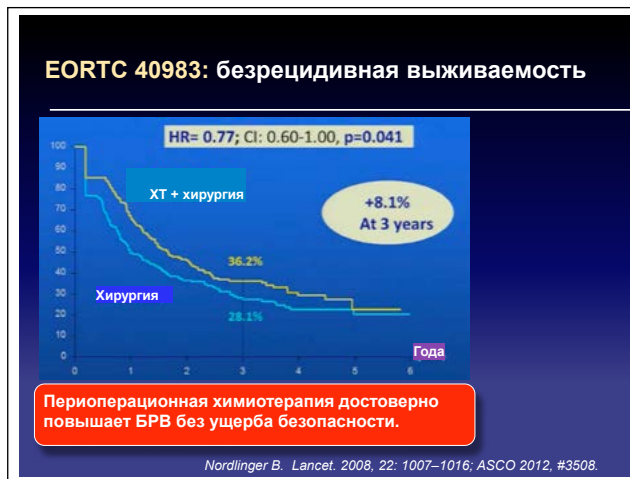
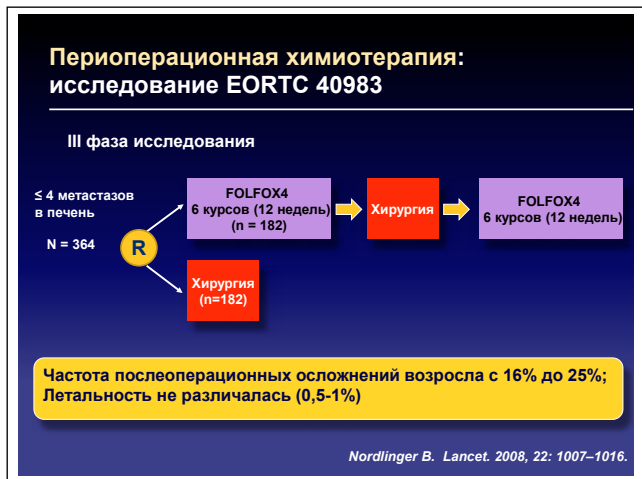
- аспирин и мутация PI3K;
- как наблюдать пациентов после операции?

Метастатический рак

- Ca²⁺ и Mg²⁺ не уменьшают нейротоксичность оксалиплатина;
- FOLFOXIRI + бевацизумаб > FOLFIRI + бевацизумаб;
- мутации RAS: новые данные по панитумумабу (PRIME);
- бевацизумаб до прогрессирования (SAKK, CAIRO-3), после прогрессирования (BEBYP, TML);
- бевацизумаб vs. анти-EGFR антитела в I и II линиях;

Резектабельные метастазы в печень

- цетуксимаб + FOLFOX < FOLFOX.



Консенсус ESMO по лечению больных колоректальным раком. Персонализированный подход. 2012 год.

Группы пациентов:

Группа 0 Метастазы в печень, легкие. Полная уверенность в выполнении R0 резекции даже без предоперационной ХТ

Группа 1 Метастазы в печень, легкие. Выполнение R0/1 резекции возможно в случае эффекта от предоперационной ХТ

Группа 2 Пациенты с обширным опухолевым распространением и(или) выраженными опухолевыми симптомами, требующие паллиативной интенсивной терапии для достижения быстрого объективного эффекта.

Группа 3 Пациенты, без значимых опухолевых симптомов, для которых достижение объективного эффекта не является целью. Паллиативная терапия с минимальной токсичностью для предотвращения прогрессирования заболевания

Schmoll H-J, et al. Ann Oncol 2012;23:2479-2516

Консенсус ESMO по лечению больных колоректальным раком. Персонализированный подход. 2012 год.

Группы пациентов:

Группа 0 Метастазы в печень, легкие. Полная уверенность в выполнении R0 резекции даже без предоперационной ХТ

↓

- резекция печени → 6 месяцев ХТ XELOX или FOLFOX, или
- 6 курсов FOLFOX → резекция печени → 6 курсов FOLFOX

Консенсус ESMO по лечению больных колоректальным раком. Персонализированный подход. 2012 год.

Группы пациентов:

Группа 0 Метастазы в печень, легкие. Полная уверенность в выполнении R0 резекции даже без предоперационной ХТ

Группа 1 Метастазы в печень, легкие. Выполнение R0/1 резекции возможно в случае эффекта от предоперационной ХТ

↓

- FOLFOX/ FOLFIRI/ FOLFOXIRI + анти-EGFR антитела (дикий тип KRAS)
- FOLFOX/ FOLFIRI/ FOLFOXIRI + бевацизумаб (мутантный тип KRAS)

Консенсус ESMO по лечению больных колоректальным раком. Персонализированный подход. 2012 год.

Группы пациентов:

Группа 0 Метастазы в печень, легкие. Полная уверенность в выполнении R0 резекции даже без предоперационной ХТ

Группа 1 Метастазы в печень, легкие. Выполнение R0/1 резекции возможно в случае эффекта от предоперационной ХТ

Группа 2 Пациенты с обширным опухолевым распространением и(или) выраженными опухолевыми симптомами, требующие паллиативной интенсивной терапии для достижения быстрого объективного эффекта.

↓

- FOLFOX/ FOLFIRI/ FOLFOXIRI ± анти-EGFR антитела (дикий тип KRAS)
- FOLFOX/ FOLFIRI/ FOLFOXIRI ± бевацизумаб (дикий и мутантный тип KRAS)

Консенсус ESMO по лечению больных колоректальным раком. Персонализированный подход. 2012 год.

Группы пациентов:

- фторпиримидины ± бевацизумаб
- FOLFOX/ XELOX/ FOLFIRI ± бевацизумаб

↑

Группа 3 Пациенты, без значимых опухолевых симптомов, для которых достижение объективного эффекта не является целью. Паллиативная терапия с минимальной токсичностью для предотвращения прогрессирования заболевания

Schmoll H-J, et al. Ann Oncol 2012;23:2479-2516

Гладков Олег Александрович

Заведующий отделением химиотерапии ЧОКОД,
член Правления RUSSCO, д.м.н., Челябинск

Опухоли ЖКТ (II):

**рак желудка, поджелудочной железы,
рак печени**



**Опухоли ЖКТ (II)
рак желудка,
поджелудочной железы,
рак печени**

III фаза, рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование сравнения гефитиниба vs. плацебо у больных метастатическим раком пищевода с прогрессией после химиотерапии

Пациенты с метастатической адено- или плоскоклеточной карциномой пищевода I/II типа, имеющие измеримые очаги, ECOG 0-2, с прогрессией после 1 или 2 линий химиотерапии

1:1
n=450

гефитиниб 250 мг ежедневно

Плацебо ежедневно

Первичная цель - ОВ

Ferry, et al. ESMO 2012. Abstract LBA20_PR

III фаза, рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование сравнения гефитиниба vs. плацебо у больных метастатическим раком пищевода с прогрессией после химиотерапии

	Медиана БПВ, дней	Медиана ОВ, мес	ПО+ЧО+СП, %
Гефитиниб	49	3,73	26
Плацебо	35	3,6	16
P	0,017	0,285	0,014

- Первичная цель исследования достигнута не была, тем не менее гефитиниб показал тренд по улучшению ОВ у этой категории пациентов

Ferry, et al. ESMO 2012. Abstract LBA20_PR

III фаза, рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование сравнения гефитиниба vs. плацебо у больных метастатическим раком пищевода с прогрессией после химиотерапии

	ECOG = 0	ECOG = 1	ECOG = 2
БПВ, мес	1,8	1,4	1,0
ОВ, мес	6,0	3,9	2,0

- Достигнуто уменьшение дисфагии у пациентов с гефитинибом, p = 0,004

- Гефитиниб может рассматриваться в качестве стандарта в качестве 2 и 3 линии химиотерапии у пациентов метастатическим раком пищевода

Ferry, et al. ESMO 2012. Abstract LBA20_PR

Резектабельный рак желудка

III фаза исследование SAMIT: адъювантная терапия паклитакселом с последующим использованием пероральных фторпиримидинов в лечении пациентов местнораспространённым раком желудка: дизайн

n=1433

Рак желудка: cT3-4cN0-2 M0 ECOG 0-1 R0-1 резекция

Стратификация: Опухоль < 8 см/з cN-/N+ клиника

A: UFT монотерапия
UFT 267 мг/м²/день, в течение 4 нед. 4-нед цикл x 12

B: S-1 монотерапия
S-1 80 мг/м²/день, в течении 2 нед. 3-нед цикла x 16

C: Последовательно PTX → UFT монотерапия
Паклитаксел 1,8 день 3-нед. цикла x 1
1,8,15 дни 4-нед цикла x 2

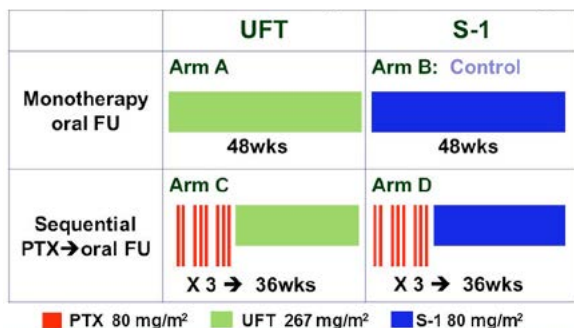
UFT 267 мг/м²/день, в течение 4 нед. 4-нед цикла x 9

D: Последовательно PTX → S-1 монотерапия
Паклитаксел 1,8 день 3-нед. цикла x 1
1,8,15 дни 4-нед цикла x 2

S-1 80 мг/м²/день, в течении 2 нед. 3-нед цикла x 16

Yoshida K, et al. ASCO 2013. Abstract LBA4002

III фаза исследование SAMIT: адъювантная терапия паклитакселом с последующим использованием пероральных фторпиримидинов в лечении пациентов местнораспространённым раком желудка: схема



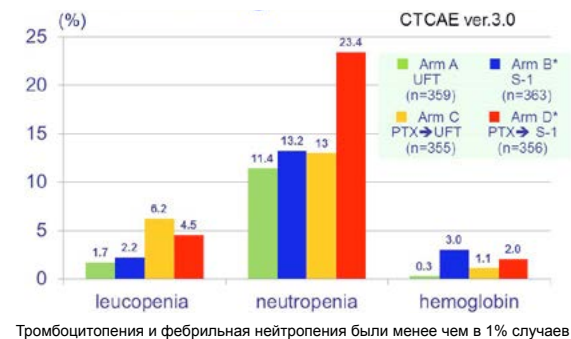
Yoshida K, et al. ASCO 2013. Abstract LBA4002

III фаза исследование SAMIT: характеристика пациентов

	A (n=359)	B (n=364)	C (n=355)	D (n=355)
Возраст (средн., лет)	64,6	63,5	64,5	64,0
Пол				
жен	30,4%	33,0%	33,5%	29,6%
муж	69,6%	67,0%	66,5%	70,4%
Размер опухоли				
< 8 см	68,5%	67,9%	67,9%	67,6%
≥ 8 см	31,5%	32,1%	32,1%	32,4%
Лимфатические узлы				
N (-)	15,0%	15,1%	14,9%	15,2%
N (+)	85,0%	84,9%	85,1%	84,8%

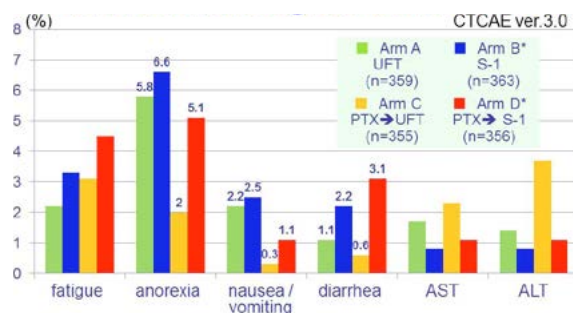
Yoshida K, et al. ASCO 2013. Abstract LBA4002

III фаза исследование SAMIT: гематологические НЯ, Grade 3/4



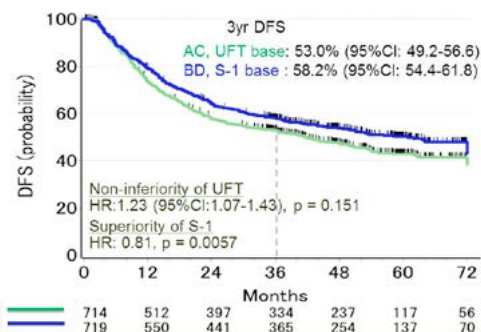
Yoshida K, et al. ASCO 2013. Abstract LBA4002

III фаза исследование SAMIT: негематологические НЯ, Grade 3/4



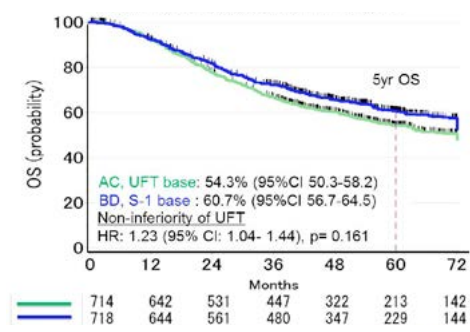
Yoshida K, et al. ASCO 2013. Abstract LBA4002

III фаза исследование SAMIT: ВБП UFT vs. S-1

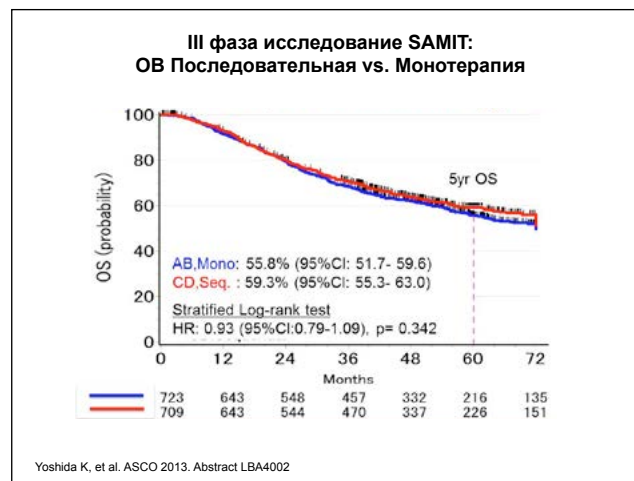
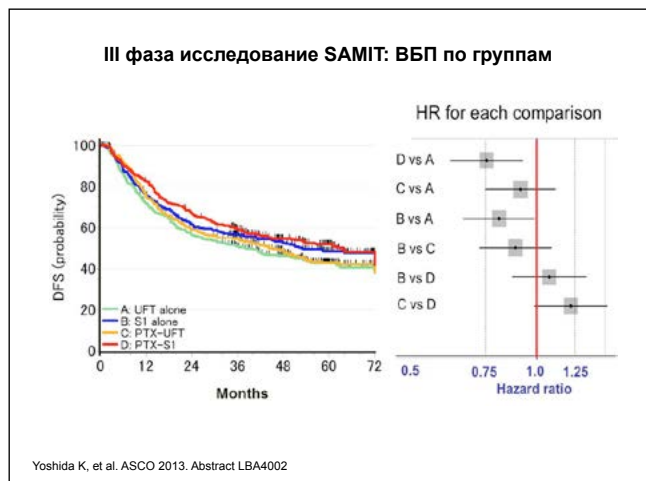


