

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова»

Криворотько П.В.



Категории рака молочной железы

- **Ранние стадии РМЖ**

Цель: потенциально излечить больную

- **Местно-распространённый РМЖ.**

Цель: паллиативная помощь, но не излечение; продление жизни; сохранение качества жизни

Виды хирургического лечения

1. Радикальная
(модифицированная)
мастэктомия по Patey-Dyson + реконструкция

2. Подкожная
мастэктомия с
сохранением или без
сохранения сосково-
ареолярного комплекса +
реконструкция

3. Органосохраняющие
операции:
квadrантэктомия или
сегментарная резекция +
биопсия сигнальных
лимфатических узлов +
лучевая терапия

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МИШЕНИ

- ✓ Рецепторы ЭСТРОГЕНОВ
- ✓ HER-семейство
- ✓ IGF-семейство
- ✓ PI3K, АКТ, mTOR
- ✓ Src
- ✓ TGF- β
- ✓ HSP90
- ✓ Ангиогенез (VEGF, VEGFR)
- ✓ PARP
- ✓ MAPK
- ✓ Интегрины
- ✓ PDGF, c-KIT (?)
- ✓ Протеасомы
- ✓ Модуляторы апоптоза
- ✓ Cyclins - cdk's
- ✓ COX-2
- ✓ PPAR-гамма
- ✓ RANK, RANK-L
- ✓ PTHrP
- ✓ Метиляция, диацетация
- ✓ Raf, ALK, MET и т.д.

Планирования лечения рака молочной железы (ранних стадий).

1. экспрессия рецепторов стероидных гормонов ER/PR;
2. экспрессия HER 2/neu;
3. степень злокачественности;
4. Ki 67

Иерархия признаков для планирования лечения рака молочной железы

- I. Клинические: сTNM, возраст, сопутствующая патология.
- II. Патоморфологические
 - - Размер опухоли (pT), состояние лимфоузлов (pN)
 - - Гистологический тип (протоковый, дольковый, особые формы)
 - - Степень злокачественности
 - - Инвазия лимфатических и кровеносных сосудов
 - - Мультифокальность, мультицентричность
 - - Внутрипротоковый компонент (EIC)

Иерархия признаков для планирования лечения РМЖ

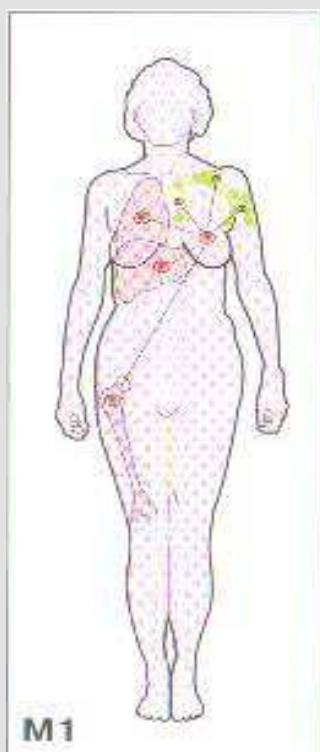
- III. Иммуногистохимическое исследование
 - - Экспрессия рецепторов стероидных гормонов (РЭ/РТТ)
 - - Экспрессия HER2
 - - Экспрессия ki67
 - - Иммуногистохимическое определение биологического подтипа (люминальный А, В, HER2-позитивный, трижды негативный)
- IV. Молекулярное профилирование
 - - Oncotype DX (низкий $RS < 18$, промежуточный, высокий $RS \geq 30$)
 - - L PAM 50 (низкий/ высокий риск)
 - - Mamma-Print (низкий/высокий риск)

Иерархия признаков для планирования лечения РМЖ

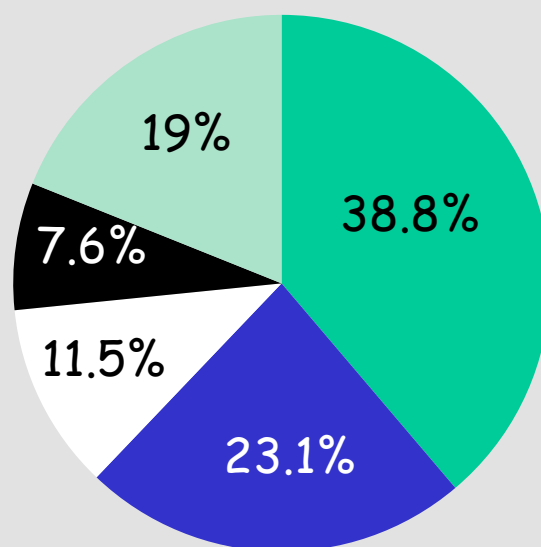
- V. Персонализированное планирование терапии
 - - Генетические абберации
 - - Cross talk между различными молекулярно-генетическими патогенетическими путями
 - - Tumor genom
 - Генетические характеристики индивидуальной опухолевой клетки

Принципы планирования системного лечения

TNM



Биологические
подтипы



- Люминальный-А
- Люминальный-В
HER2-негативный
- Люминальный-В
HER2-позитивный
- HER2-
сверхэкспрессирующ
ий
- Базально-подобный

Возраст

Пременопауза

Постменопауза

Тактика лечения в зависимости от биологических подтипов РМЖ позволяет:

1. улучшить или даже радикально изменить прогноз заболевания;
2. модифицировать его течение, снизить летальность;
3. продлить трудоспособный период больных.

Три типа рака молочной железы. ASCO 2006.

- I. HER2/neu (+)
- II. HER2/neu – ER – PgR – (BRCA1)
(basaloid phenotype или трижды
негативные)
- III. ER + (luminal phenotype A, B, C)

Патоморфологическая гетерогенность рака молочной железы (молекулярная классификация). Сан-Галлен, 2007

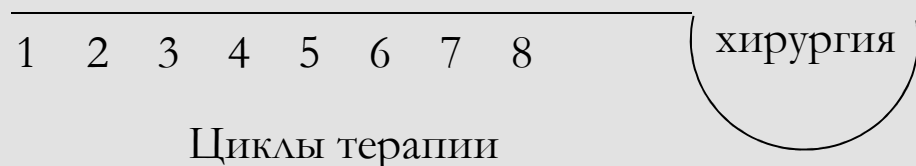
Типы РМЖ	Характеристика
Люминальный A B C	ЭР+/ПР+. Высокоэндокриночувствительные.
HER2/neu-положительный	
Базально-подобный фенотип	ЭР-/ПР-, HER2/neu (-) – «трижды негативные». BRCA-1. EGFR (+), циклин-E (+). Чувствительны к препаратам ПЛАТИНЫ и ингибиторам PARP.1 [poly (ADP-ribose) polymerase-1]

Иммуногистохимическая и FISH (fluorescent in situ hybridization) “Реконструкция” молекулярного фенотипа рака молочной железы (РМЖ). **Сан-Галлен, 2009**

Подтип РМЖ	Иммуногистохимические и FISH признаки
1. Люминальный А	ER+ и/или PR+ и HER 2 -
2. Люминальный В	ER+ и/или PR+ и HER 2 +
3. HER2 экспрессирующий (амплифицирующий)	ER-, PR- и HER 2 +
4. Базально-подобный	ER-, PR- и HER 2 -, СК (цитокератин) 5/6 + и/или EGFR +
5. Неклассифицируемый	(ER- , PR-, HER 2 -, СК 5/6 -, EGFR-) Все 5 маркеров – негативные

Хронология неоадъювантной и адъювантной терапии

А – неоадъювантная терапия



В – адъювантная терапия



- Неоадъювантная терапия опережает адъювантную на 2 - 4 недели
- Операция отодвигается на 12 недель или 24 недели.

Системная терапия операбельного рака молочной железы

- **Адъювантная терапия**
 - химиотерапия
 - гормонотерапия
 - таргетная терапия
- **Неоадъювантная терапия**
 - химиотерапия
 - гормонотерапия
 - таргетная терапия

Что такое адъювантная терапия?

- Проводится после хирургического этапа
- Направлена на элиминацию микрометастазов
- Химиотерапия
 - 4-6 месяцев полихимиотерапии
- Гормональная терапия
 - При рецептор-положительной опухоли

Адъювантная химиотерапия

(ESMO, 2007). Ann. Oncol. Vol.18-2007 p. 9-11

Режим	Число циклов	Продолжительность курса в неделях
A-CMF	4→4 (8)	3→4
CEF	6	4
AC → T	4→4	3→3
AC → T (G-GSF)	4→4	2→2 (dose-dense)
DAC	6	3
FEC → D	3→3	3→3
FEC 100	6	3
A → D → CMF	3→3 →3	3→3 →4

А-доксорубин; С-циклофосфамид; D- доцетаксел (таксотер) ;
Е-эпирубин;
G-GSF -филграстим ; Т-паклитаксел

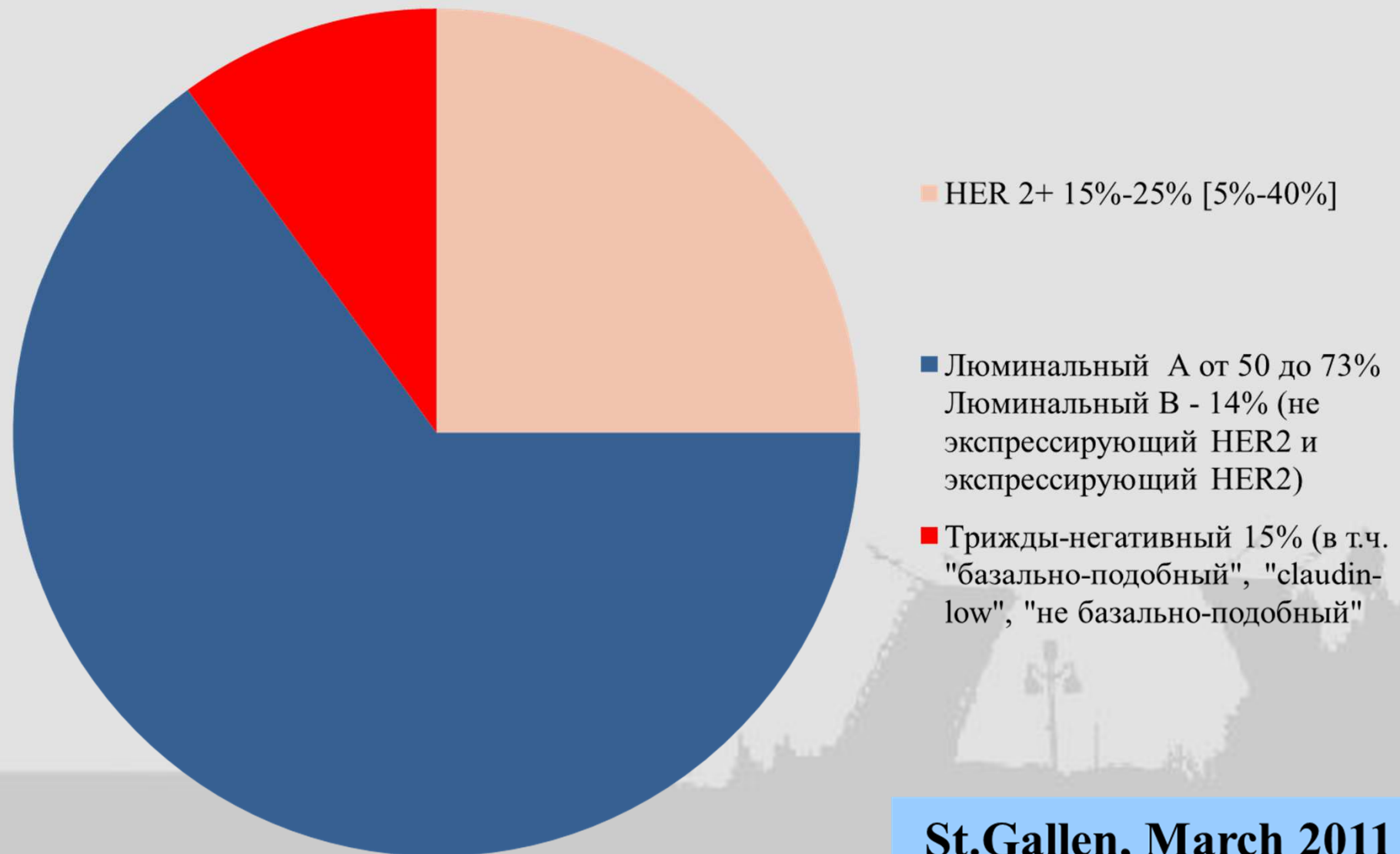
St. Gallen 2011- март 15-19.