Yoshida K, et al. ASCO 2013. Abstract LBA4002

III фаза исследование SAMIT: ОБ UFT vs. S-1



Yoshida K, et al. ASCO 2013. Abstract LBA4002

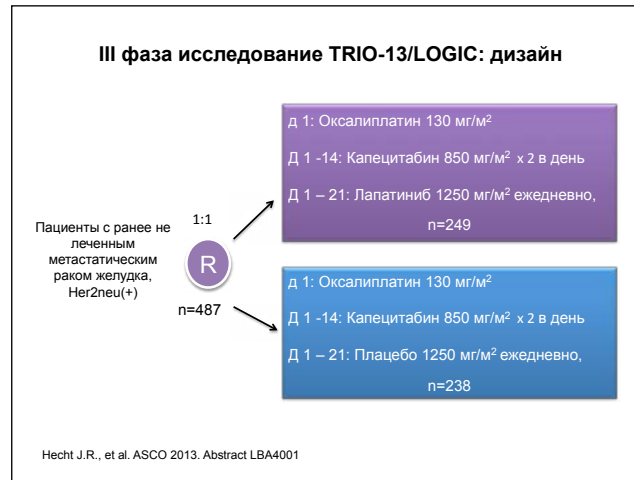


Выводы

- Последовательное применение паклитаксела с пероральными фторпиримидинами незначимо уменьшает количество рецидивов. Отмечен тренд к улучшению ВБП
- S-1 статистически значимо более эффективен чем UFT
- Последовательное использование РТХ/S-1 является безопасным и эффективным лечением для местнораспространённого рака желудка в адьювантном режиме

Yoshida K, et al. ASCO 2013. Abstract LBA4002

Метастатический рак желудка

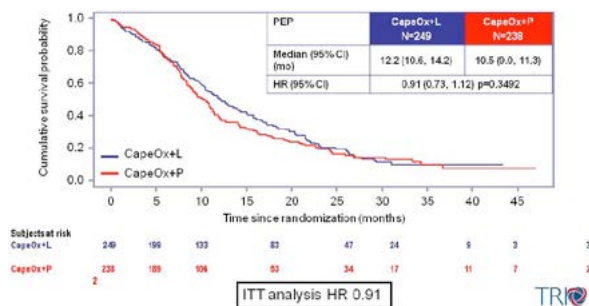


III фаза исследование TRIO-13/LOGIC:
Характеристика пациентов

		CapeOx+Larapatinib n=249	CapeOx+плацебо n=238
Пол	м:ж	189 (76%) : 60 (24%)	176 (74%) : 62(26%)
ECOG	0	79 (32%)	63(26%)
	1	149(60%)	153(64%)
	2	21 (8%)	22(9%)
Локализация опухоли	Пищевод	12(5%)	8(3%)
	П/Ж соединение	23(9%)	20(8%)
	Желудок	214(86%)	210(88%)
	Другая	15(6%)	17(7%)
Интактный пилорус	193(78%)	180(76%)	
Регион	Северная Америка	8(3%)	9(4%)
	Азия	100(40%)	93(39%)
	Остальные страны	141(57%)	136(57%)

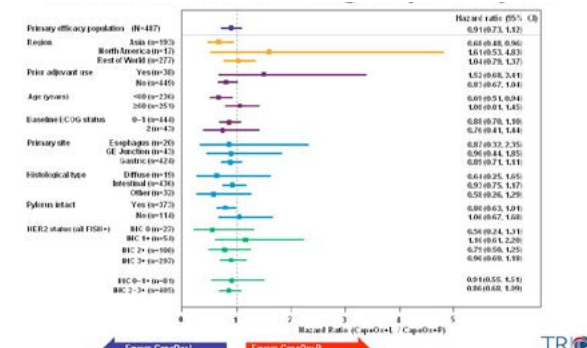
Hecht J.R., et al. ASCO 2013. Abstract LBA4001

III фаза исследование TRIO-13/LOGIC:
ОБ (первичная цель)



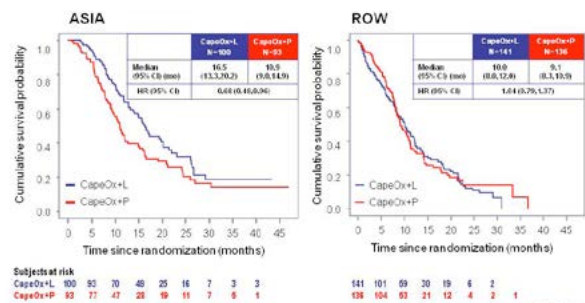
Hecht J.R., et al. ASCO 2013. Abstract LBA4001

III фаза исследование TRIO-13/LOGIC:
ОБ, подгрупповой анализ



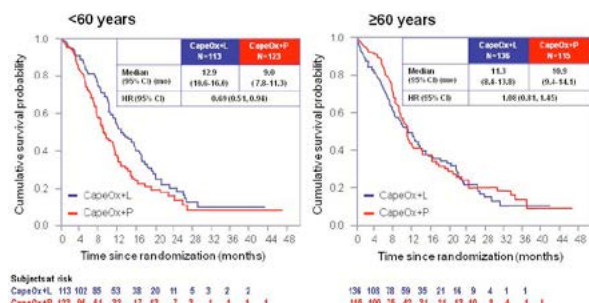
Hecht J.R., et al. ASCO 2013. Abstract LBA4001

III фаза исследование TRIO-13/LOGIC:
ОБ по регионам



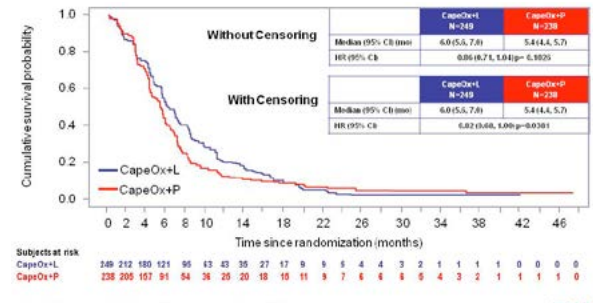
Hecht J.R., et al. ASCO 2013. Abstract LBA4001

III фаза исследование TRIO-13/LOGIC:
ОБ по возрасту



Hecht J.R., et al. ASCO 2013. Abstract LBA4001

III фаза исследование TRIO-13/LOGIC: ВП



Note: The curve displayed represents data without censoring

Hecht J.R., et al. ASCO 2013. Abstract LBA4001

**III фаза исследования TRIO-13/LOGIC:
ответ опухоли на лечение**

	СареОх+Lapatinib n=249	СареОх+плацебо n=238
Полный ответ	6 (2%)	5 (2%)
Частичный ответ	126 (51%)	90 (38%)
Стабилизация	70 (28%)	94 (39%)
Прогрессирование	20 (8%)	22 (9%)
Не оценено	27 (11%)	27 (11%)
Общий ответ	53%	40%
Медиана продолжительности ответа (мес.)	7,3	5,6
Общий ответ по регионам		
Северная Америка	63%	56%
Азия	65%	39%
Другие регионы	44%	40%

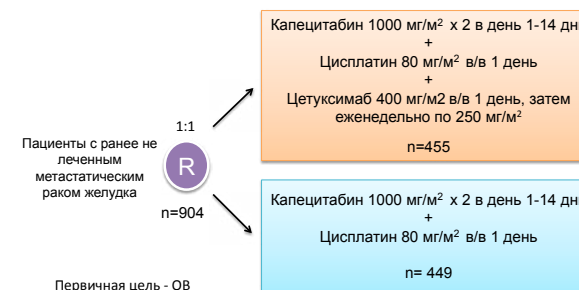
Hecht J.R., et al. ASCO 2013. Abstract LBA4001

III фаза исследование TRIO-13/LOGIC: выводы

- Первичная цель улучшения общей выживаемости не была достигнута
- Вторичные цели: ВБП, частота ОО и его продолжительность были улучшены в группе с добавлением лапатиниба
- Общая выживаемость была лучше у Азиатских пациентов и в возрасте до 60 лет
- Токсичность была выше в группе с добавлением лапатиниба за счёт диареи и кожной токсичности
- Не отмечено корреляции между Her 2 neu ИНС и общей выживаемостью

Hecht J.R., et al. ASCO 2013. Abstract LBA4001

**III фаза рандомизированного исследования EXPAND
сравнения цетуксимаба + XP vs. XP у больных
метастатическим раком желудка**



Lordick F et al., ESMO 2012. Abstract LBA3

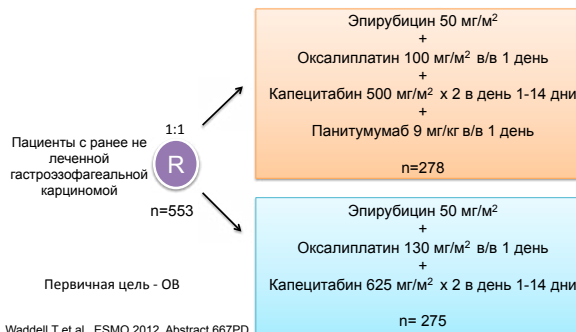
**III фаза рандомизированного исследования EXPAND
сравнения цетуксимаба + XP vs. XP у больных
метастатическим раком желудка**

	Медиана БПВ, дней	Медиана ОВ, мес	ПО+ЧО+СП, %
Цетуксимаб + XP	5,6	10,7	29
XP	4,4	9,4	30
P	0,31	0,95	-

- Добавление цетуксимаба к капецитабину с цисплатином в первой линии лечения метастатического рака желудка не увеличивает выживаемость больных

Lordick F et al., ESMO 2012. Abstract LBA3

**III фаза рандомизированного исследования REAL-3
сравнения панитумумаба + EOC vs. EOC у больных
метастатической гастроэзофагеальной
аденокарциномой (обновлённые данные)**



Waddell T et al., ESMO 2012. Abstract 667PD

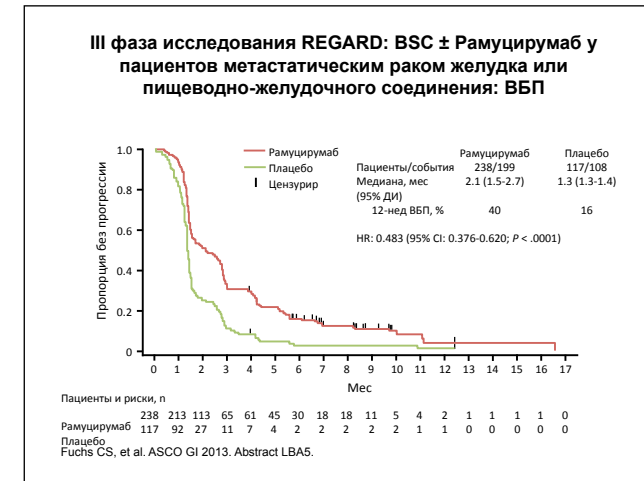
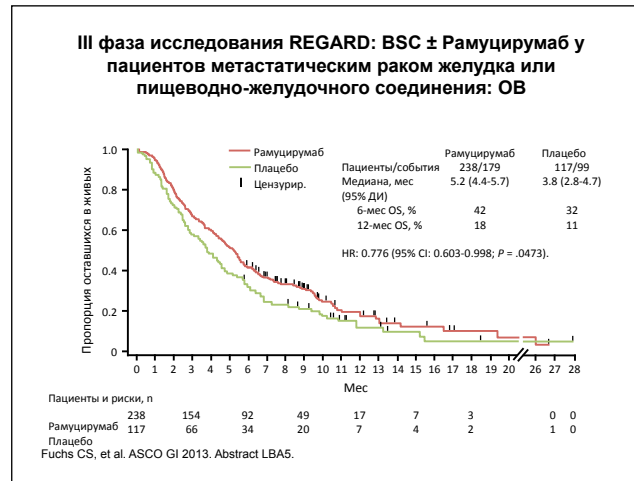
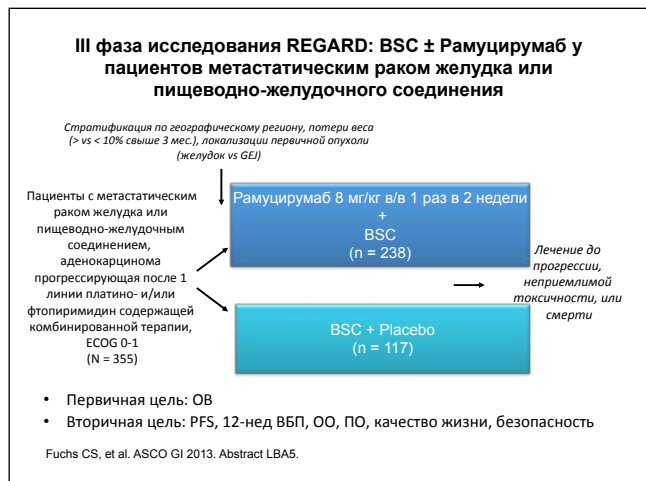
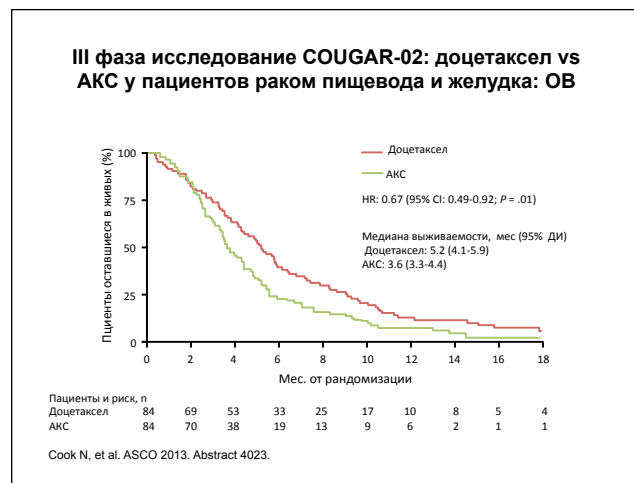
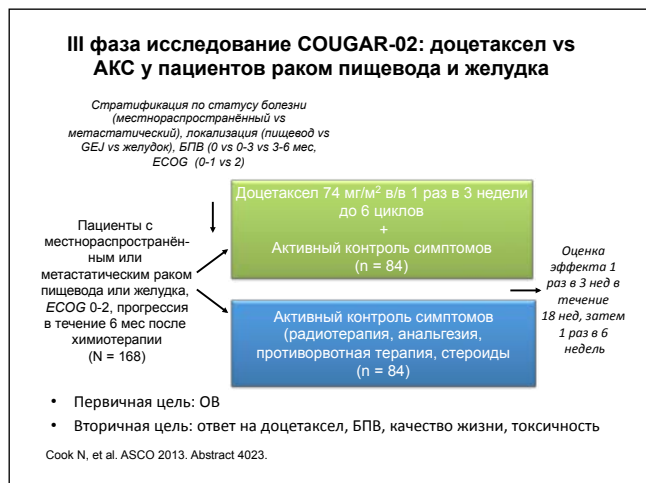
**III фаза рандомизированного исследования REAL-3
сравнения панитумумаба + EOC vs. EOC у больных
метастатической гастроэзофагеальной
аденокарциномой (обновлённые данные)**