12-я международная конференция по раку молочной железы.

Стратегия лечения, основанная на определении подтипов, отражающих патогенетическое разнообразие рака молочной железы.



«Суррогатные» подтипы РМЖ (ИГХ)



St.Gallen, March 2011

Т1. «Суррогатное» определение подтипов РМЖ

Биологический подтип (РМЖ)	Клинико-патоморфологическое определение	Примечание
Люминальный А	«Люминальный А»: ER и/или PgR положительный (согласно рекомендациям ASCO/CAP (2010). HER-2/neu – негативный (ASCO/CAP) Ki-67 низкий (<14%). *	* Этот «разделительный срез» для Ki-67 индекса установлен при сравнении PAM 50 – типирования РМЖ (Cheang, 2009). Местный и центральный контроль качества окрашивания на Ki-67 является важным.

St.Gallen, March
2011

Т2. «Суррогатное» определение подтипов РМЖ

Биологический подтип (РМЖ)	Клинико-патоморфологическое определение	Примечание
Люминальный В	«Люминальный В (HER-2 – негативный)»: ER и/или PgR – позитивный, HER-2/neu – негативный. Ki-67 высокий. (> 14%)	Гены, показывающие высокую пролиферацию, являются маркерами плохого прогноза при генном профилировании (multiple genetic assays) [Wirapati, 2008]. Если нет возможности определить Ki-67, некоторые альтернативные оценки опухолевой пролиферации, такие как степень злокачественности, могут быть использованы для отличия «Люминального А» от «Люминального В (HER-2/neu – негативного)»
	«Люминальный В (HER-2 – позитивный)»: ER и/или PgR – позитивный, любой Ki-67, HER-2 – сверхэкспрессирован	Как эндокринотерапия так и анти-HER-2 – терапия могут быть показаны.

**St.Gallen, March
2011**

Т3. «Суррогатное» определение подтипов РМЖ

Биологический подтип (РМЖ)	Клинико-патоморфологическое определение	Примечание
Базально-подобный рак	«Трижды негативный (дуктальный)»: ER и PgR отсутствуют. Опухоль HER-2 – негативная.	Приблизительно 80% частичного совпадения между «трижды негативным» и «базальным» подтипами РМЖ. Но «трижды негативный» также включает некоторые особые гистологические типы – такие как <u>медуллярную карциному и железисто-кистозную карциному с низким риском отдалённых метастазов.</u> Окрашивание на базальные кератины, хотя и показано для того, чтобы помочь определить истинно базально-подобные опухоли, всё же считается недостаточно воспроизводимым для широкого использования.

St.Gallen, March
2011

Т4 «Суррогатное» определение подтипов РМЖ

Биологический подтип (РМЖ)	Клинико-патоморфологическое определение	Примечание
Erb-B2 сверхэкспрессирующий	«HER-2 – позитивный (не люминальный)»: HER-2 сверхэкспрессирован или амплифицирован. ER и PgR отсутствуют.	Высокая степень пролиферации (Ki 67 > 14%)

Т1. Системное лечение, рекомендованное для различных подтипов РМЖ

Подтип	Тип терапии	Примечание по терапии
«Люминальный А»	Одна эндокринотерапия	Очень немногие больные нуждаются в цитотоксической терапии (например, при наличии множественных метастатических лимфоузлов или других индикаторах риска

T2. Системное лечение, рекомендованное для различных подтипов РМЖ

Подтип		Тип терапии	Примечание по терапии
«Люминальный (HER-2 негативный)»	В –	Эндокринотерапия +/- цитотоксическая терапия	Назначение и тип цитотоксической терапии может зависеть от уровня экспрессии гормональных рецепторов, оценки риска и предпочтений пациента.
«Люминальный (HER-2 –позитивный)»	В	Цитотоксическая терапия + анти HER-2 терапия + эндокринотерапия)	Нет в наличии убедительных данных, чтобы отказаться от цитотоксической терапии в этой группе.

Т3. Системное лечение, рекомендованное для различных подтипов РМЖ (St.Gallen,2011)

Подтип	Тип терапии	Примечание по терапии
HER-2 –положительный (не люминальный)	Цитотоксическая терапия + анти HER- 2 терапия	Пациенты очень низкого риска (например, (p)T1a и (p) N0) могут наблюдаться без системной адъювантной терапии.
Трижды негативный (дуктальный)	Цитотоксическая химиотерапия	

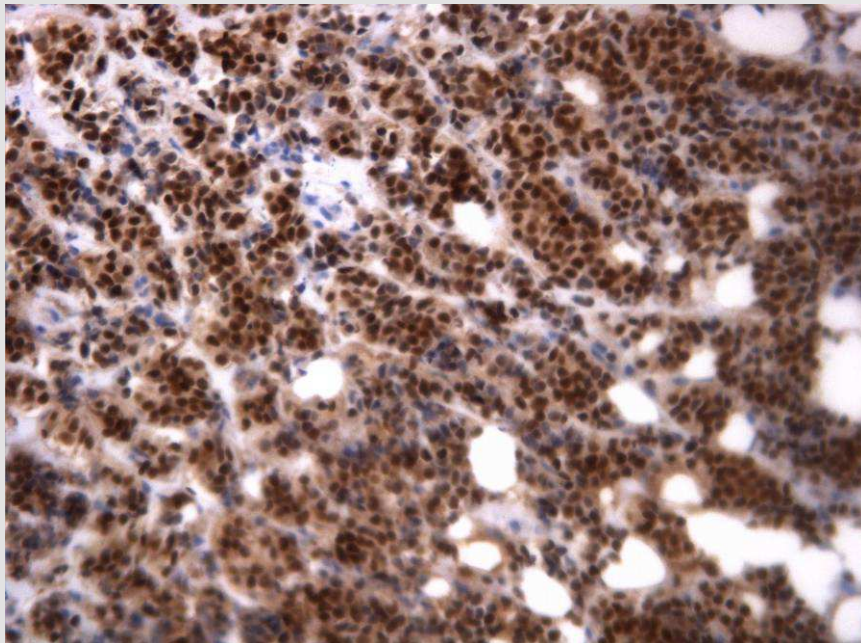
Т4. Системное лечение, рекомендованное для различных подтипов РМЖ

Подтип	Тип терапии	Примечание по терапии
Особые гистологические типы *		
А. Эндокриночувствительные	Эндокринотерапия	
В. Эндокринонечувствительные **	Цитотоксическая химиотерапия	Медуллярная и железисто - кистозная карциномы не нуждаются в адъювантной цитотоксической терапии (если (pN0) негативные лимфоузлы).

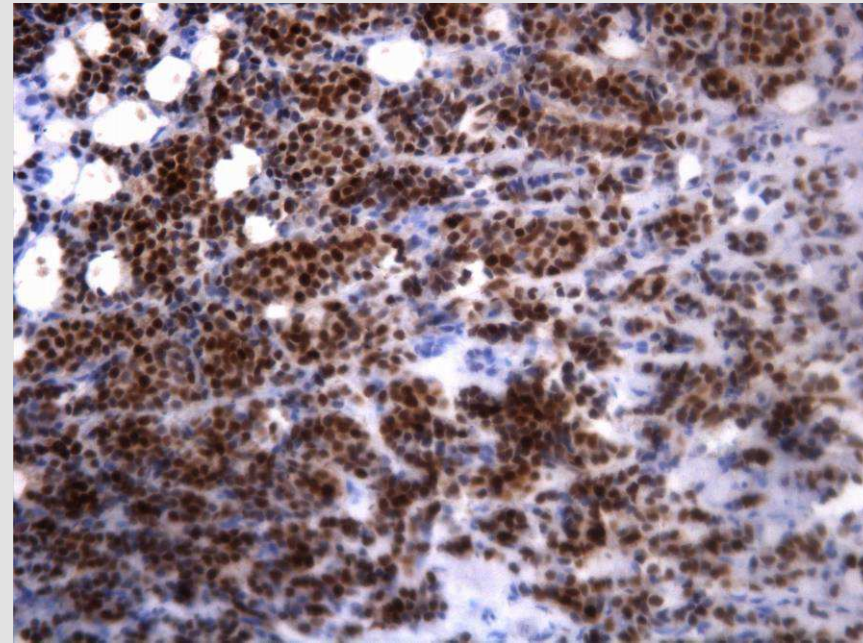
*Особые гистологические типы: Эндокрино-чувствительные (крибриформная, тубулярная и слизистая);

**эндокрино-нечувствительные (апокриновая, железистокистозная и метapластическая карциномы).

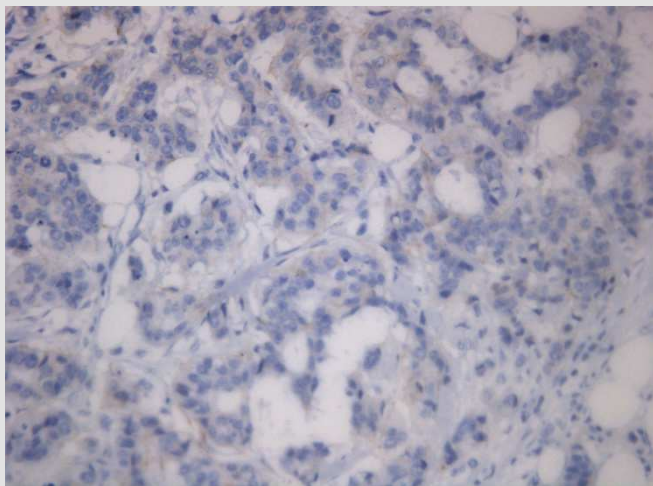
**St.Gallen, March
2011**



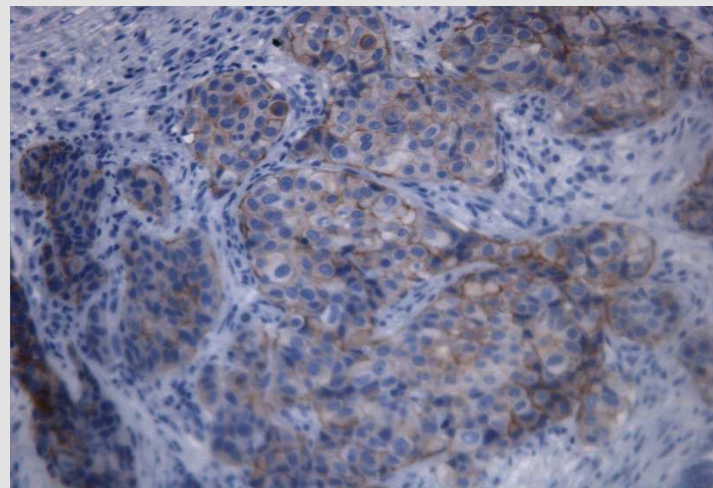
ЭР +



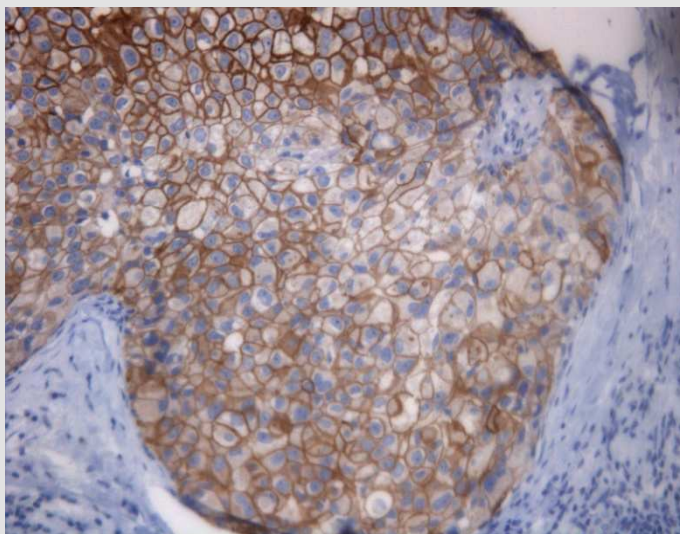
ПР +



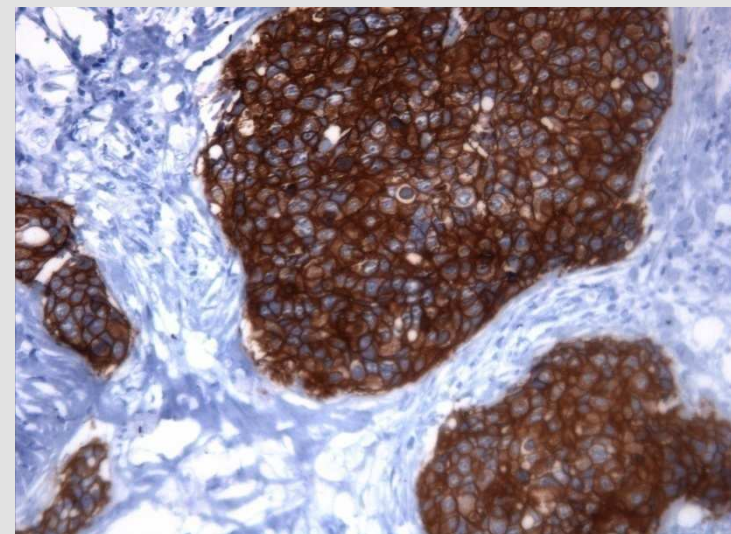
HER 2 neu-0



HER 2 neu-1+



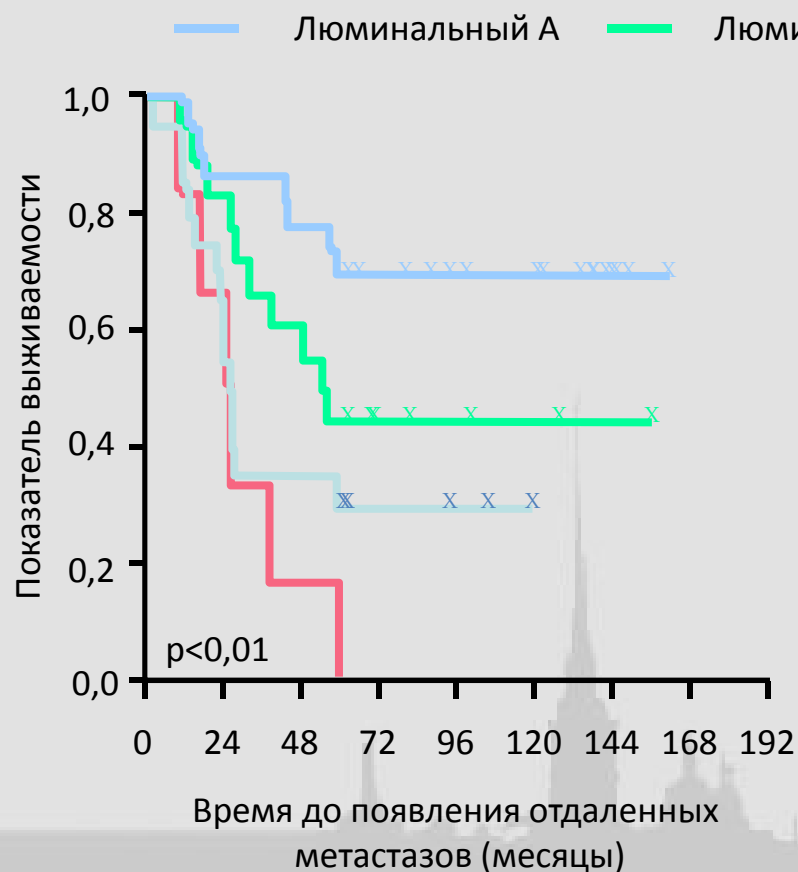
HER 2 neu-2+



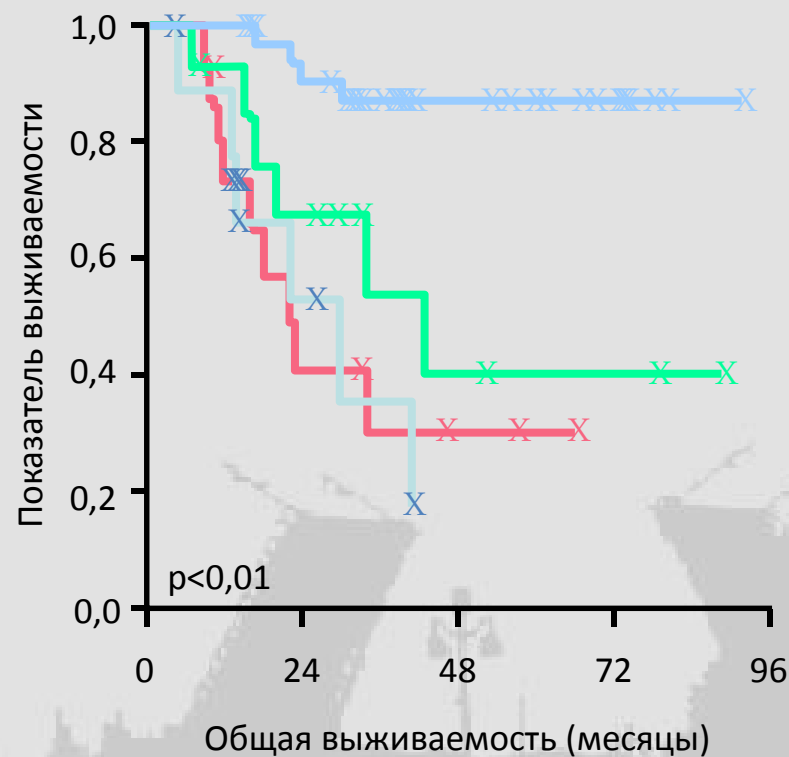
HER 2 neu-3+

HER2-позитивный рак молочной железы

(А) Время до появления отдаленных метастазов



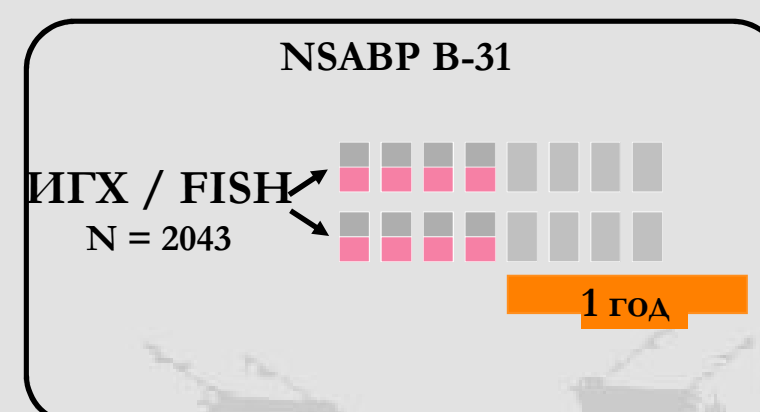
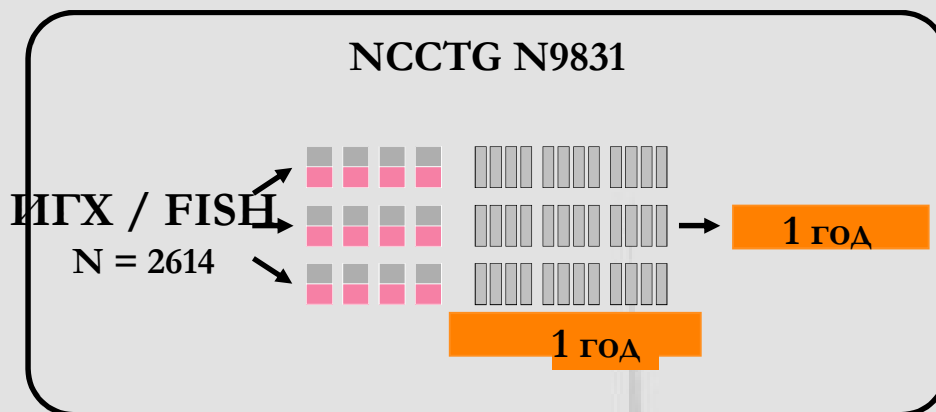
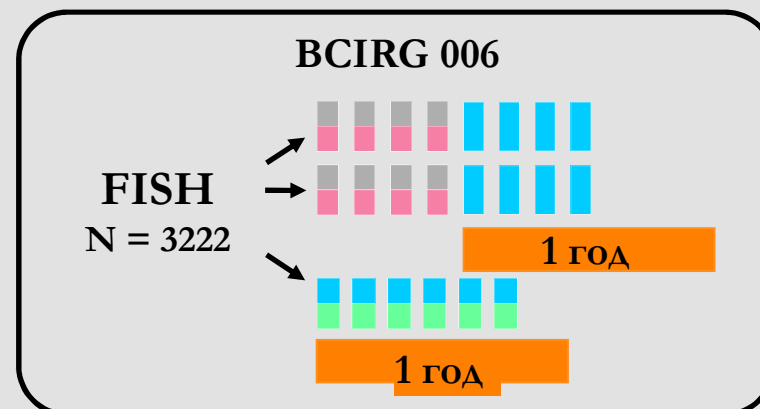
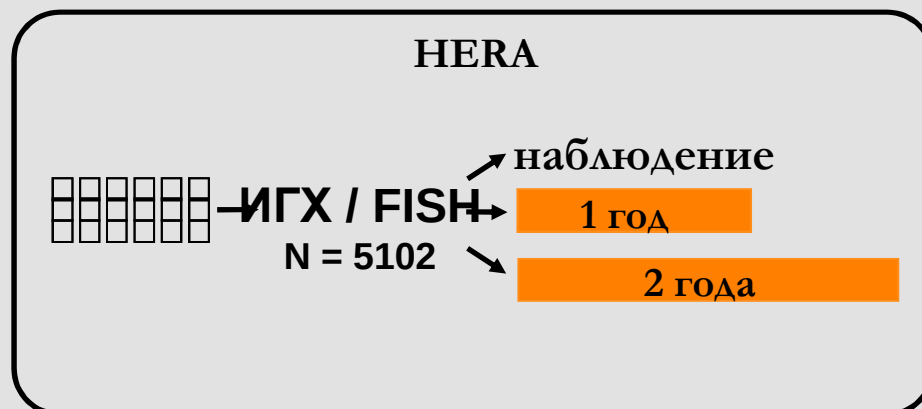
(В) Выживаемость



Открытые вопросы

- Какова длительность терапии для пациенток с маленькой опухолью (менее 1 см) или пожилых пациенток (более 70 лет)?
- Какова оптимальная длительность терапии Герцептином?
- Конкурентное назначение ХТ и Герцептна лучше, чем последовательное или нет?
- Какова все-таки роль антрациклинов?
- Увеличат ли новые таргетные препараты эффективность лечения при добавлении к Герцептину?