	Медиана БПВ, дней	Медиана ОВ, мес	ПО+ЧО+СП, %
Панитумумаб + EOC	6,0	8,8	46
EOC	7,4	11,3	42
P	0,013	0,068	0,46

- В группе панитумумаб+EOC медиана общей выживаемости была достоверно лучше 10.2 vs 4.3 months (p < 0.001), у пациентов с G1-3 сыпью (77%, n = 209) в процессе лечения в сравнении с отсутствием сыпи (23%, n = 63)

- Мультивариантный анализ продемонстрировал негативную прогностическую роль KRAS мутации (HR 2.1: 95% CI 1.10-4.05, p = 0.025) and PIK3CA мутации (HR 3.2: 95% CI 1.01-10.40, p = 0.048).

Waddell T et al., ESMO 2012. Abstract 667PD



III фаза исследования REGARD: BSC ± Рамуцирумаб у пациентов метастатическим раком желудка или пищеводно-желудочного соединения: НЯ

	Рамуцирумаб (n = 236)		Плацебо (n = 115)	
	Любая степень	Степень ≥ 3	Любая степень	Степень ≥ 3
Нежелательные явления, %				
Слабость*	35.6	6.4	40.0	9.6
Абдоминальные боли*	28.8	5.9	27.8	2.6
Снижение аппетита	24.2	3.4	22.6	3.5
Рвота	19.9	2.5	25.2	4.3
Гипертензия†	16.1	7.6	7.8	2.6
Запоры	15.3	0.4	22.6	2.6
Анемия*	14.8	6.4	14.8	7.8
Дисфагия	10.6	2.1	10.4	4.3
Асциты	9.7	4.2	9.6	4.3
Диспное	9.3	1.7	13.0	6.1
Боли в спине	7.6	1.3	9.6	2.6

*Консолидированные термины: слабость включает астению; абдоминальные боли включают боли в верхних отделах; гипертензия включает подъем артериального давления; анемия включает уменьшение гематокрита эритроцитов.
†Среди рамуцирумабом-леченных пациентов не наблюдалось 4 ст. гипертензии.

Fuchs CS, et al. ASCO GI 2013. Abstract LBA5.

Резектабельный рак
поджелудочной железы

III фаза исследования JASPAC-01: адъювантная терапия гемцитабином vs S-1 у пациентов после резекции поджелудочной железы

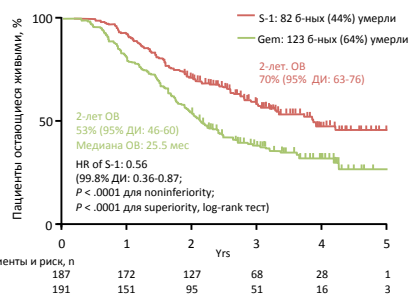
Стратификация по клиникам, резидуальному опухолевому статусу (R0 vs R1), статусу л/узлов (N0 vs N1)



- Первичная цель: ОВ
- Вторичная цель: ВВП, безопасность, качество жизни

Uesaka K, et al. ASCO GI 2013. Abstract 145.

III фаза исследования JASPAC-01: адъювантная терапия гемцитабином vs S-1 у пациентов после резекции поджелудочной железы: ОВ



Uesaka K, et al. ASCO GI 2013. Abstract 145.

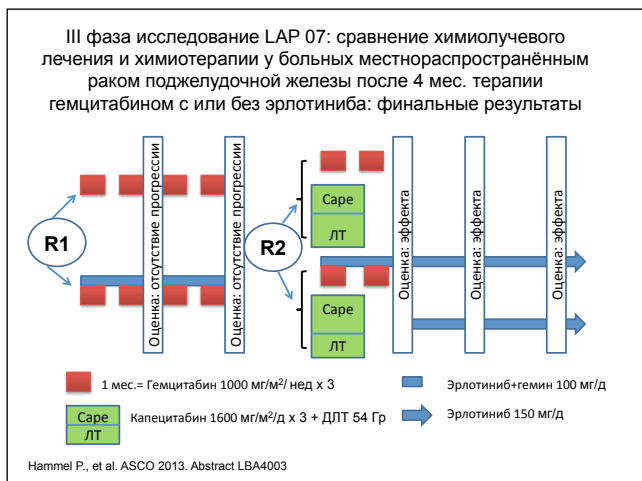
III фаза исследования JASPAC-01: адъювантная терапия гемцитабином vs S-1 у пациентов после резекции поджелудочной железы: НЯ

Лабораторные данные, %	Gem (n = 191)		S-1 (n = 187)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Лейкоциты	32	7	4	5
Гемоглобин	9	8	9	5
Тромбоциты	2	7	0	4
Билирубин	0	0.5	1	0
АСТ	5	0	1	0
АЛТ	4	0	0.5	0
Креатинин	0	0.5	0.5	0

Симптом, %	Gem (n = 191)		S-1 (n = 187)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Стоматит	0	0	3	0
Анорексия	5	0.5	8	0
Тошнота	2	1	4	0
Рвота	0.5	0.5	2	0
Диарея	0	0	4	0.5
Слабость	5	0	5	0.5
Лихорадка	0.5	0	3	0
Фебрильная нейтропения	2	0	0.5	0

Uesaka K, et al. ASCO GI 2013. Abstract 145.

Местнораспространённый
рак поджелудочной
железы



III фаза исследование LAP 07: критерии включения

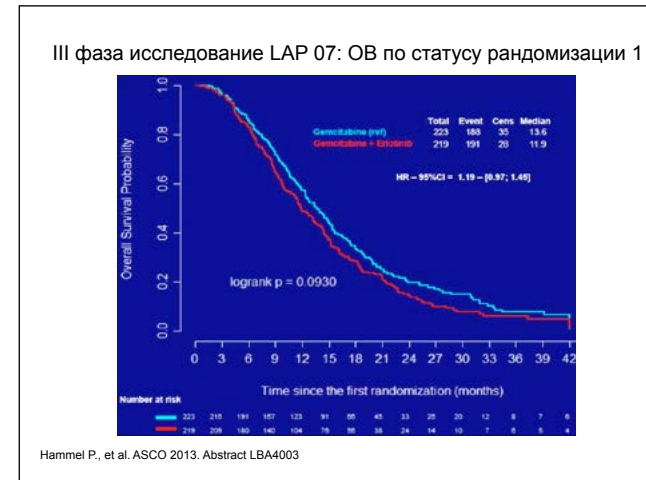
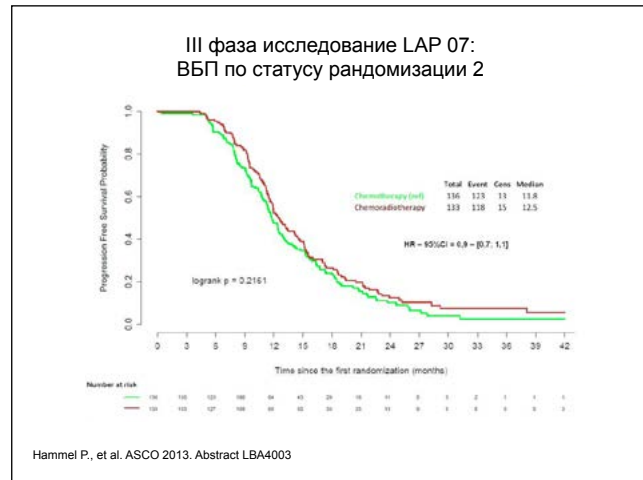
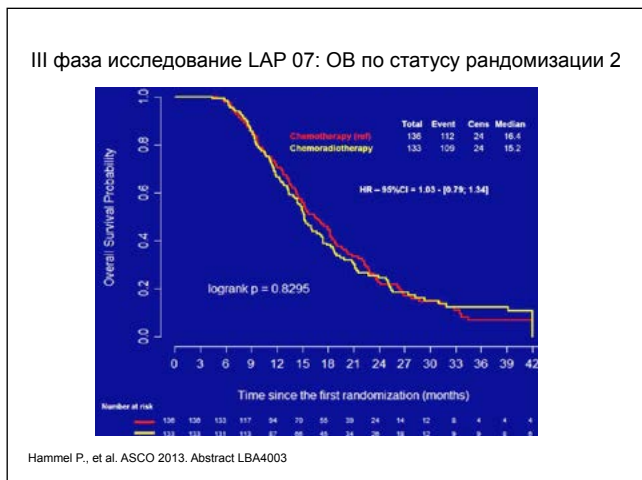
- Гистологически подтверждённая аденокарцинома
- Ранее нелеченный местнораспространённый рак поджелудочной железы III стадии
- Наличие измеримых очагов болезни
- ECOG 0 – 2

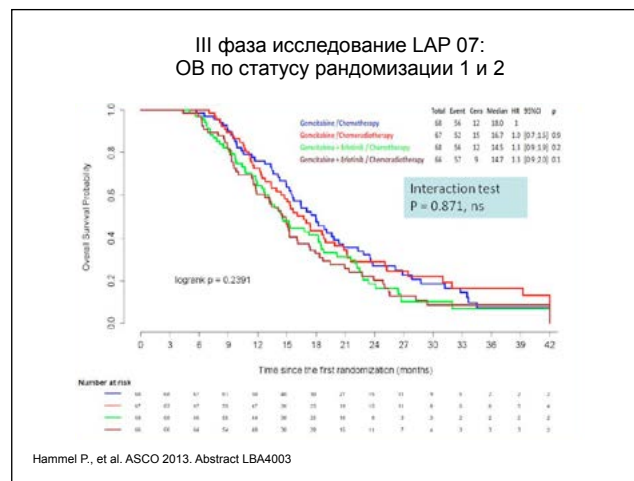
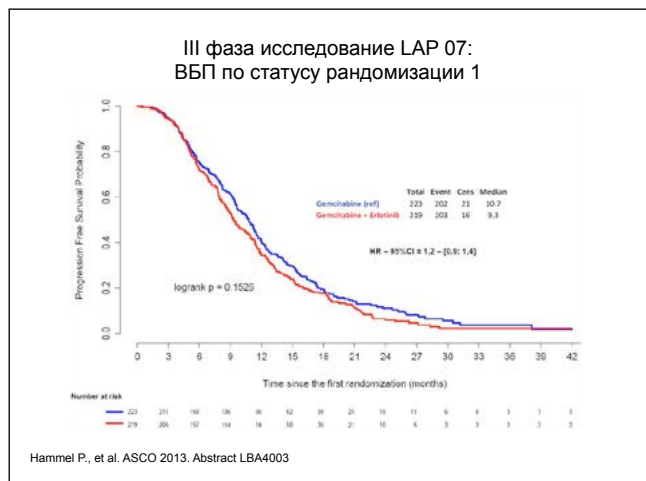
Hammel P., et al. ASCO 2013. Abstract LBA4003

Качество оценки лучевой терапии

- ЛТ проводилась в соответствии с международным консенсусом 2012г.
- Перед включением каждый участвующий центр должен был пройти специальный тест для того, чтобы убедиться в правильном понимании условий выполнения процедур
- В соответствии с руководством, лечение каждого пациента расценивалось как: в соответствии с протоколом (СП), небольшие отклонения (НО), большие отклонения (БО)
- Среди 133 пациентов пролеченных в группе ХЛТ
 - СП = 37 (31,6%)
 - НО = 59 (50,4%)
 - БО = 21 (18%)
- не оценено/не пролечено = 4/12

Hammel P., et al. ASCO 2013. Abstract LBA4003





- III фаза исследование LAP 07: Выводы
- ХЛТ не продемонстрировала превосходства над пролонгированной химиотерапией у пациентов местнораспространённым раком поджелудочной железы после 4 мес. химиотерапии и отсутствии прогрессии
 - Эрлотиниб не улучшает результаты лечения, повышая токсичность лечения
 - Для местнораспространённого рака поджелудочной железы стандартом следует признать проведение химиотерапии, оставляя ХЛТ как дополнительную опцию после 4 циклов химиотерапии
- Hammel P., et al. ASCO 2013. Abstract LBA4003

II фаза исследования SCALO: ХЛТ в сочетании с гемцитабином или капецитабином у пациентов местнораспространённым раком поджелудочной железы

Оценка операбельности

Пациенты с неоперабельным, местнораспростр. раком поджелудочной железы < 7 см в диаметре, WHO 0-2 (N = 74)

ГЕМСАР x 4 цикла
Гемцитабин 1000 мг/м² в 1, 8, 15 дни 28-дневного цикла + Капецитабин 830 мг/м² 1-21 дни 28-дневного цикла