4 базовых исследования доказали эффективность адъювантной терапии HER2-позитивного рРМЖ трастузумабом в течение года



химиотерапия
+/- ЛТ

доксорубицин +
циклофосфамид

доцетаксел

доцетаксел +
карбоплатин

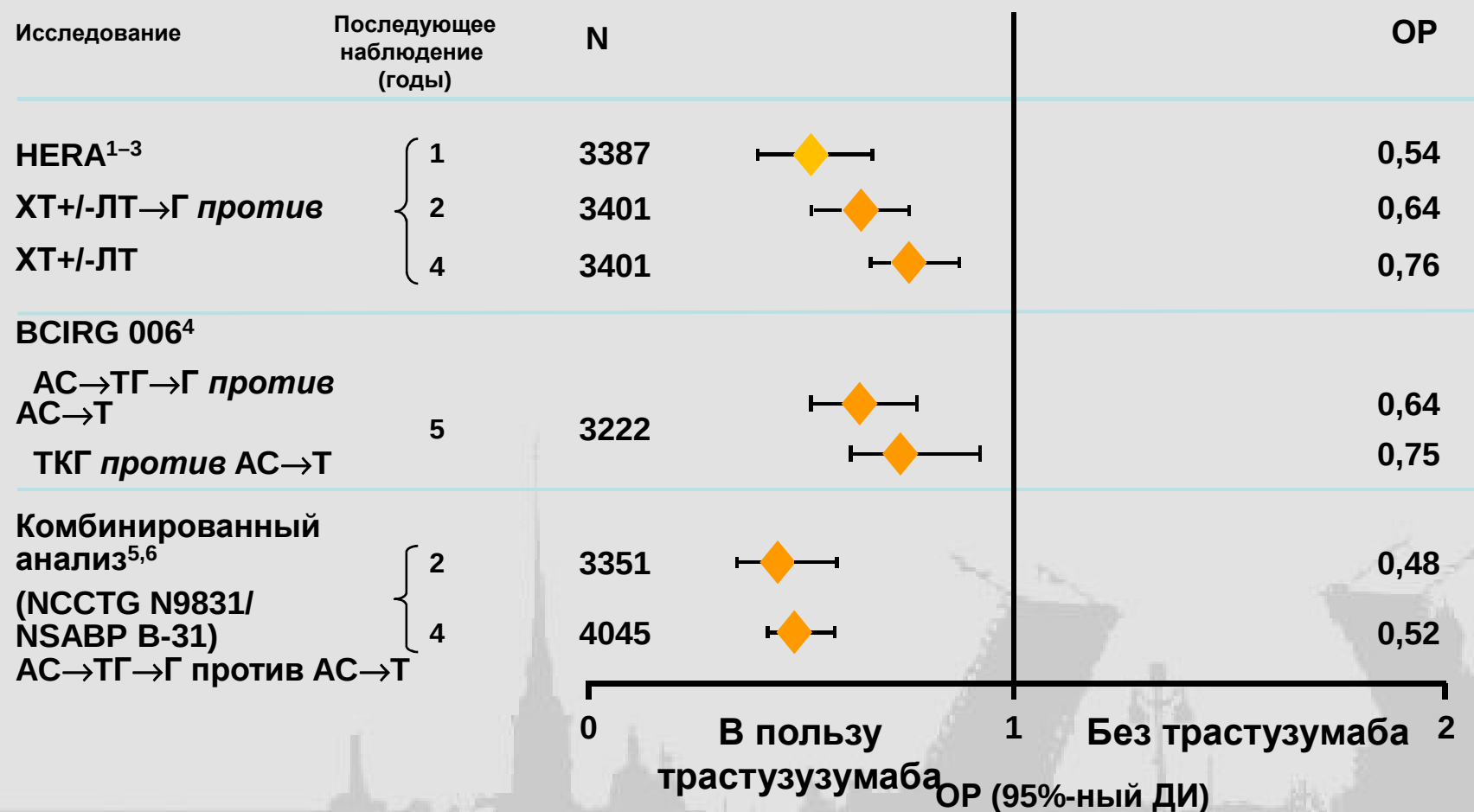
трастузумаб

паклитаксел

рРМЖ - ранний рак молочной железы;
ИГХ, иммуногистохимическое исследование;
FISH, флуоресцентная гибридизация *in situ*

1. Gianni L, *et al.* 2011
2. Slamon D, *et al.* 2011
3. Perez EA, *et al.* 2011

Назначение трастузумаба в адъювантном режиме: доказанное увеличение безрецидивной выживаемости



ОР - отношение рисков; ХТ- химиотерапия
ЛТ- лучевая терапия; Г- трастузумаб; Т- таксан
АС- доксорубицин + циклофосфамид; К - карбоплатин

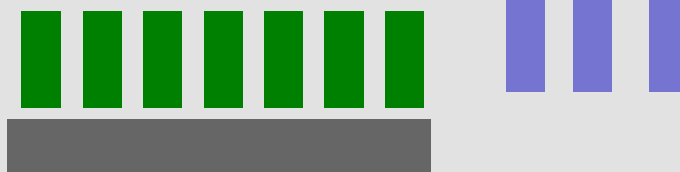
1. Piccart-Gebhart MJ, *et al.* 2005; 2. Smith I, *et al.* 2007; 3. Gianni L, *et al.* 2011
4. Slamon D, *et al.* 2011; 5. Romond EH, *et al.* 2005; 6. Perez EA, *et al.* 2011

FinHer: дизайн исследования

N=58



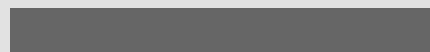
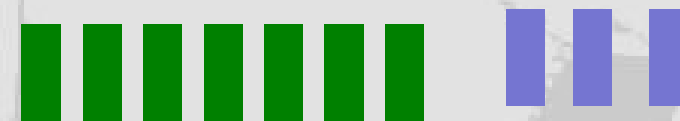
N=62



N=54



N=58



Трастузумаб 9 недель



Т
а



Винорельбин



FEC

FinHer

Статус лимфатическ их узлов	Трастузумаб (116)	Без Трастузумаба (116)
0	12 (10%)	25 (22%)
1-3	64(55%)	58(50%)
>3	40 (34%)	33 (28%)

Исследования адъювантной терапии трастузумабом: безрецидивная и общая выживаемость

Figure 7. Disease-free survival: all studies.

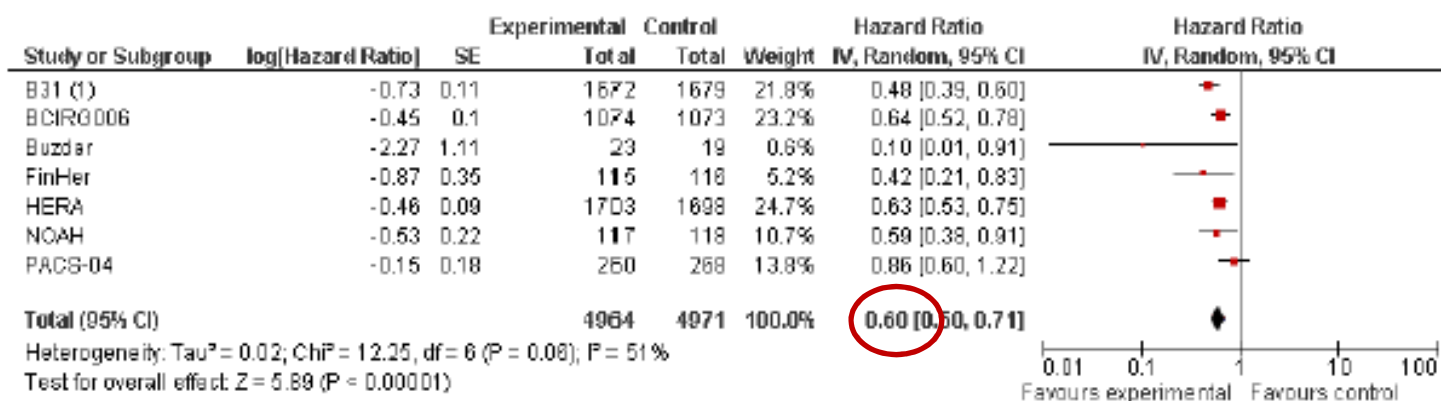
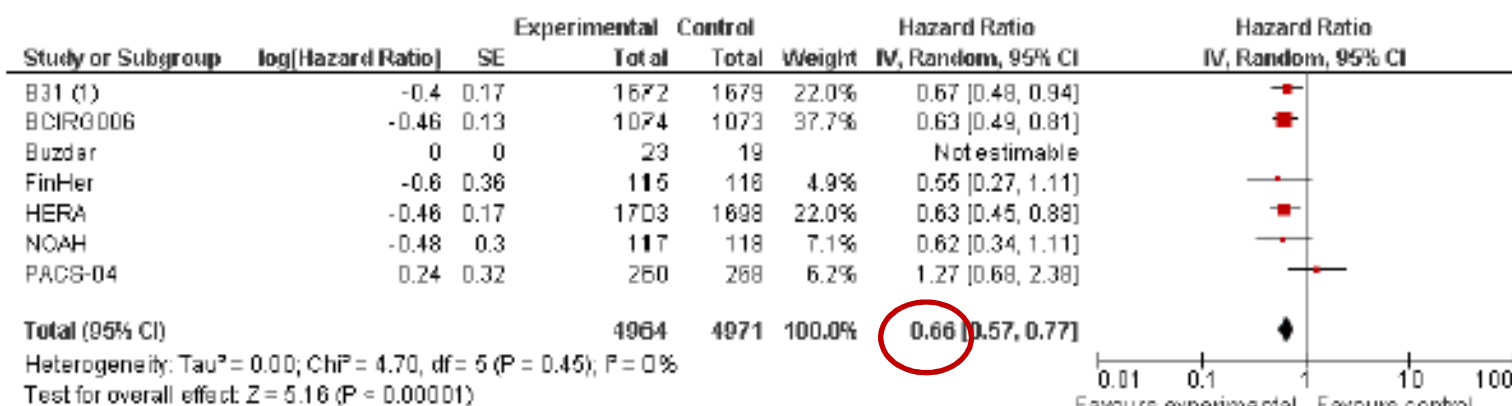
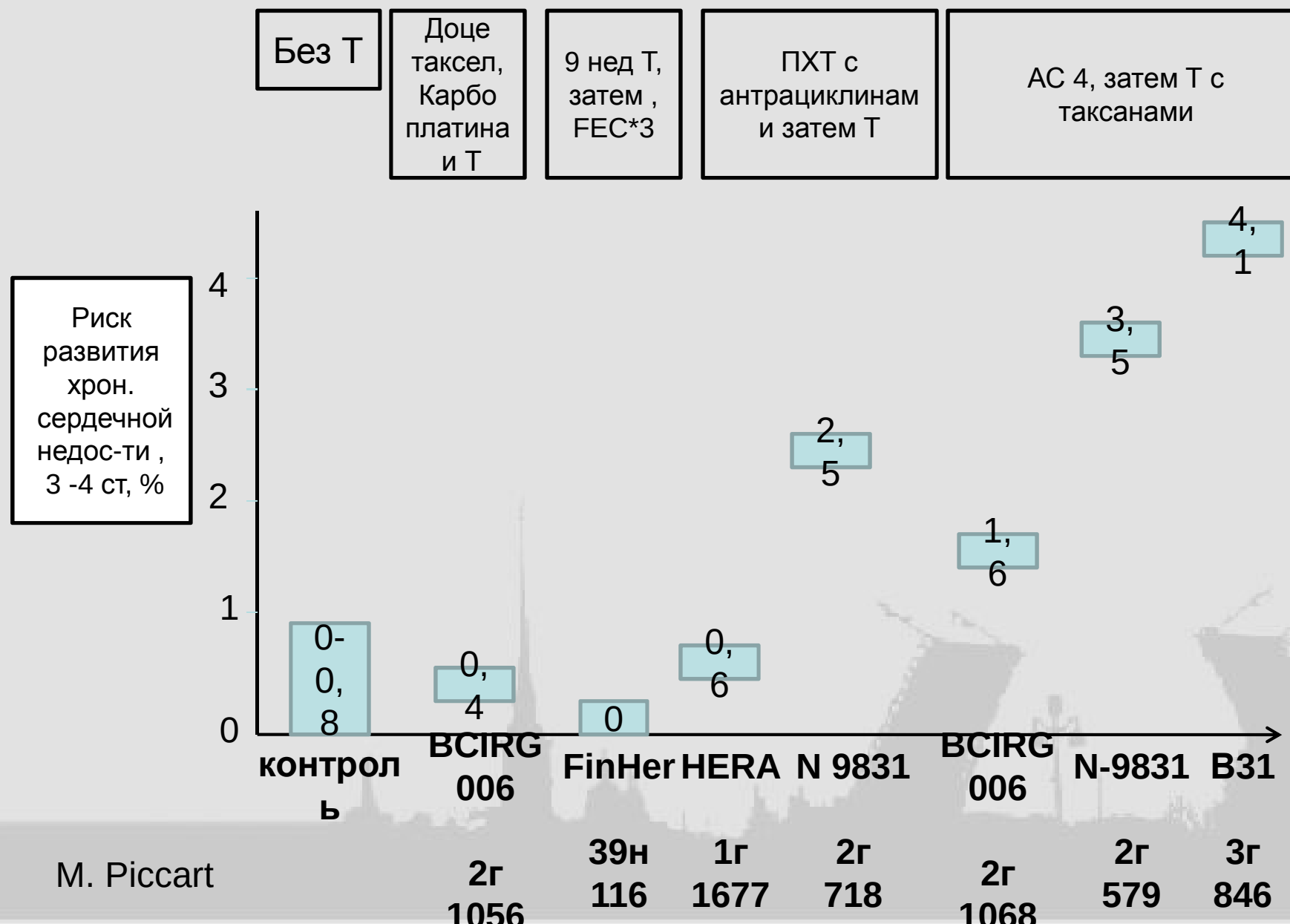


Figure 4. Overall survival: all studies.



(1) B31+N9831

Исследования адъювантного назначения трастузумаба: Кардиотоксичность

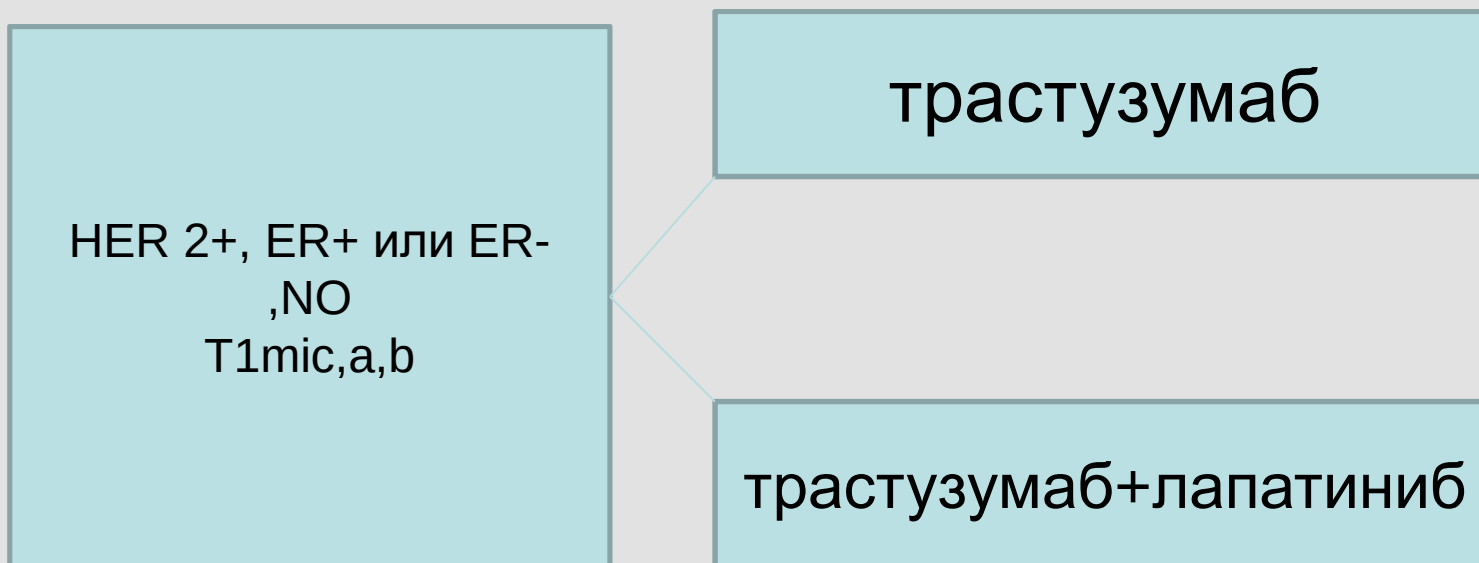


Перспективы



SWOG S0914

- Гипотеза: монотерапия таргетными препаратами позволит достигнуть > 90 % 5 –ти летней БРВ, без химиотерапии

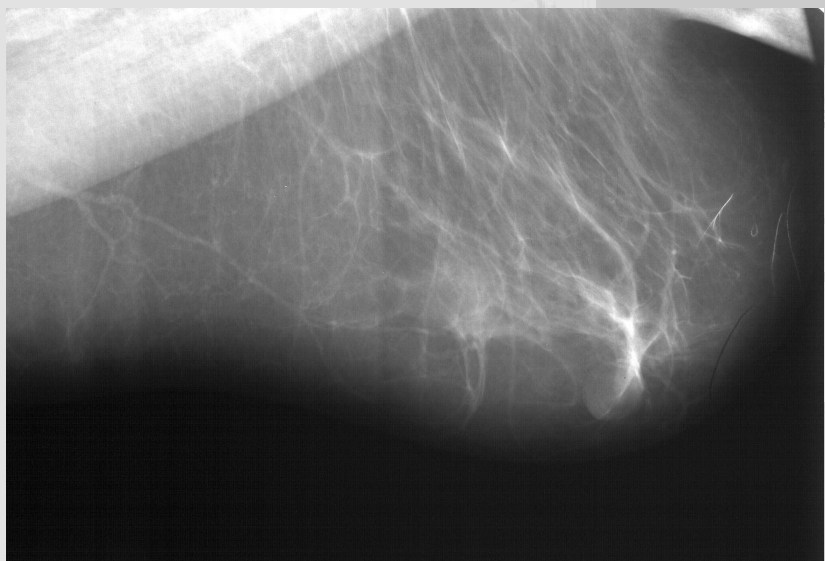


Системная терапия операбельного рака молочной железы

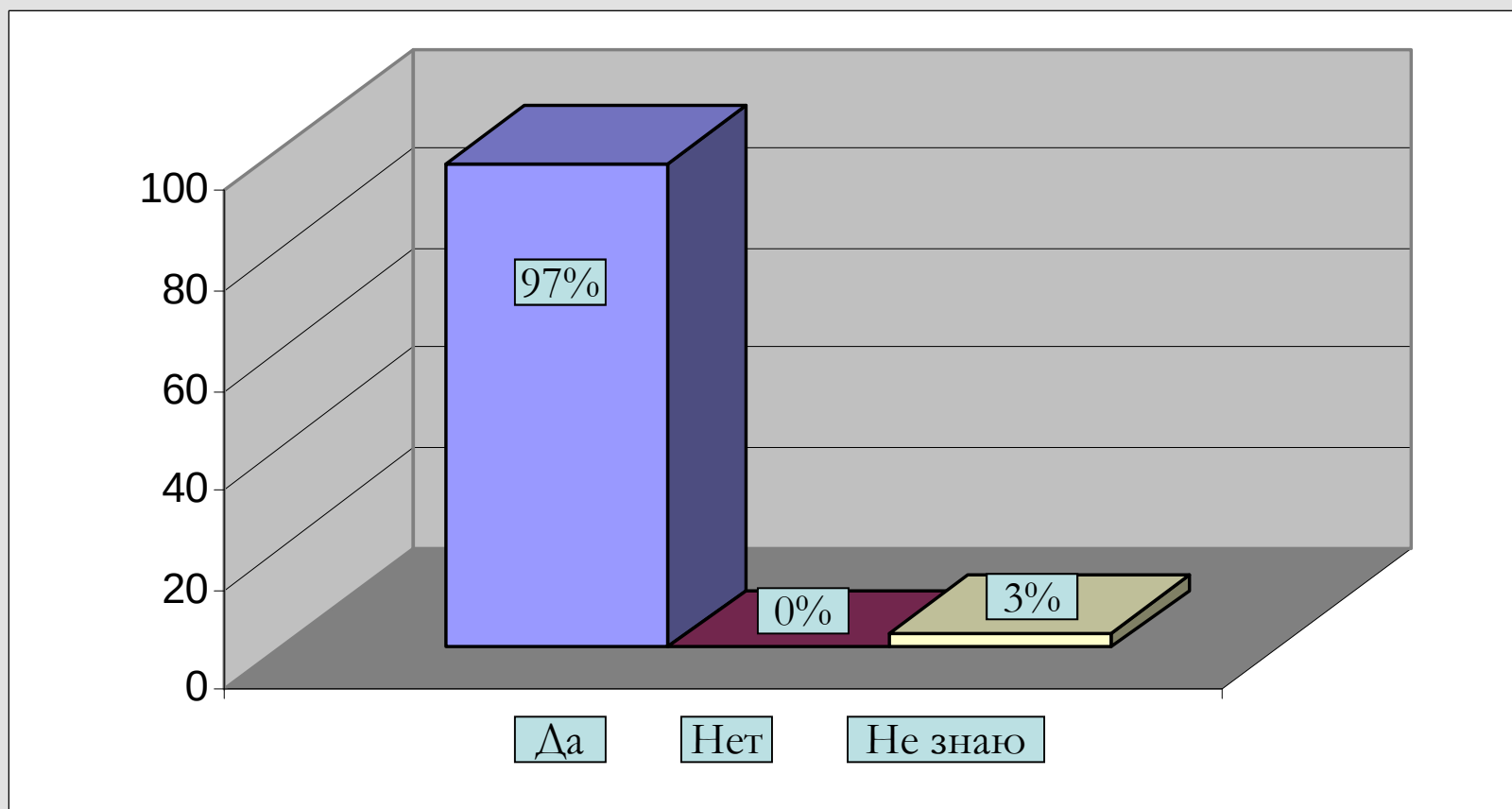
- **Адъювантная терапия**
 - химиотерапия
 - гормонотерапия
 - таргетная терапия
- **Неоадъювантная терапия**
 - химиотерапия
 - гормонотерапия
 - таргетная терапия

Клиническое обоснование неoadъювантной терапии

1. Оценка чувствительности опухоли к определённому режиму химиотерапии или эндокринотерапии (предсказывающий критерий *in vivo*).
2. Степень регресса опухоли в ответ на неoadъювантное лечение применяющаяся как прогностический фактор.
3. Высокая вероятность (до 80%) перехода ранее неоперабельных РМЖ в операбельные.
4. Возрастание частоты выполнения органосохраняющих операций.



Если неоадьювантная химиотерапия показана, должна ли она включать таксаны?



Consensus. St.Gallen, 2011

Неоадьювантная химиотерапия

1). Эффективность предоперационной химиотерапии не уступает (но и не превосходит) результаты адьювантной химиотерапии.

Показатели безрецидивной и общей выживаемости были одинаковыми для обеих групп.