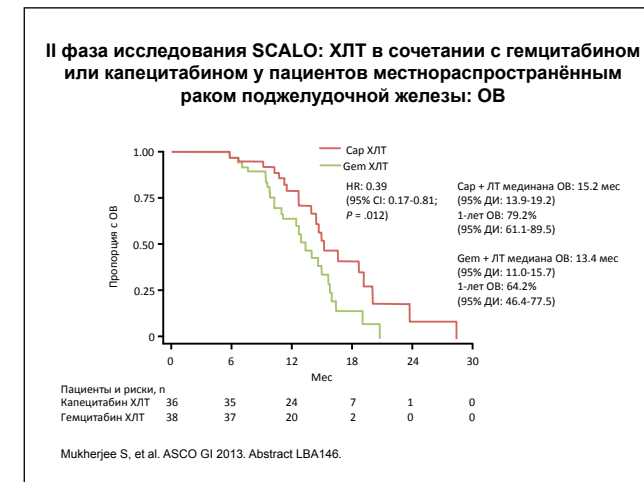
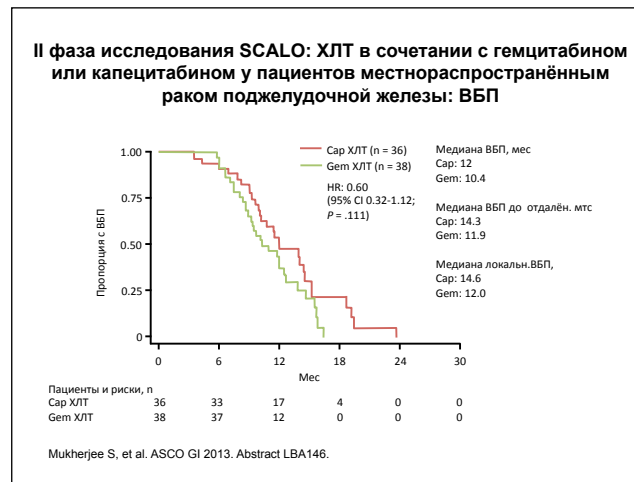
Гемцитабин 300 мг/м²/еженедельно в/в + ЛТ* 50.4 Гр в 28 фракциях (n = 36)

Капецитабин 830 мг/м²/еженедельно 9 дней в неделю + ДЛТ* 50.4 Гр в 28 фракциях (n = 38)

*3D конформная или IMRT

- Оценка симптомов болезни, Ca19.9, и КТ на 26, 39, and 52 неделях
- Первичная цель: 9-мес ВБП

Mukherjee S., et al. ASCO GI 2013. Abstract LBA146.



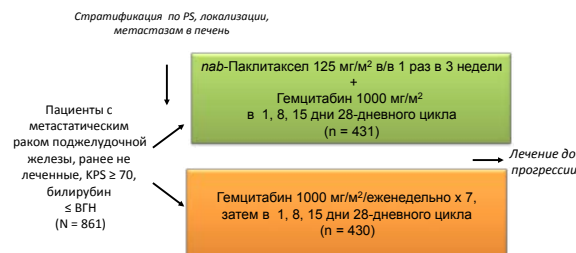
II фаза исследования SCALO: ХЛТ в сочетании с гемцитабином или капецитабином у пациентов местнораспространённым раком поджелудочной железы: НЯ

	Капецитабин (n = 36)		Гемцитабин (n = 38)		P
	n	%	n	%	
Grade 3/4 НЯ					
Любой СТСАЕ grade 3/4	4	11.1	14	36.8	
Гематологические	0	0	7	18.4	.007
▪ Фебрильная нейтропения	0	0	1	2.6	
Негематологические	4	11.1	10	26.3	.095
▪ Слабость	2	5.6	4	10.5	
▪ Потеря веса	0	0	1	2.6	
▪ Диаррея	0	0	3	7.9	
▪ Стоматит	0	0	0	0	
▪ Тошнота/рвота	0	0	3	7.9	
▪ Анорексия	0	0	3	7.0	
▪ ЖКТ кровотечения	0	0	0	0	

Mukherjee S, et al. ASCO GI 2013. Abstract LBA146.

Метастатический рак поджелудочной железы

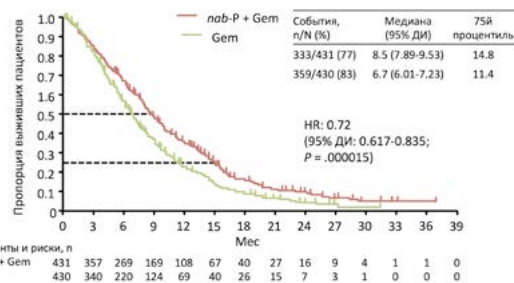
III фаза исследования MPACT: гемцитабин ± лав-паклитаксел в лечении метастатического рака поджелудочной железы



- Первичная цель: ОВ
- Вторичная цель: ВБП, ОО, безопасность

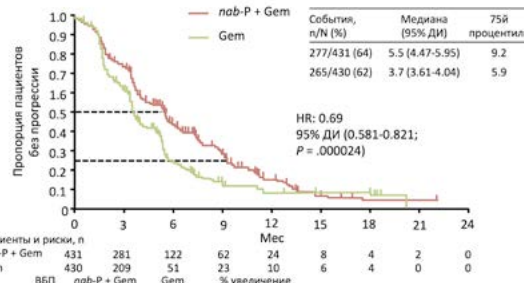
Von Hoff DD, et al. ASCO GI 2013. Abstract LBA148.

III фаза исследования MPACT: гемцитабин ± лав-паклитаксел в лечении метастатического рака поджелудочной железы: ОВ



Von Hoff DD, et al. ASCO GI 2013. Abstract LBA148.

III фаза исследования MPACT: гемцитабин ± лав-паклитаксел в лечении метастатического рака поджелудочной железы: ВБП



Von Hoff DD, et al. ASCO GI 2013. Abstract LBA148.

III фаза исследования MPACT: гемцитабин ± лав-паклитаксел в лечении метастатического рака поджелудочной железы: НЯ

Нежелательные явления	nab-P + Gem (n = 421)	Gem (n = 402)
≥ 1 НЯ приводящее к смерти, %	4	4
Grade ≥ 3 гематологические НЯ, %		
▪ Нейтропения	38	27
▪ Лейкопения	31	16
▪ Тромбоцитопения	13	9
▪ Анемия	13	12
Получали ростовые факторы, %	26	15
Фебрильная нейтропения†, %	3	1
Grade ≥ 3 негематологические НЯ† in > 5% пациентов, %		
▪ Слабость	17	7
▪ Периферическая нейропатия	17	< 1
▪ Диаррея	6	1
Grade ≥ 3 нейропатия		
▪ Время до начала, медиана дней	140	113
▪ Время до улучшения по grade, медиана дней	21	29
▪ Время до улучшения до grade ≤ 1, медиана дней	29	--
▪ Возобновление nab-P, %	44	--

* Основано на лаб. оценке. † Основано на оценке исследователя.

Von Hoff DD, et al. ASCO GI 2013. Abstract LBA148.

III фаза исследования MPACT: гемцитабин ± nab-паклитаксел в лечении метастатического рака поджелудочной железы: выводы

- Добавление nab-паклитаксела к гемцитабину улучшает выживаемость больных
- Комбинация значимо улучшает ВБП, общий ответ и все остальные показатели эффективности лечения
- Не происходит увеличение серьезных нежелательных явлений
- Комбинация Nab-паклитаксела с гемцитабином потенциально является новым стандартом лечения метастатического рака поджелудочной железы

Von Hoff DD, et al. ASCO GI 2013. Abstract LBA148.

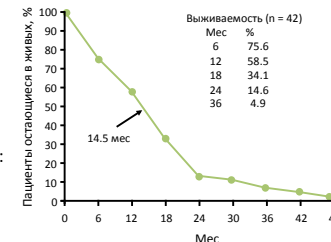
II фаза проспективного исследования: GTX у пациентов метастатическим раком поджелудочной железы

- Гемцитабин/доцетаксел/капецитабин (GTX) режим
 - Уменьшение Vcl-2 и -XL экспрессии
 - Увеличение аккумуляции внутриклеточного гемцитабина
 - Ингибирование MEK
- II фаза исследования (N = 44) у нелеченных больных метастатическим раком поджелудочной железы
 - Лечение: капецитабин 750 мг/м² x 2, в дни 1-14; гемцитабин 750 мг/м² в дни 4, 11; доцетаксел 30 мг/м² в дни 4, 11
 - > 85% с метастазами в печень

Fine R, et al. ASCO GI 2013. Abstract 209.

II фаза проспективного исследования: GTX у пациентов метастатическим раком поджелудочной железы: результаты

- Ответ на лечение
 - ОО: 38%
 - ПО: 9%
 - СБ: 38%
- Медиана ВБП: 6.9 мес
- Медиана ОВ: 14.5 мес
- Степень 3/4 токсичности: лейкопения, инфекция, нейтропения, тромбоцитопения



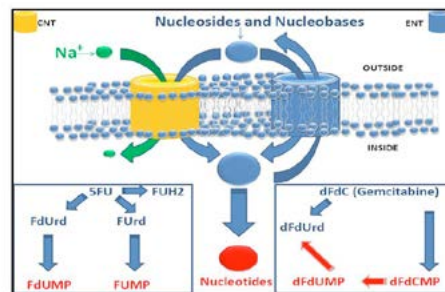
Fine R, et al. ASCO GI 2013. Abstract 209.

Сравнение FOLFIRINOX, nab-паклитаксела и GTX

	ОВ (мес.)	ВБП (мес.)	ОО (%)
FOLFIRINOX	11,1	6,4	31,6
Nab-паклитаксел	8,5	5,5	23
GTX	14,5	6,9	38

Conroy T, et al. N Engl J Med 2011;364:1817-1825.
Von Hoff DD, et al. ASCO GI 2013. Abstract LBA148.
Fine R, et al. ASCO GI 2013. Abstract 209.

Транспорт нуклеозидов в клетку

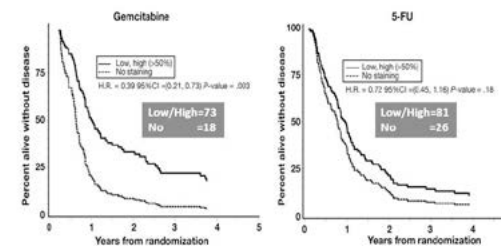


Spratlin J, Sangha R, Glubrecht D, Dabbagh L, Young JD, Dumentat C, Cao C, Lai F, Mackey JR. Clin Cancer Res 2004;10:695G-61



Neoptolemos J.P., et al. ASCO 2013. Abstract 4006

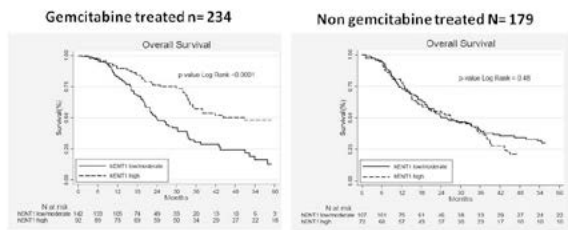
RTOG-9704 исследование адъювантной химиотерапии 5-ФУ или гемцитабином: выживаемость основанная на hENT1 экспрессии



Farrell et al. Gastroenterology 2009;136:187-95

Neoptolemos J.P., et al. ASCO 2013. Abstract 4006

Франко-Бельгийское ретроспективное исследование (1996-2009) адьювантной химиотерапии рака поджелудочной железы после резекции : выживаемость основанная на hENT1 экспрессии



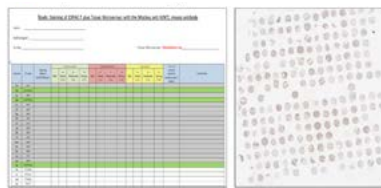
Meréchal R et al. Gastroenterology 2012, doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.006

Neoptolemos J.P., et al. ASCO 2013. Abstract 4006

Система подсчета 10D7G2 (Maskey) анти- pHENT1 окрашенных ESPAC-T TMA's

- опытный патоморфолог подсчитывал все TMA's с технической помощью
- клиническая информация была заслеплена
- подсчитывались только опухолевые клетки

- Интенсивность окрасивания**
- негативная (0)
 - слабая (1+)
 - умеренная (2+)
 - сильная (3+)



- Локализация в клетках**
- Цитоплазматическая часть
 - Мембранозная
 - Ядерная

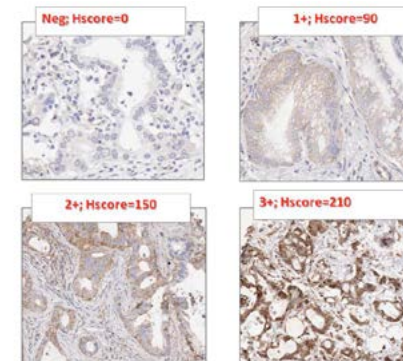
Пропорция окрашенных клеток
0-100%

Диапазон подсчёта = 0-300

Spratlin J, et al. Clin Cancer Res 2004;10:6956-61

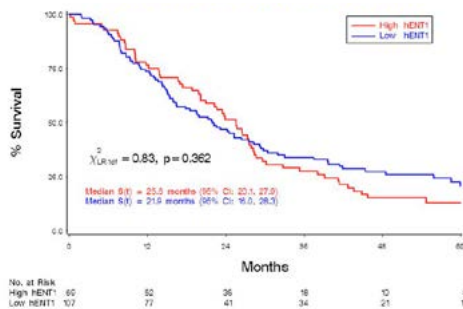
Neoptolemos J.P., et al. ASCO 2013. Abstract 4006

hENT1
IHC
TMA
core
scoring



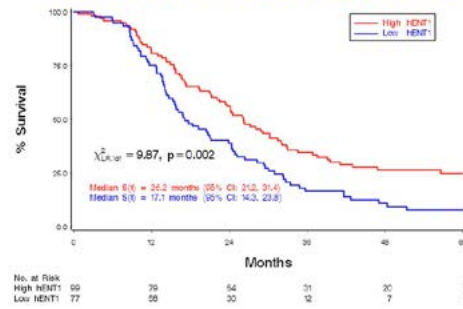
Neoptolemos J.P., et al. ASCO 2013. Abstract 4006