Неoadъювантная химиотерапия

- **2). При проведении предоперационной химиотерапии**
 - **полный эффект 36 - 40% больных**
 - **частичный у 35 - 43 %**
 - **стабилизация - у 18 - 20%**
 - **прогрессирование - 3 - 9%.**

Эффект от химиотерапии коррелирует с продолжительностью безрецидивного периода, но не оказывает существенного влияния на продолжительность жизни. Только в группе больных с морфологически подтвержденной полной регрессией отмечается статистически значимое увеличение 5-летней безрецидивной и общей выживаемости;

Неоадьювантная химиотерапия

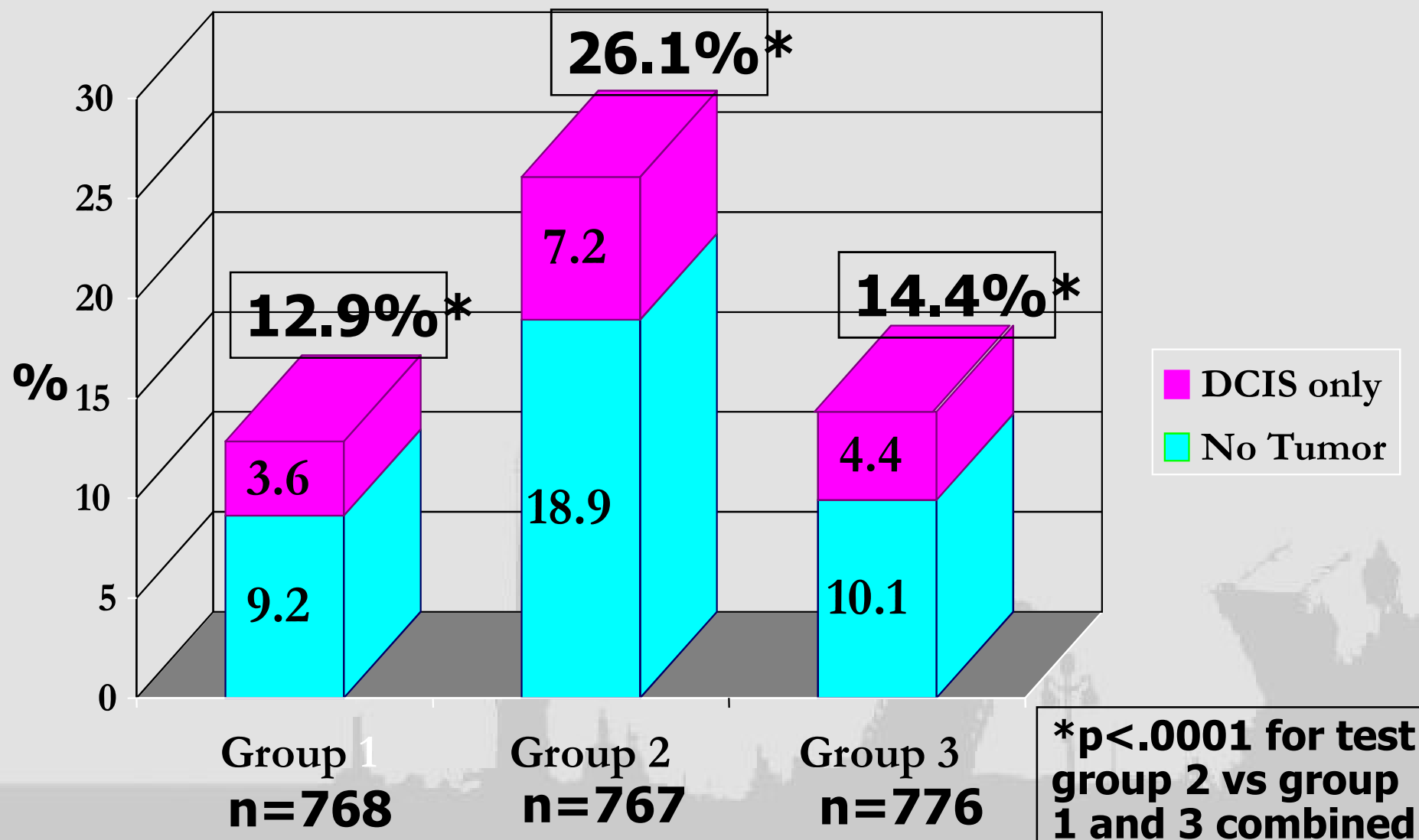
Завершившиеся исследования Доцетаксела (III фаза)

- NSABP B-27
- Aberdeen TAX 301 Study
- GEPARDUO trial
- GEPARTRIO trial
- Anglo-Celtic trial

NSABP B-27 (2411 б-ных)

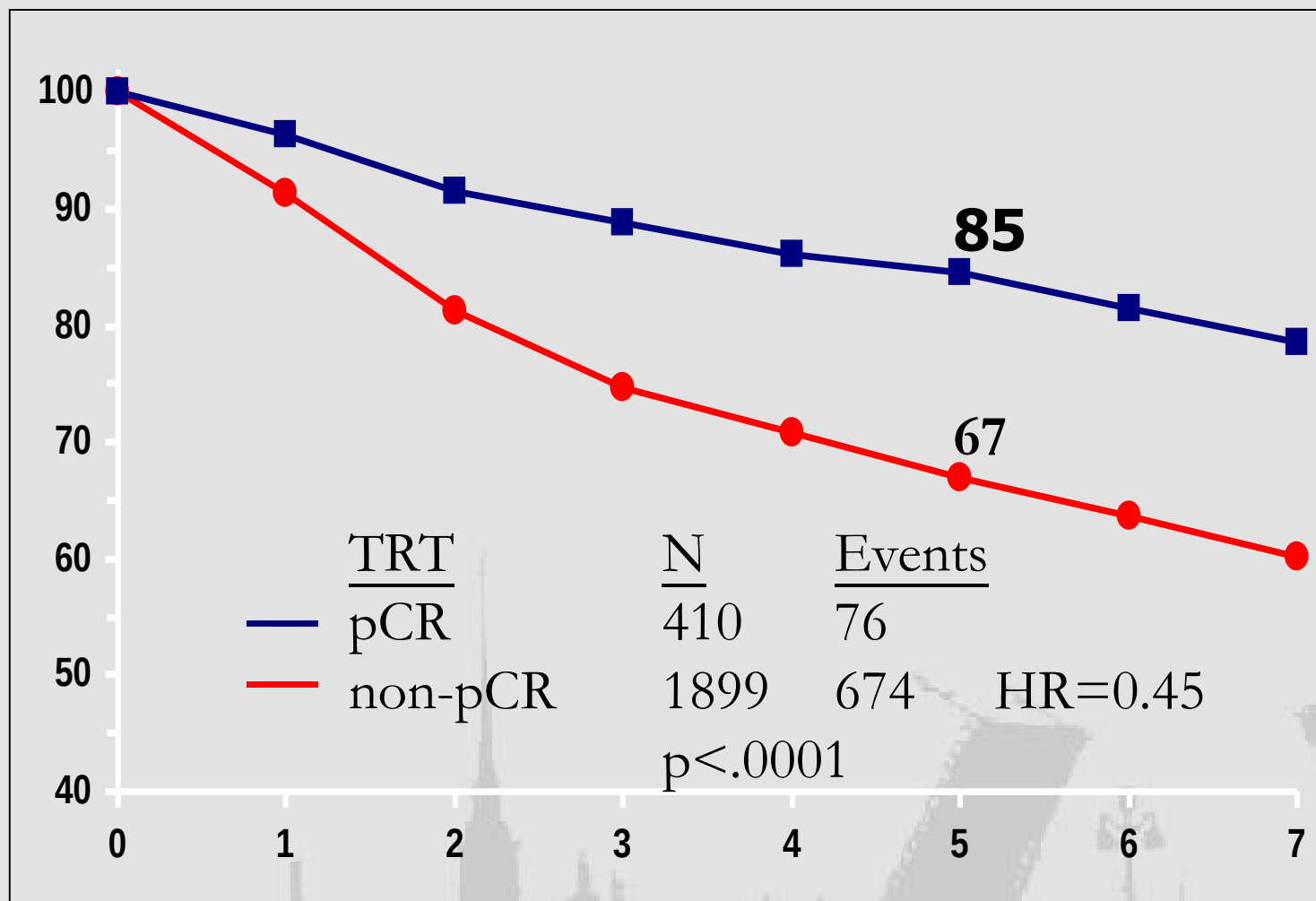


NSABP B-27: Полный морфологический регресс



NSABP B-27

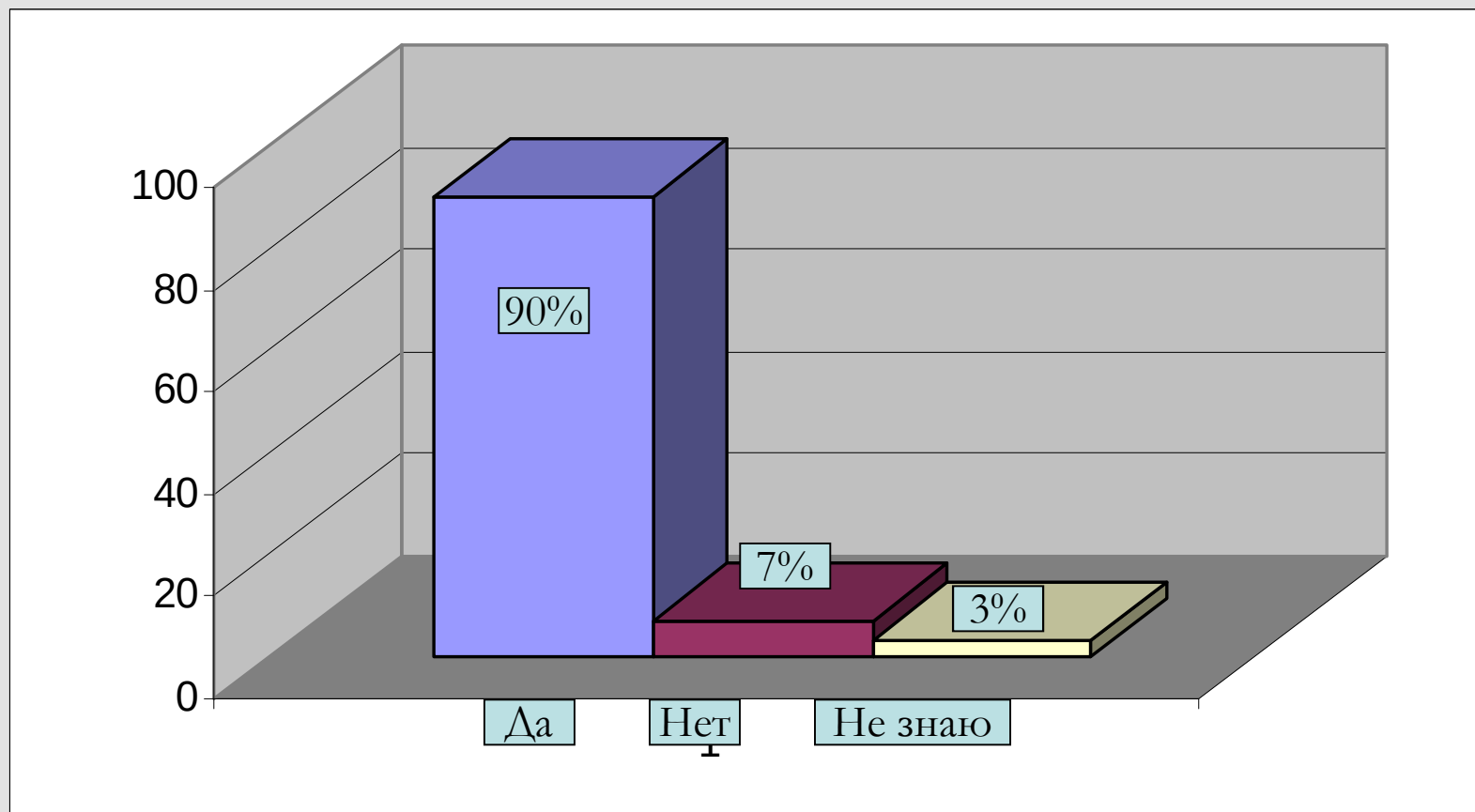
Безрецидивная выживаемость и pCR



Системная терапия рака молочной железы

- **Адъювантная терапия**
 - химиотерапия
 - гормонотерапия
 - таргетная терапия
- **Неоадъювантная терапия**
 - химиотерапия
 - гормонотерапия
 - таргетная терапия

Показана ли одна неоадъювантная эндокринотерапия у больных с высоко эндокриночувствительным РМЖ?