Выживаемость для 5-ФУ при высок./низк. hENT1



Neoptolemos J.P., et al. ASCO 2013. Abstract 4006

Выживаемость для гемцитабина при высок./низк. hENT1



Neoptolemos J.P., et al. ASCO 2013. Abstract 4006

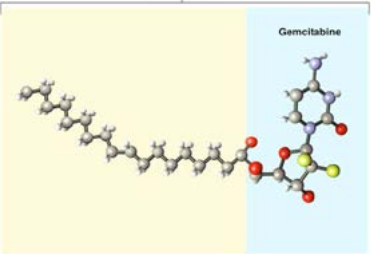
Выводы

- Существует статистически значимая корреляция между иммуногистохимической гиперэкспрессией hENT1 и использованием гемцитабина
- Высокий уровень экспрессии hENT1 был ассоциирован со значительным улучшением общей выживаемости при применении гемцитабина
- Это исследование также предположило, что низкий уровень экспрессии hENT1 может быть ассоциирован с улучшением выживаемости при использовании 5-ФУ/Л в большей степени чем с гемцитабином, но требует проспективного подтверждения результатов
- 10D72G анти-hENT1 антитела позволяют идентифицировать hENT1, но необходимо усовершенствовать методику для проведения проспективных рандомизированных исследований и в рутинной клинической практике

Neoptolemos J.P., et al. ASCO 2013. Abstract 4006

CO-101 – липидный конъюгат гемцитабина

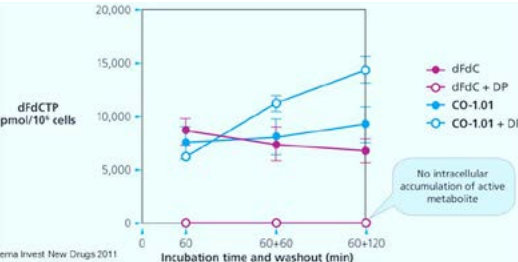
CO-101



CO-101 содержит 1 молекулу гемцитабина конъюгированного с элаидиновой кислотой
- Элаидиновая кислота позволяет проникать в клетку независимо от hENT1

Poplin E., et al. ASCO 2013. Abstract 4007

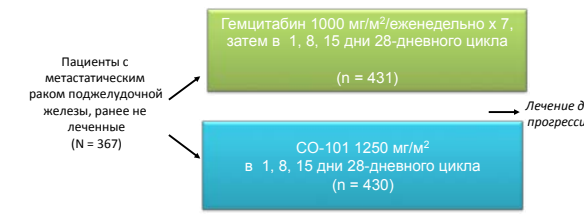
В отличие от гемцитабина, CO-101 проникает через клеточную мембрану когда ингибирован hENT1



Клетки инкубировались с CO-101 или гемцитабином +/- дипиридамом (ингибитор hENT1)

Poplin E., et al. ASCO 2013. Abstract 4007

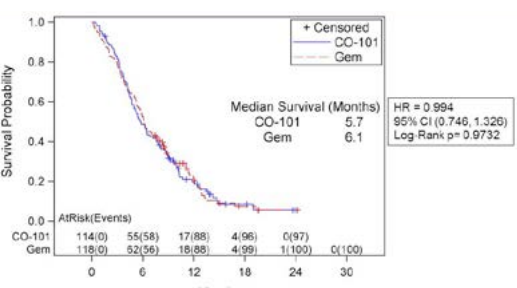
II фаза исследования LEAP: сравнения CO-101 vs. гемцитабин у пациентов метастатическим раком поджелудочной железы с проспективной оценкой ассоциации между экспрессией hENT1 и клиническими результатами терапии гемцитабином



- Первичная цель: ОВ у пациентов с низкой экспрессией hENT1

Poplin E., et al. ASCO 2013. Abstract 4007

II фаза исследования LEAP: ОВ в группе пациентов с низким уровнем экспрессии hENT1 (главная цель)

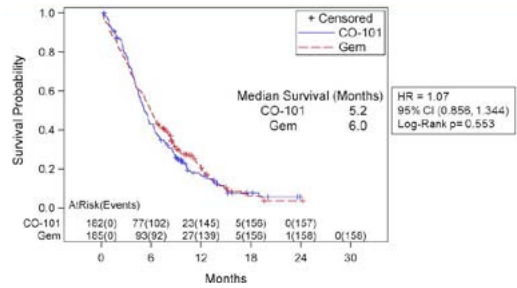


Median Survival (Months)
CO-101 5.7
Gem 6.1

HR = 0.994
95% CI (0.746, 1.326)
Log-Rank p = 0.9732

Poplin E., et al. ASCO 2013. Abstract 4007

II фаза исследования LEAP: ОВ для всех пациентов

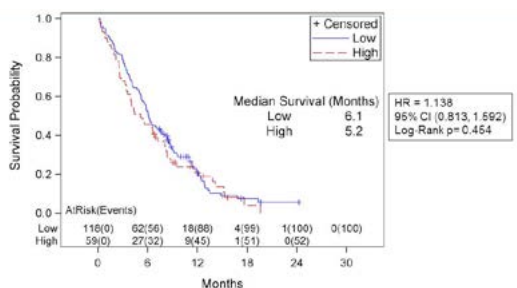


Median Survival (Months)
CO-101 5.2
Gem 6.0

HR = 1.07
95% CI (0.858, 1.344)
Log-Rank p = 0.553

Poplin E., et al. ASCO 2013. Abstract 4007

II фаза исследования LEAP: для гемцитабина, hENT1 не являлся фактором предиктором



Median Survival (Months)
Low 6.1
High 5.2

HR = 1.138
95% CI (0.813, 1.562)
Log-Rank p = 0.454

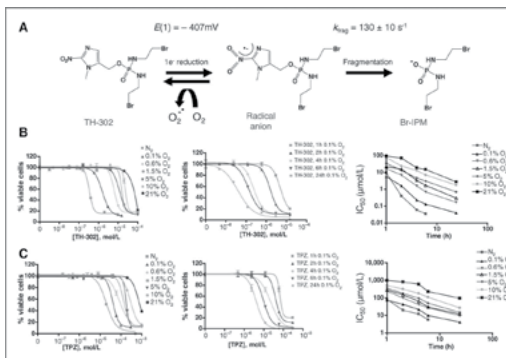
Poplin E., et al. ASCO 2013. Abstract 4007

II фаза исследования LEAP: выводы

- CO-101 не оказался эффективнее гемцитабина у пациентов с низкой экспрессией hENT1
- Тестируемый проспективно для метастатической опухоли hENT1 не являлся фактором предиктором для гемцитабина
- Необходимо проспективное изучение роли hENT1 как предиктора ответа на гемцитабин в адьювантном режиме

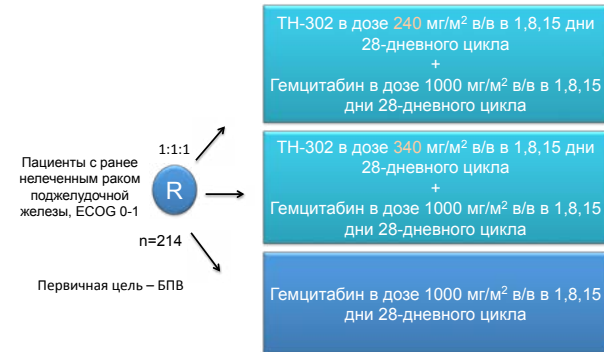
Poplin E., et al. ASCO 2013. Abstract 4007

TH-302 – противоопухолевый препарат индуцируемый гипоксией



Meng F et al. Mol Cancer Ther 2012;11:740-751

IIВ фаза рандомизированного исследования
TH-302 + Gem vs. Gem у пациентов ранее нелеченным
раком поджелудочной железы



Borad M, et al. ESMO 2012. Abstract 669PD

IIВ фаза рандомизированного исследования
TH-302 + Gem vs. Gem у пациентов ранее нелеченным
раком поджелудочной железы

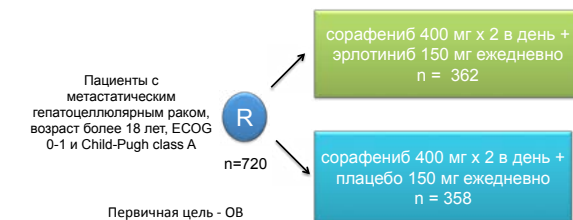
	Медиана БПВ, мес	Медиана ОВ, мес	ПО+ЧО+СП, %
TH-302 (240 мг/м ²) + Gem	5,5	9,0	17
TH-302 (340 мг/м ²) + Gem	6,0	9,5	27
Gem 1000 мг/м ²	3,6	7	12
P	0,031	-	-

- Наиболее частыми нежелательными реакциями в группе G+T340 были: сыпь (45%), стоматит (36%), тромбоцитопения 3/4 (59%), нейтропения 3/4 (59%)

Borad M, et al. ESMO 2012. Abstract 669PD

Гепатоцеллюлярный рак

III фаза, рандомизированное, двойное слепое, плацебо
контролируемое исследование комбинации сорафениба
+эрлотиниб vs. сорафениб при метастатическом
гепатоцеллюлярном раке



Zhu A, et al. ESMO 2012. Abstract LBA2

III фаза, рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование комбинации сорафениба +эрлотиниб vs. сорафениб при метастатическом гепатоцеллюлярном раке

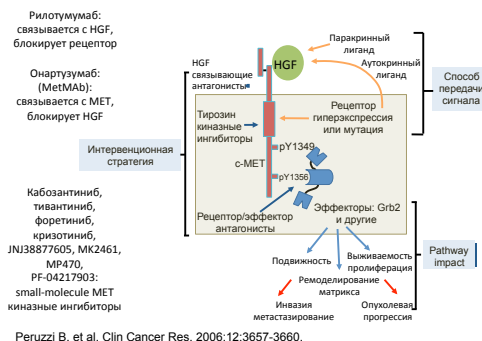
	Медиана БПВ, мес	Медиана ОВ, мес	ПО+ЧО+СП, %
Сорафениб + эрлотиниб	3,2	9,5	43,92
Сорафениб + плацебо	4	8,5	52,51
P	-	0,201	0,0104

- Эрлотиниб в сочетании с сорафенибом не улучшает общую выживаемость или время до прогрессии в сравнении с одним сорафенибом

- Сорафениб в монотерапии остаётся стандартом лечения больных с метастатической гепатоцеллюлярной карциномой

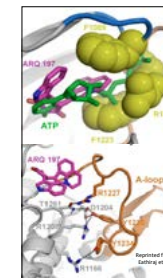
Zhu, et al. ESMO 2012. Abstract LBA2

Роль MET в онкогенезе



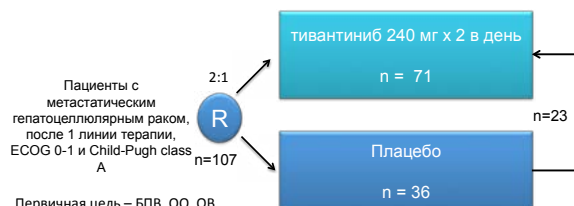
Тивантиниб (ARQ 197)

- Селективный пероральный MET ингибитор с новым АТФ- независимо связанным механизмом¹
- Широкий спектр противоопухолевой активности как в монотерапии, так и в комбинированной терапии продемонстрировано в преclinical исследованиях, включая клеточные линии колоректального рака с высокой экспрессией MET^{2,3}
- Обещающие данные 1b фазы при колоректальном раке показали безопасность в комбинации и включали 4 объективных ответа у 9 пациентов⁴



1. Eathiraj S, et al. J Biol Chem. 2011;286(23):20666-20676.
2. Munshi N, et al. Mol Cancer Ther. 2010;9(6):1544-1553.
3. Lu S, et al. J Gastroenterol. 2012;50:P5_31. DOI: 10.1055/s-0031-1295987.
4. Eng C, et al. Ann Oncol. 2012;23(suppl 4). Abstract PD-0018.

II фаза рандомизированного исследования тивантиниба (ARQ 197) vs. плацебо при метастатическом гепатоцеллюлярном раке с прогрессией после 1 линии терапии (финальные результаты)



Первичная цель – БПВ, ОО, ОВ
эффективность у пациентов с MET≥2+ у более 50% опухолевых клеток при ИГХ

Медиана БПВ – 1,6 мес. в группе тивантиниба в сравнении с 1,4 мес. на плацебо

Daniele B, et al. ESMO 2012. Abstract 669PD

II фаза рандомизированного исследования тивантиниба (ARQ 197) vs. плацебо при метастатическом гепатоцеллюлярном раке с прогрессией после 1 линии терапии (финальные результаты)

Анализ в подгруппе у MET+ пациентов

	Медиана БПВ, мес	Медиана ОВ, мес	ПО+ЧО+СП, %
Тивантиниб	2,7	7,2	50
Плацебо	1,4	3,8	20
P	0,03	<0,02	-

- MET+ пациенты имели увеличение риска прогрессии на 60% и риск смерти – 195%

- Не отмечено взаимосвязи MET+ и HBV/HCV инфекцией

- Наиболее частые побочные эффекты – слабость (31,7%), астения (27,3%)

Daniele B, et al. ESMO 2012. Abstract 669PD

Хохлова Светлана Викторовна

Старший научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, председатель рабочей группы по разработке Практических рекомендаций RUSSCO, к.м.н., Москва

Онкогинекология

Лучшее в лечении гинекологических онкологических заболеваний по последним данным 2013 года

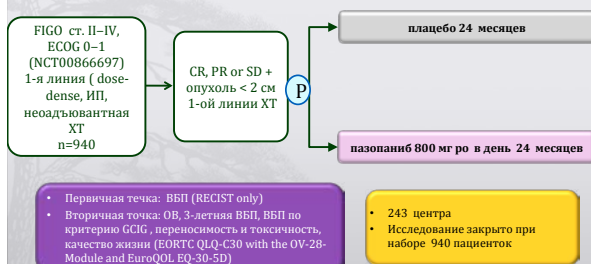
Хохлова С.В
ФГБУ РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН

Злокачественные эпителиальные заболевания яичников

Лечение на первом этапе (основные направления исследований)

- Первичная циторедукция (ПЦР) + стандартная химиотерапия v.s. Неоадъювантная химиотерапия + интервальная циторедуктивная операция (ИЦР)
- Стандартная v\в химиотерапия v.s dose-dense химиотерапия
- Стандартная химиотерапия v.s. Последовательные режимы химиотерапии
- Поддерживающая терапия**

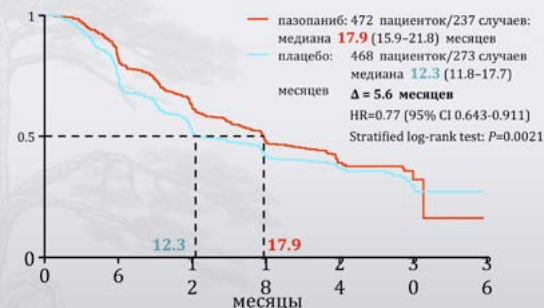
Фаза III. AGO-Ovar 16. Пазопаниб в поддерживающем режиме

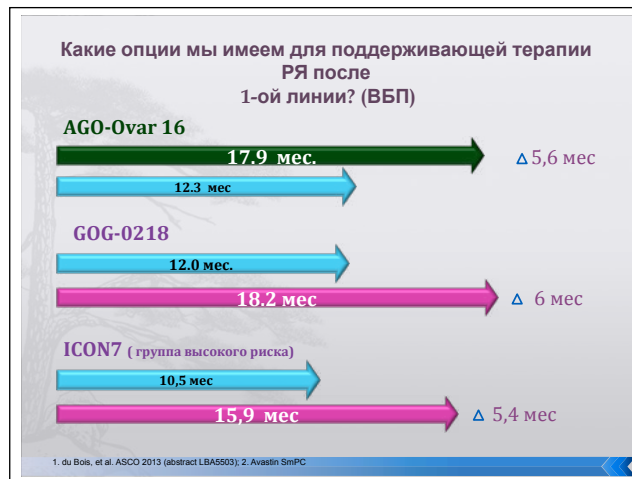
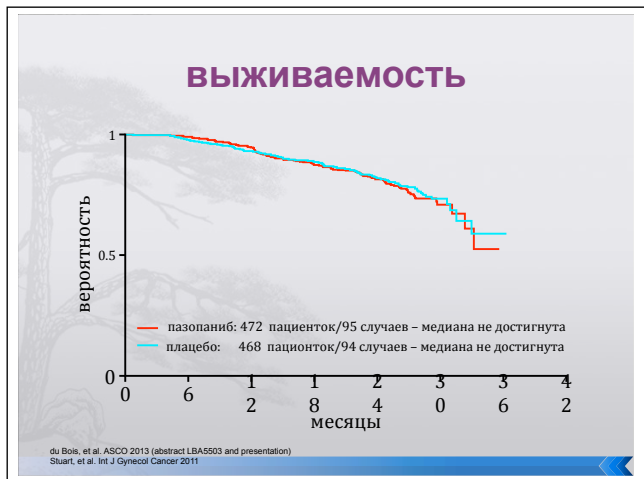


AGO-Ovar 16 (Gr. III-IV)

Gr. III-IV	Платцебо (n=461)	Пазопаниб (n=477)
гипертензия	26(6%)	147(31%)
Печеночная токсичность	3(<1%)	45 (9%)
нейтропения	7(2%)	47(10%)
диарея	5(1%)	39(8%)
астения	1(<1%)	13(3%)
тромбоцитопения	3(<1%)	12 (3%)
ЛПС	1(<1%)	9(2%)
головная боль	3(<1%)	8(2%)
боли в животе	5(1%)	8(2%)
протеинурия	2(<1%)	6(1%)
артралгия	3(<1%)	5(1%)

ВВП. AGO-Ovar 16





Различия AGO-Ovar 16 и GOG-0218

	AGO-Ovar 16	GOG-0218
Время рандомизации	• После окончания 1-ой линии химиотерапии • Только у пациенток с эффектом лечения	• Вместе с химиотерапией
Различная химиотерапия	• Как минимум 5 циклов химиотерапии до рандомизации (ХТ таксаны/платина (включая дозоинтенсивную терапию, интраперитонеальную, неоадьювантную и еженедельную)	• Химиотерапия :карбоплатин AUC6 + паклитаксел 175 мг/м ² x 3 недели 6 циклов
Продолжительность терапии	• пазопаниб 800 мг/д по 24 месяца	• авастин 15 мг/кг x 3 и 15 месяцев
определение ВБП	• ВБП определялась после химиотерапии и включались пациентки только с эффектом ХТ	• ВБП определялась от начала лечения до прогрессирования и включала пациенток которые прогрессировали после ХТ

1. du Bois, et al. ASCO 2013 (abstract LBA5503); 2. Burger, et al. NEJM 2011

Различия AGO-Ovar 16 и GOG-0218

	AGO-Ovar 16	GOG-0218
Стадии заболевания	• FIGO ст II–IV	• FIGO ст III–IV
состояние	• ECOG 0 или 1	• GOG 0, 1 или 2
Остаточная опухоль при включении	• Нет опухоли (остаточная опухоль >2 см, или асимптоматический асцит после ХТ)	• ст III (неполная резекция) или ст IV
Время оценки остаточной опухоли	• После операции и химиотерапии	• После операции
Наличие асцита перед включением	• Нет симптоматического асцита	• Можно было включать пациенток с асцитом

1. du Bois, et al. ASCO 2013 (abstract LBA5503); 2. Burger, et al. NEJM 2011

Токсичность антиангиогенной терапии в поддерживающем режиме

	GOG 218	ICON 7	AGO-OVAR 16
Перфорации кишечника	0,2%	1,3%	0
протеинурия	2,2%	1%	1%
Гипертензия (≥G2)	17%	18% 23%	31% 52%
Диарея	-	-	8%
Печеночная токсичность	-	-	9%
нейтропения			10%

пазопаниб в поддерживающем режиме после 1-ой линии химиотерапии у пациенток с эффектом лечения демонстрирует преимущество по сравнению с наблюдением



Лечение на первом этапе (основные направления исследований)

- Первичная циторедукция (ПЦР) + стандартная химиотерапия v.s. Неoadъювантная химиотерапия + интервальная циторедуктивная операция (ИЦР)
- Стандартная v/в химиотерапия v.s. dose-dense химиотерапия**
- Стандартная химиотерапия v.s. Последовательные режимы химиотерапии
- Поддерживающая терапия



OCTAVIA популяция пациенток схожая с ICON7 : характеристики пациенток

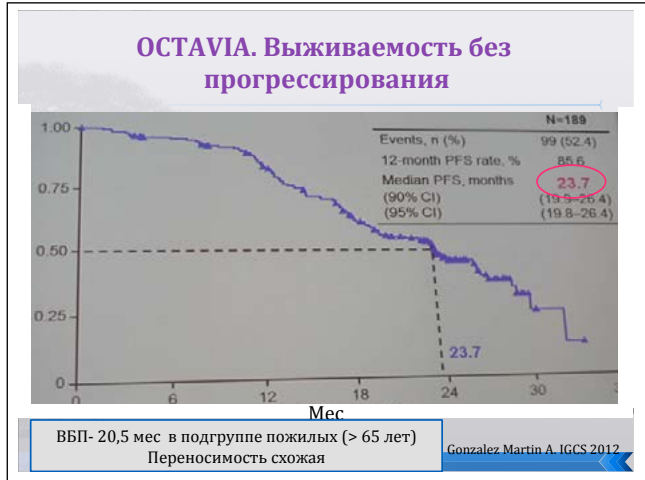
Характеристика	OCTAVIA (n=189)	ICON7 (n=764)
Медиана возраста (диапазон)	55 (24-79)	57 (24-82)
> 65 лет %	20	NA
измеряемые очаги (%)	48	34
FIGO,%		
I- IIА	11	9
IIВ- IIIВ	17	20
IIIС-IV	74	71
Остаточная опухоль < 1 см, %	71	74
Гистология опухоли,%		
Серозная	65	69
Светлоклеточная	6	9
Смешанная/другое	29	23
Степень дифференцировки, n (%)		
1	12	5
2	28	23
3	60	71

Perren, et al. 2011

OCTAVIA : Gr 3/4 побочные явления схожие с данными в ICON 7

Gr 3/4	OCTAVIA (n=189)	ICON7 (n=764)
гипертензии	13,8	18,3
протеинурия	3,7	4,4
кровотечение	0,5	1,2
Нейтропения	59,3	16,5
Фебрильная нейтропения	0,5	2,6
Венозная тромбоземболия	4,8	4,3
Артериальная тромбоземболия	1,6	2,7
Нарушения заживления ран	0,5	1,3
Кровотечения	0,5	1,2

Gonzalez Martin A. IGCS 2012



JGOG 3016: Dose-Dense ежен. Паклитаксел (II-IVст.)

637 пациенток

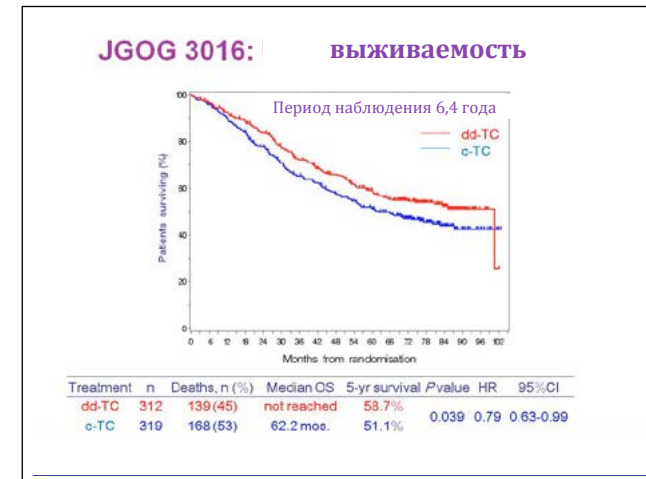
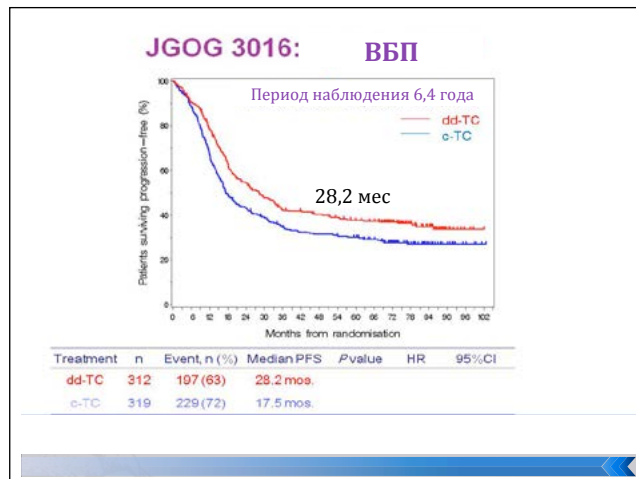
Р	I	карбоплатин AUC 6 паклитаксел 180 мг/м ² x 3	x 6-9
	II	карбоплатин AUC 6 паклитаксел 80 мг/м ² ежен x 3	x 6-9

II-IVст. РЯ, остаточная опухоль > 1см- у 55% б-х
< 1см- у 45% б-х.

Dose-dense паклитаксел ассоциирован с большей гематологической токсичностью

637 пациенток

Katsumata N, et al. Lancet. 2009;374:1331-1338.

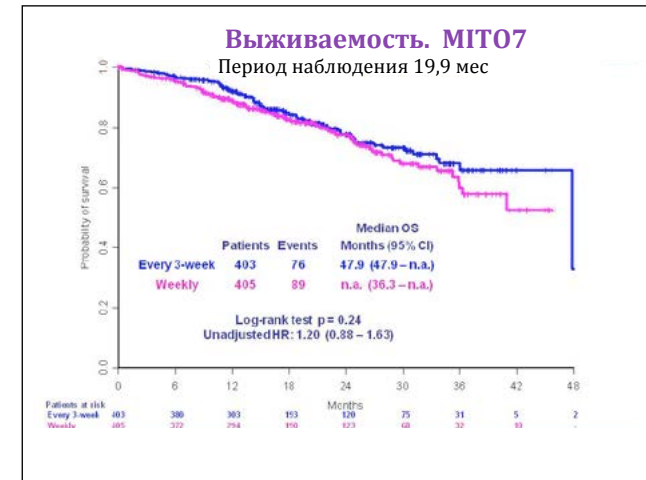
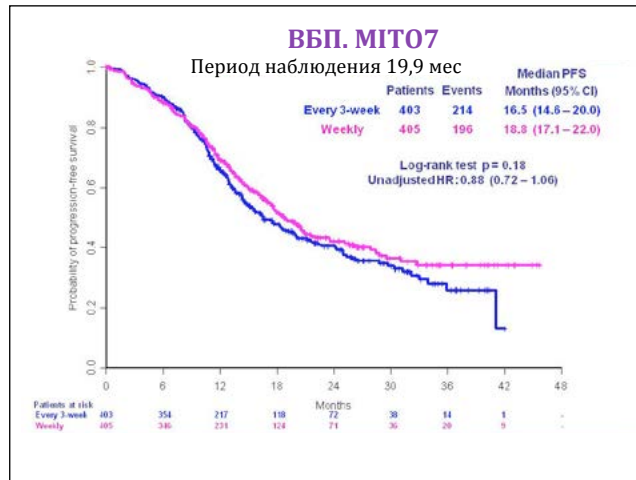


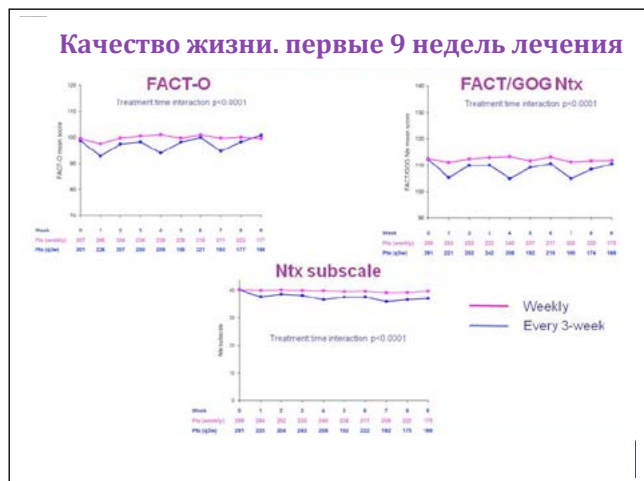
MITO7 рандомизированное мультицентровое 3 фазы исследование по сравнению еженедельного режима и 3-х недельного паклитаксела с карбоплатином

Р
А
Н
Д
О
М
И
З
А
Ц
И
Я

Р	Контрольная группа	Карбоплатин-AUC6 д1 x 21 д	x 6 циклов
	Экспериментальная группа	Карбоплатин- AUC 2 д 1,8,15 x 21д Паклитаксел-60 мг/м ² д 1,8,15 x 21 д	x 6 циклов

N=808
IC-IV ст.