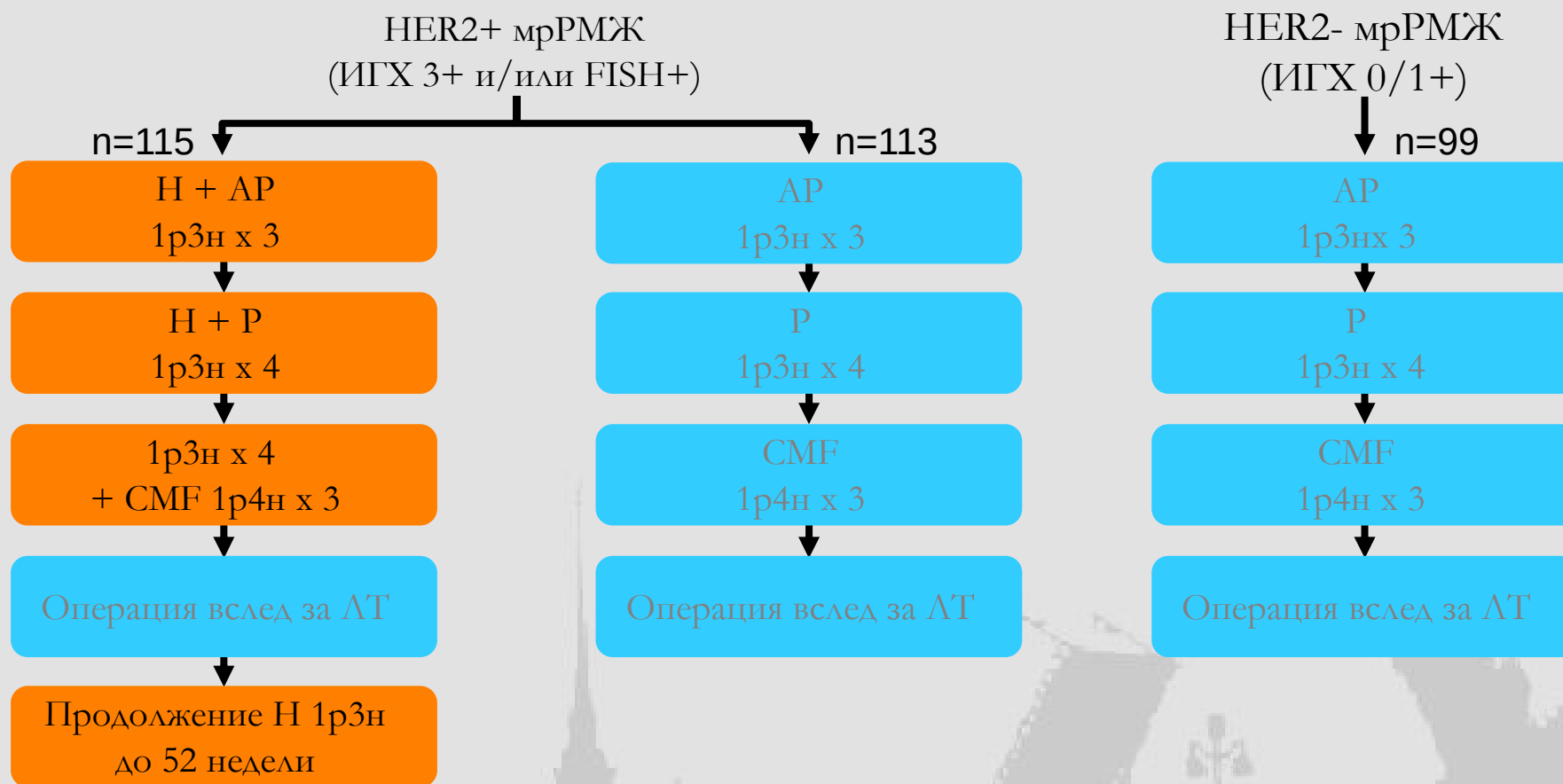
Consensus. St.Gallen, 2009

Системная терапия рака молочной железы

- **Адъювантная терапия**
 - химиотерапия
 - гормонотерапия
 - таргетная терапия
- **Неоадъювантная терапия**
 - химиотерапия
 - гормонотерапия
 - таргетная терапия

Герцептин в неоадъюванте

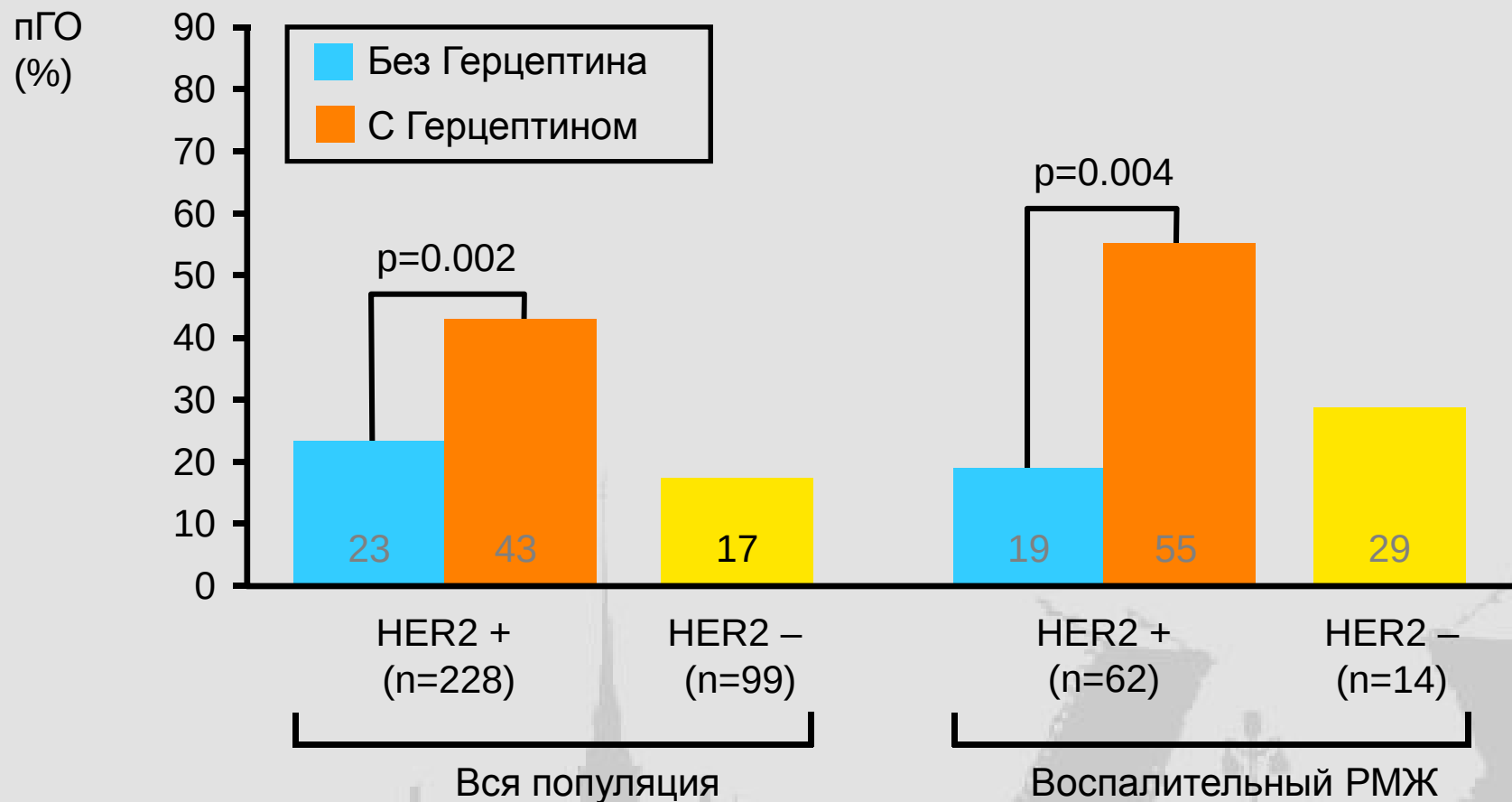
Исследование NOAH



Пациентки с положительными рецепторами гормонов получали в адъюванте тамоксифен;
АР, доксорубицин 60 мг/м², паклитаксел 150 мг/м²; Н, Герцептин 8 мг/кг нагрузочная доза, затем 6 мг/кг;
мрРМЖ, местно-распространенный РМЖ; Р, паклитаксел 175 мг/м²; 1р3н, 1 раз в 3 недели 1р4н, 1 раз в 4 недели

Герцептин в неоадъюванте

Исследование NOAH: значительно увеличение уровня пГО





До лечения

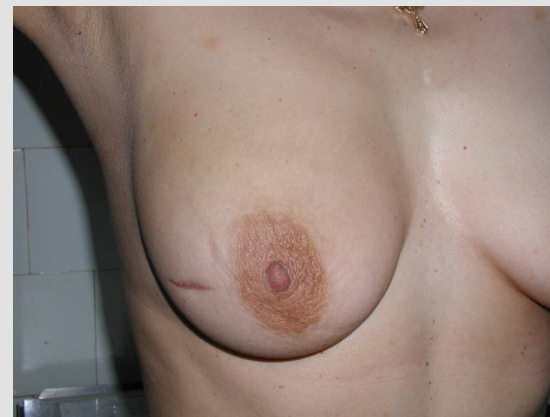


Через 9 нед.

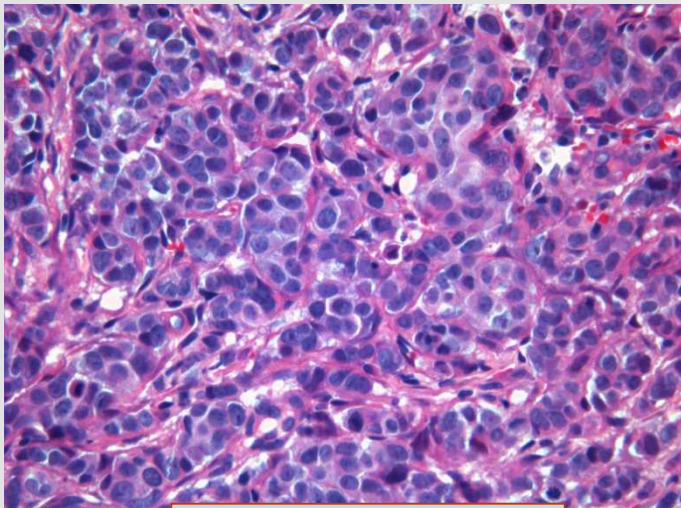


Через 18 нед.

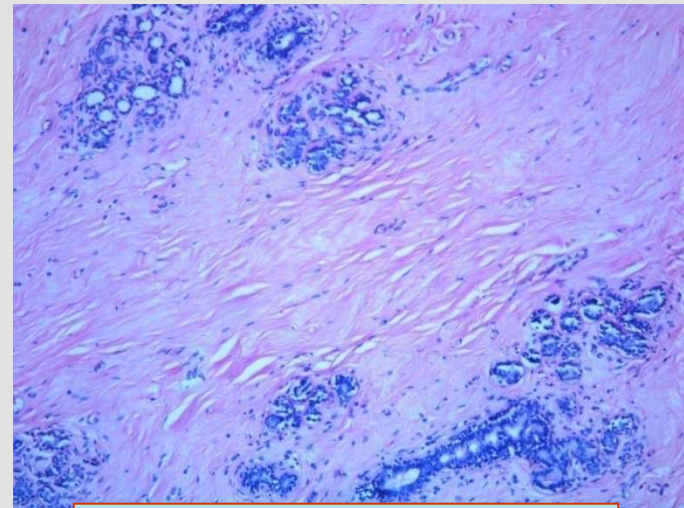
Рис. 2. Больная воспалительной формой рака молочной железы (ВФРМЖ).