Гематологическая токсичность (MITO7)

	Все степени			III-IV ст		
	3 нед (n=397)	ежен (n=397)	p	3 нед (n=397)	ежен (n=397)	p
Анемия	58%	64%	0.09	8%	6%	0.34
нейтропения	69%	69%	0.82	50%	39%	0.002
Фебр. нейтропения				3%	<1%	0.02
тромбоцитопения	29%	17%	<0.001	7%	1%	<0.001
слабость	47%	53%	0.10	5%	3%	0.26
температура	4%	6%	0.20	-	<1%	1

Токсичность (MITO7)

	Все степени			III-IV ст		
	3 нед (n=397)	ежен (n=397)	P	3 нед (n=397)	ежен (n=397)	P
Аллергические реакции	9%	13%	0.06	4%	4%	1
Алопеция	65%	49%	<0.001	58%	28%	<0.001
Нейропатия	40%	29%	0.001	16%	6%	<0.001
запоры	24%	28%	0.12	2%	1%	0.76
диарея	17%	18%	0.71	1%	1%	0.45
мукозиты	7%	9%	0.15	-	-	
тошнота	43%	44%	0.72	2%	2%	0.59
рвота	26%	14%	<0.001	1%	1%	1
Сердеч. нарушения	5%	5%	0.62	1%	-	0.12
Почечная токсичность	4%	5%	0.31	2%	-	0.03

Различия MITO7, JGOG 3016 и OCTAVIA

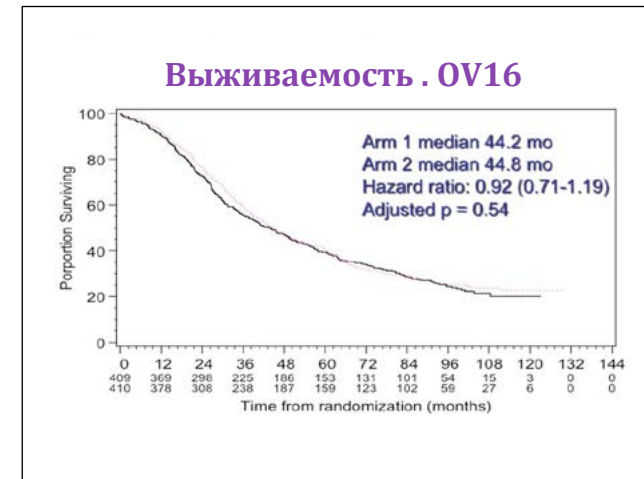
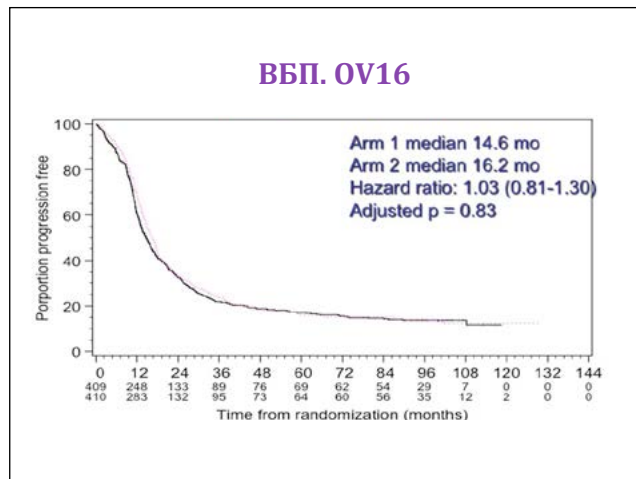
	ВБП (мес)		Выживаемость (мес)	
MITO7	16,5	18,8	47,9	NR
JGOG	17,5	28,2	62,2	NR
OCTAVIA		23,7		

	Доза паклитаксела	Доза карбоплатина
JGOG	240 мг/м2	AUC 6 x 3 недели
OCTAVIA	240 мг/м2	AUC 6 x 3 недели
MITO7	180 мг/м2	AUC 2 еженедельно

Различные популяции больных

Еженедельное введение паклитаксела и карбоплатина обладает схожими результатами лечения по сравнению со стандартным режимом с менее выраженной токсичностью и лучшим качеством жизни

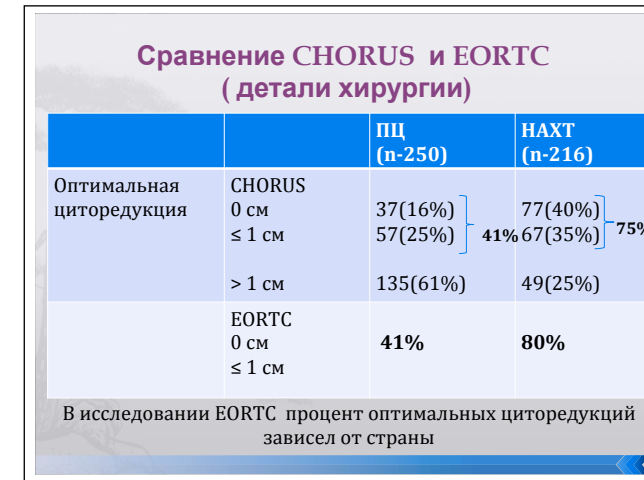
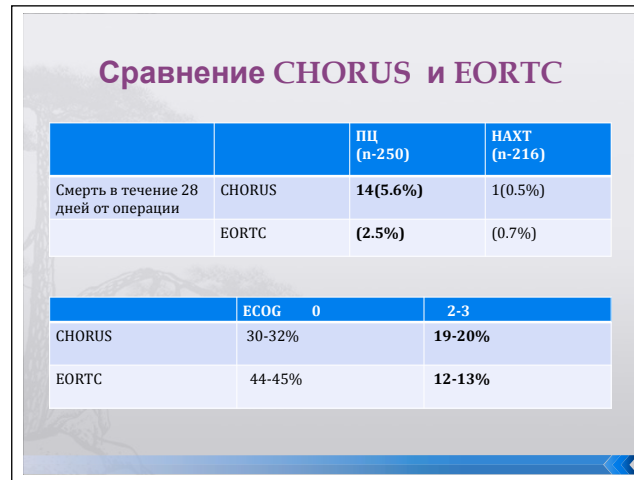
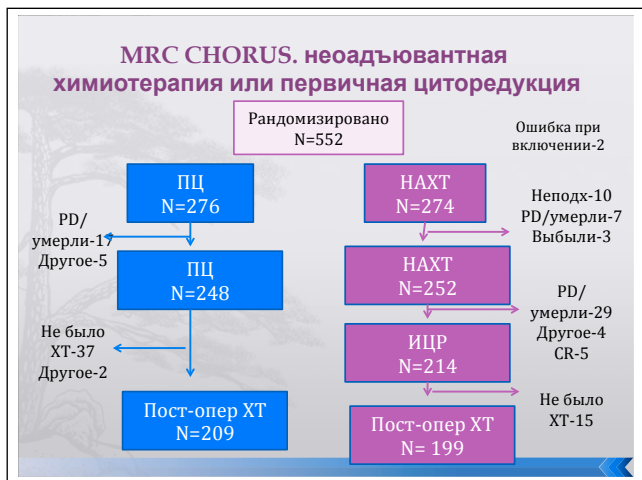
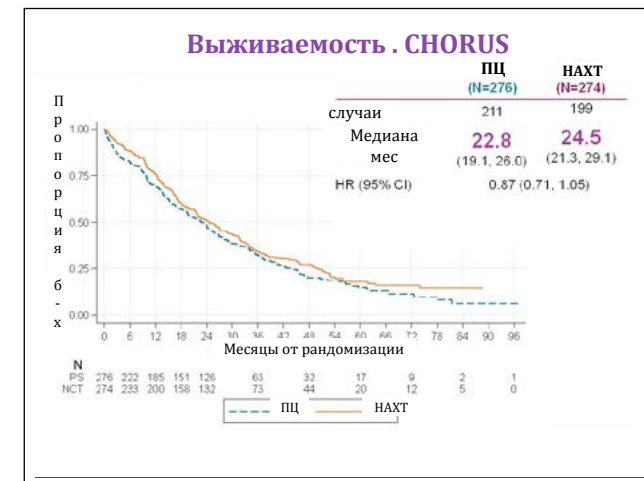
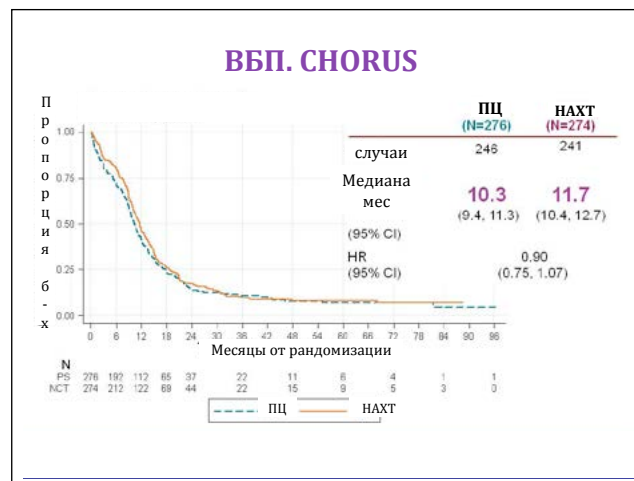
- ### Лечение на первом этапе (основные направления исследований)
- Первичная циторедукция (ПЦР) + стандартная химиотерапия v.s. Неоадъювантная химиотерапия + интервальная циторедуктивная операция (ИЦР)
 - Стандартная в\в химиотерапия v.s. dose-dense химиотерапия
 - Стандартная химиотерапия v.s. Последовательные режимы химиотерапии**
 - Поддерживающая терапия



Последовательное использование комбинаций химиотерапии в 1-ой линии лечения не лучше стандартной комбинации паклитаксела с карбоплатином

- Лечение на первом этапе (основные направления исследований)**
- **Первичная циторедукция (ПЦР) +стандартная химиотерапия v.s Неоадъювантная химиотерапия + интервальная циторедуктивная операция (ИЦР)**
 - Стандартная в\в химиотерапия v.s dose-dense химиотерапия
 - Стандартная химиотерапия v.s. Последовательные режимы химиотерапии
 - Поддерживающая терапия





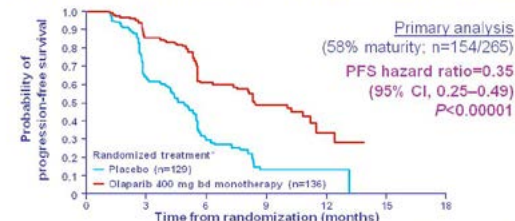
Спорное исследование

- нет данных о выживаемости в зависимости от объема остаточной опухоли
- Неясна причина таких низких цифр выживаемости, намного меньших чем в других исследованиях с данной группой больных
- Нет данных о размерах первичной опухоли и метастазов на baseline
- Нет данных о причине смерти пациенток с НАХТ до интервальной циторедукции и почему они и прогрессирующие пациентки, не вошли в анализ выживаемости

Рецидивы РЯ

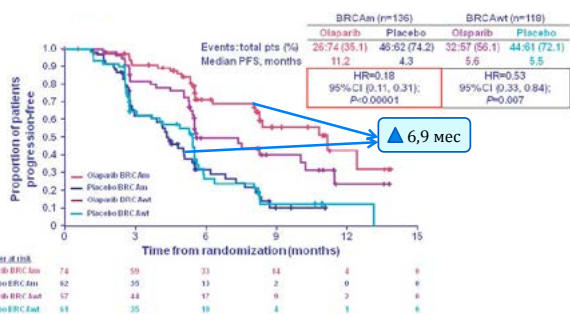
Олапариб в поддерживающем режиме у пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ

STUDY 19. Олапариб в поддерживающем режиме при чувствительном рецидиве РЯ
Рандомизация после химиотерапии
Выживаемость без прогрессирования



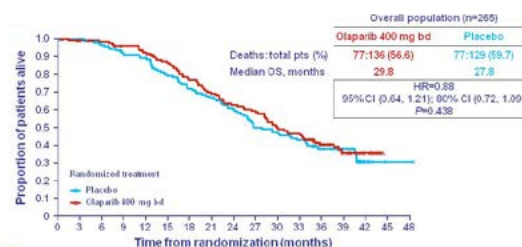
Lederman J. 2013 ASCO

БП в зависимости от статуса BRCA



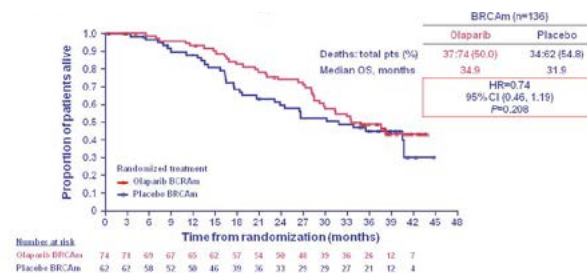
Lederman J. 2013 ASCO

STUDY 19. Выживаемость

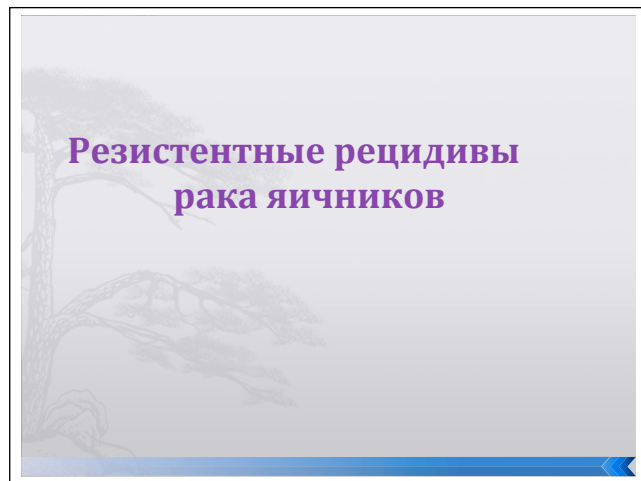
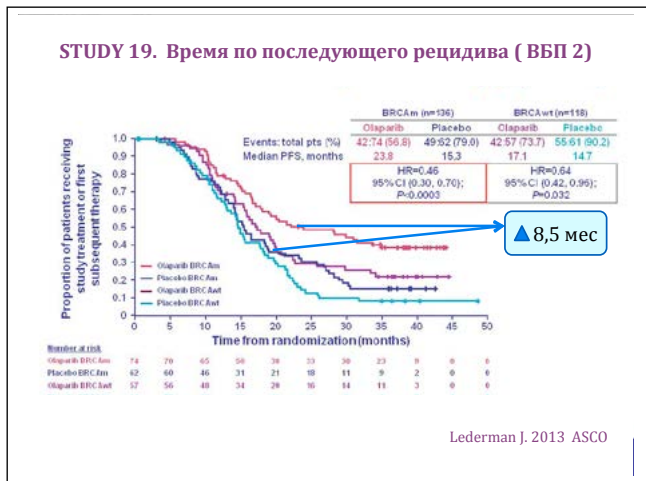


Lederman J. 2013 ASCO

STUDY 19. Выживаемость у BRCA m больных



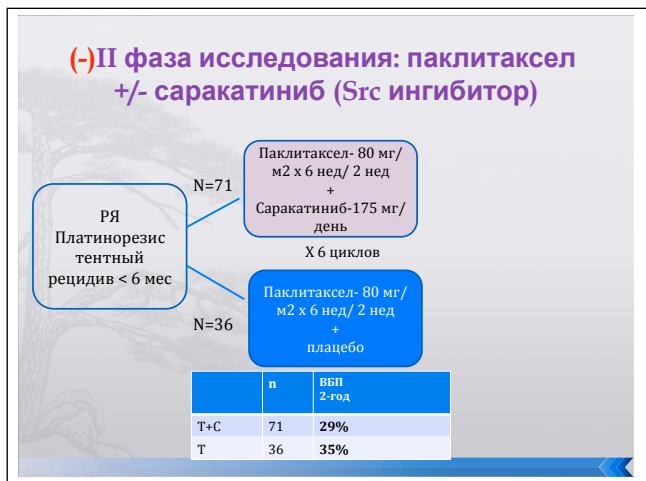
Lederman J. 2013 ASCO



TRINOVA-1. РЯ резистентные рецидивы

Исследование	лечение	n	ВБП, мес
Vergote et al. 2013 (TRINOVA-1)	Паклитаксел-80 мг/м2 ежен + плацебо	900	5,4
	Паклитаксел-80 мг/м2 ежен+AMG 386-15 мг/кг		7,2

Токсичность - отеки, тошнота, алоpecia.
20% в группе с AMG 386 прекратили лечение из-за побочных действий по сравнению с 7% в контрольной группе



Рак шейки матки в 2013 году

- 500 000 новых случаев заболевания в год в мире
- Смертность-250000 случаев в год
- 80% - новых случаев в развивающихся странах (29-30% в Индии)

Скрининг РШМ

- Цитология
- HPV тестирование
- Визуальный осмотр с уксусной кислотой (VIA)
- Из-за дороговизны и невозможности организовать скрининг по цитологии и HPV тестированию в Индии проведено скрининговое исследование VIA (1999-2003г рандомизировано 142 701 женщин)



GOG-0240: III фаза исследования. Авастин при РШМ

резист/персистиру/метаст рак шейки матки (NCT00803062) N=452

- Гистологически подтвержденная опухоль
- Нет предшествующей антиангиогенной терапии
- ECOG 0-1

ПАКЛИТАКСЕЛ (135-175 мг/м²)/ЦИСПЛАТИН (50 мг/м²) x 3н

АВАСТИН (15 мг/кг) + ПАКЛИТАКСЕЛ (135-175 мг/м²)/ЦИСПЛАТИН (50 мг/м²) x 3н

ПАКЛИТАКСЕЛ (175 мг/м²)/ТОПОТЕКАН (0.75 мг/м²) Д1-3 x 3н

АВАСТИН (15 мг/кг) + ПАКЛИТАКСЕЛ (175 мг/м²)/ТОПОТЕКАН (0.75 мг/м²) Д1-3 x 3н

РД или непереносимость токсичность

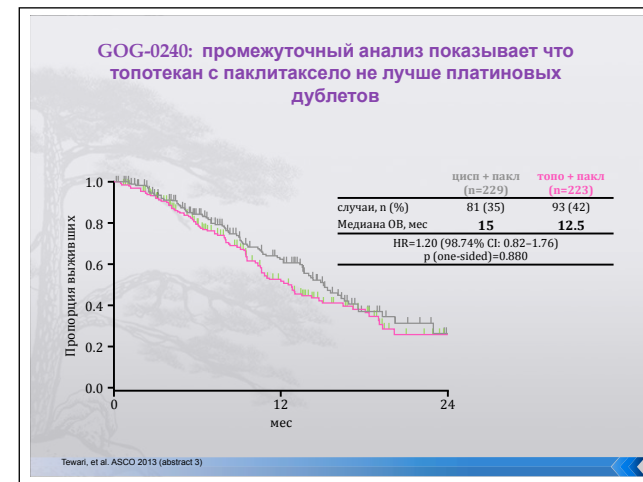
- Первичная точка оценки: выживаемость и переносимость
- Вторичная точка оценки: выживаемость без прогрессирования, объективный ответ и качество жизни

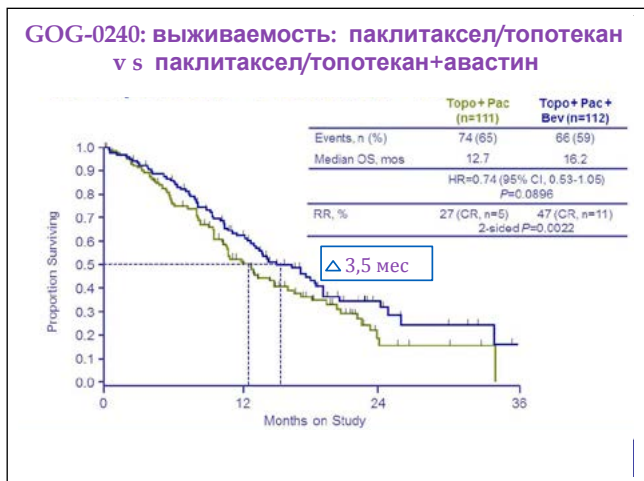
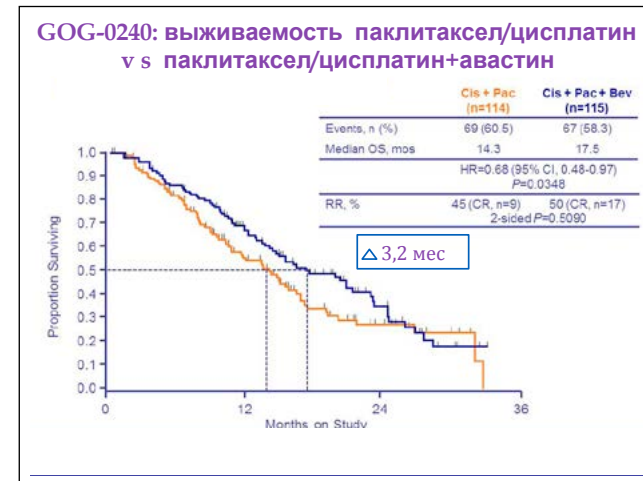
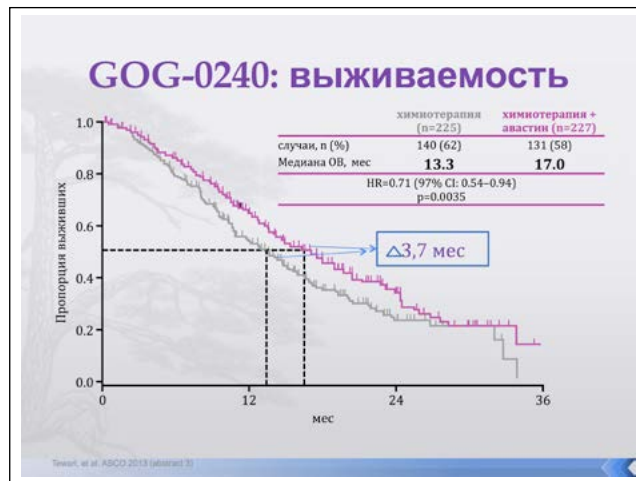
http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00803062

GOG-0240: характеристика больных

характеристика	химиотерапия (n=225), %	химиотерапия + авастин (n=227), %
возраст, годы	46 (20-83)	48 (22-85)
гистология, %		
Плоскоклеточный рак	68	70
аденокарцинома	20	19
раса, %		
белые	80	75
афроамериканцы	11	16
азиаты	3	5
Стадия заболевания, %		
рецидивы	73	70
персистирующие	10	12
распространенные	16	17
Статус ECOG, %		
0	58	58
1	42	42
Предшествующая платина, %	74	75
Локализация только в	53	

Tewari, et al. ASCO 2013 (abstract 3)





GOG-0240: токсичность

токсичность, n (%)	химиотерапия (n=219)	химиотерапия + авастин (n=220)
Токсичность на циклы, медиана	6 (0-30)	7 (0-36)
Gr. 5	4 (1.8)	4 (1.8)
Гастроинтест. токс. нет	96 (44)	114 (52)
перфораций (gr ≥2)	0 (0)	7 (3)
Гастроинтест перфорации (gr ≥3)	0 (0)	6 (2)
Мочевые свищи (gr ≥3)*	1 (0)	6 (2)
гипертензии (gr ≥2)*	4 (2)	54 (25)
протеинурия (gr ≥3)	0 (0)	4 (2)
боли (gr ≥2)	62 (28)	71 (32)
нейтропения (gr ≥4)*	57 (26)	78 (35)
тромбоцитопения (gr ≥3)*	3 (1)	18 (8)
кровотечение		
Головной мозг (любая gr)	0 (0)	0 (0)
гастроинт (gr ≥3)	1 (0)	4 (1)
Мочевой пузырь (gr ≥3)	1 (0)	6 (3)

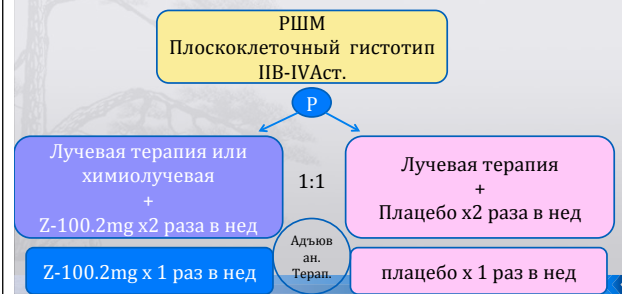
Tewari, et al. ASCO 2013 (abstract 3)



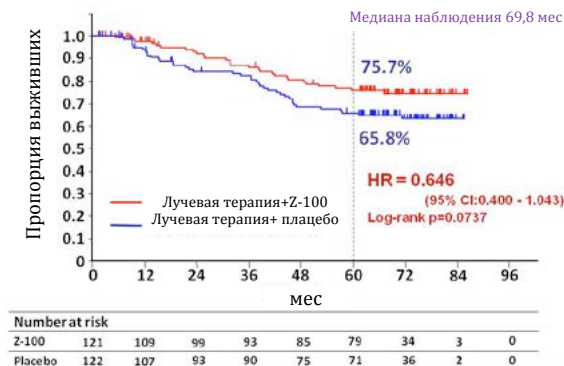
Недостатки исследования

- Нет информации о количестве и причине выбытия пациенток из исследования
- Нет анализа эффективности лечения в зависимости от распространенности заболевания и гистологической структуры опухоли
- Не понятно по какой причине выживаемость и в группе с бевацизумабом и в контрольной группе намного ниже чем в исследовании со схожим дизайном и с такой же когортой больных

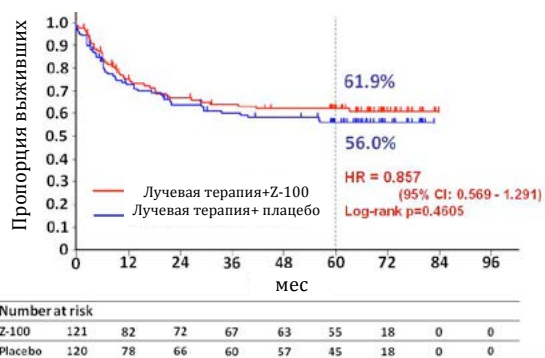
III фаза плацебо-контролируемое двойное слепое рандомизированное исследование лучевой терапии +/- Z-100 (иммуномодулятор) при IIВ-IVА стадии РШМ



Первые данные: выживаемость



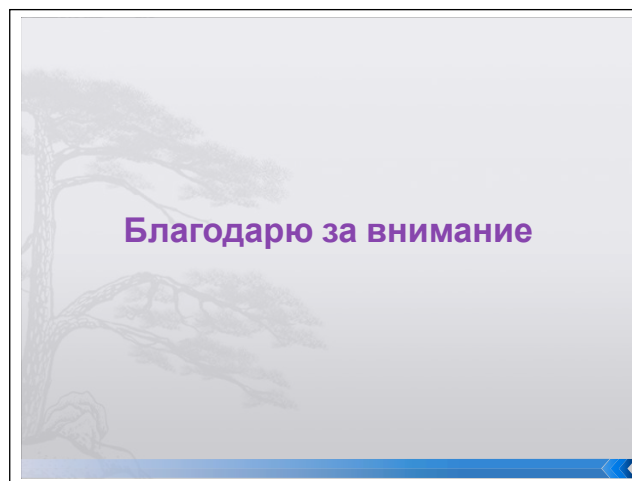
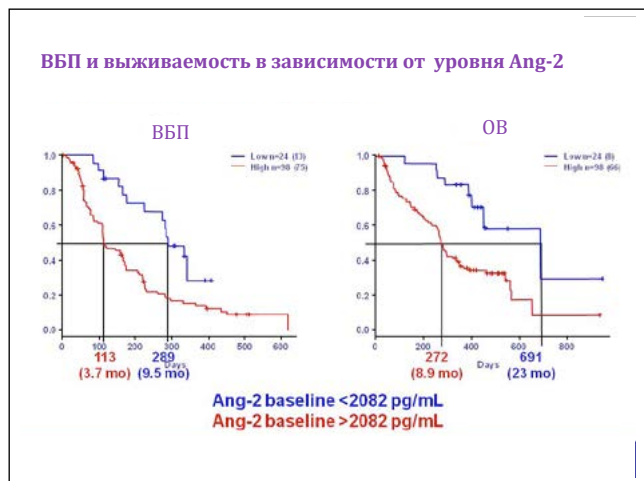
Безрецидивная выживаемость



опухоли эндометрия

II фаза исследования леватиниба у пациенток с распространенным/рецидивирующим раком эндометрия

- Леватиниб- мультитаргетный ингибитор киназ: VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR β, RET, kit
- ОЭ-22%
- Стабилизация-44%
- Прогрессирование-12%
- Медиана продолжительности эффекта-9 мес





RUSSCO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Контакты Оргкомитета

Общество онкологов-химиотерапевтов
123610 Москва
Пресненская наб. 12
Башня «Федерация»
www.gosoncweb.ru

Координатор:

Егорова Юлия
egorova@russco.org