Полный патоморфологический ответ

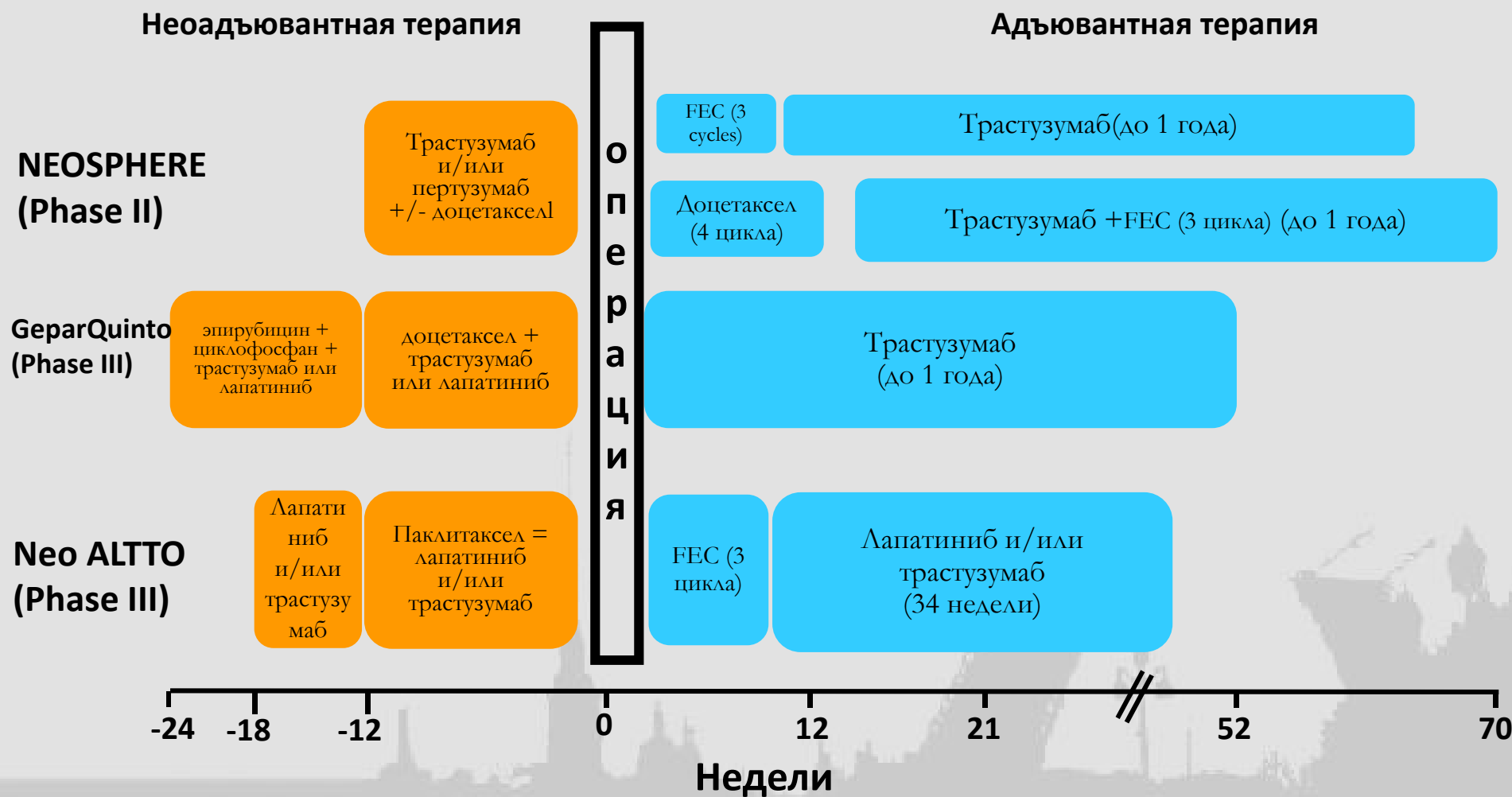


До лечения
(трепан-биопсия)



После лечения
(операционный материал)

Обзор неоадьювантных исследований РМЖ, HER2 +



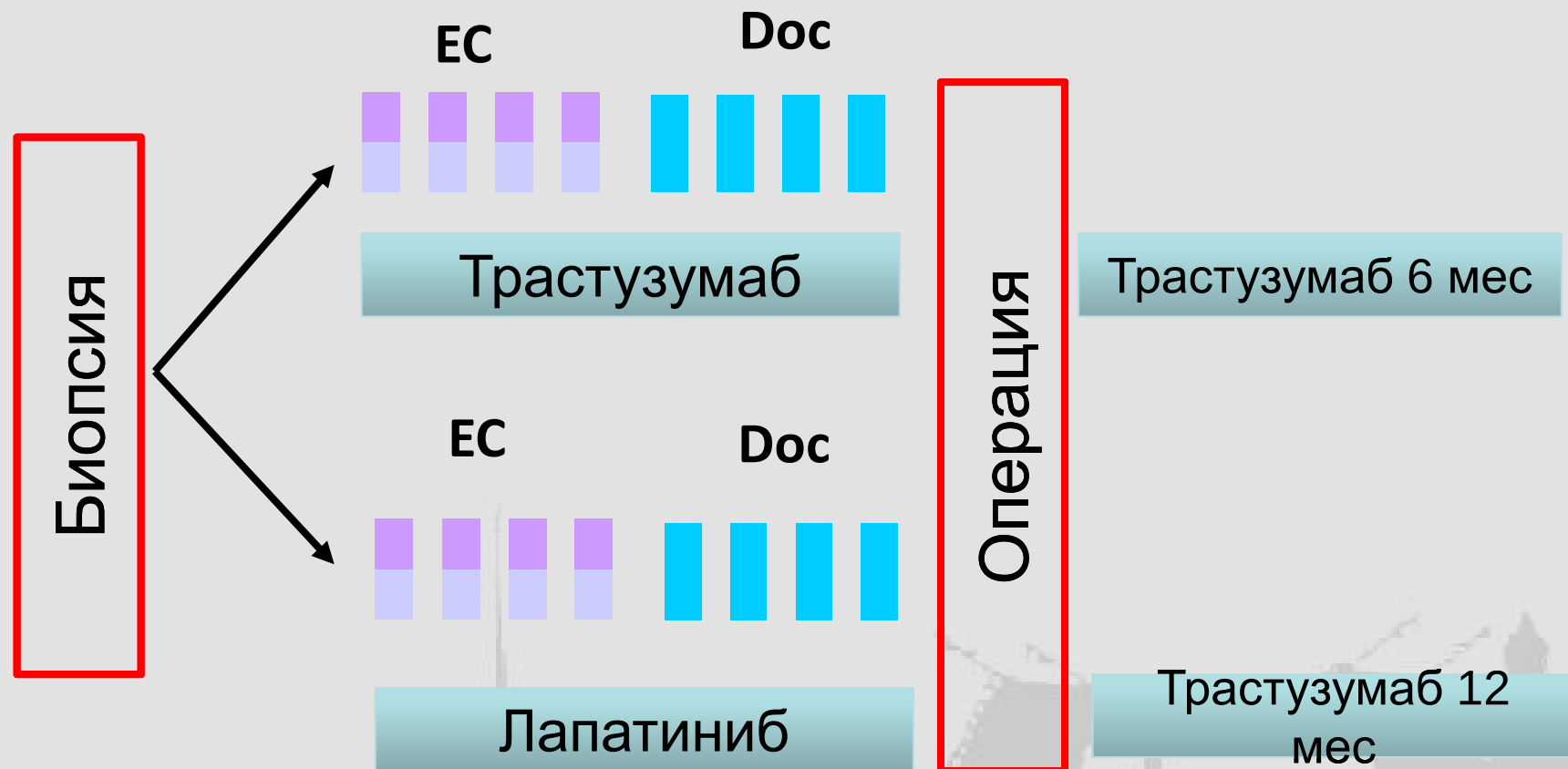
NeoSphere: pCR в молочной железе и статус регионарных лимфатических узлов

	пациенты, %			
	ТН (n=107)	ТНР (n=107)	НР (n=107)	ТР (n=96)
pCR в молочной железе, %	29.0	45.8	16.8	24.0
pCR и pN0, %	21.5	39.3	11.2	17.7
pCR и pN+, %	7.5	6.5	5.6	6.3

pCR, патоморфологический полный регресс;
Н, трастузумаб; Р, пертузумаб; Т, доцетаксел

L. Gianni et al 2010

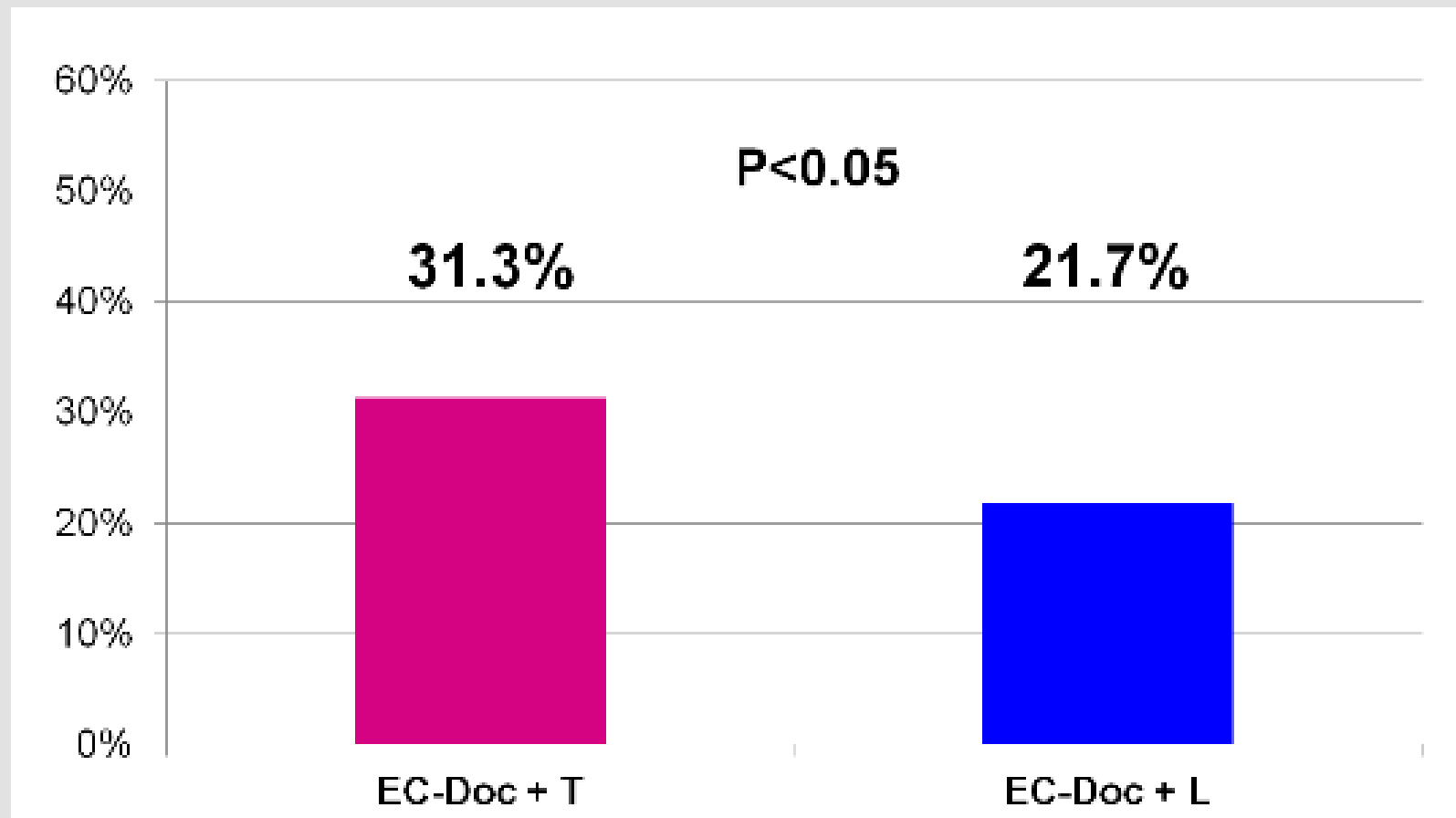
Geoparquinto: Дизайн исследования



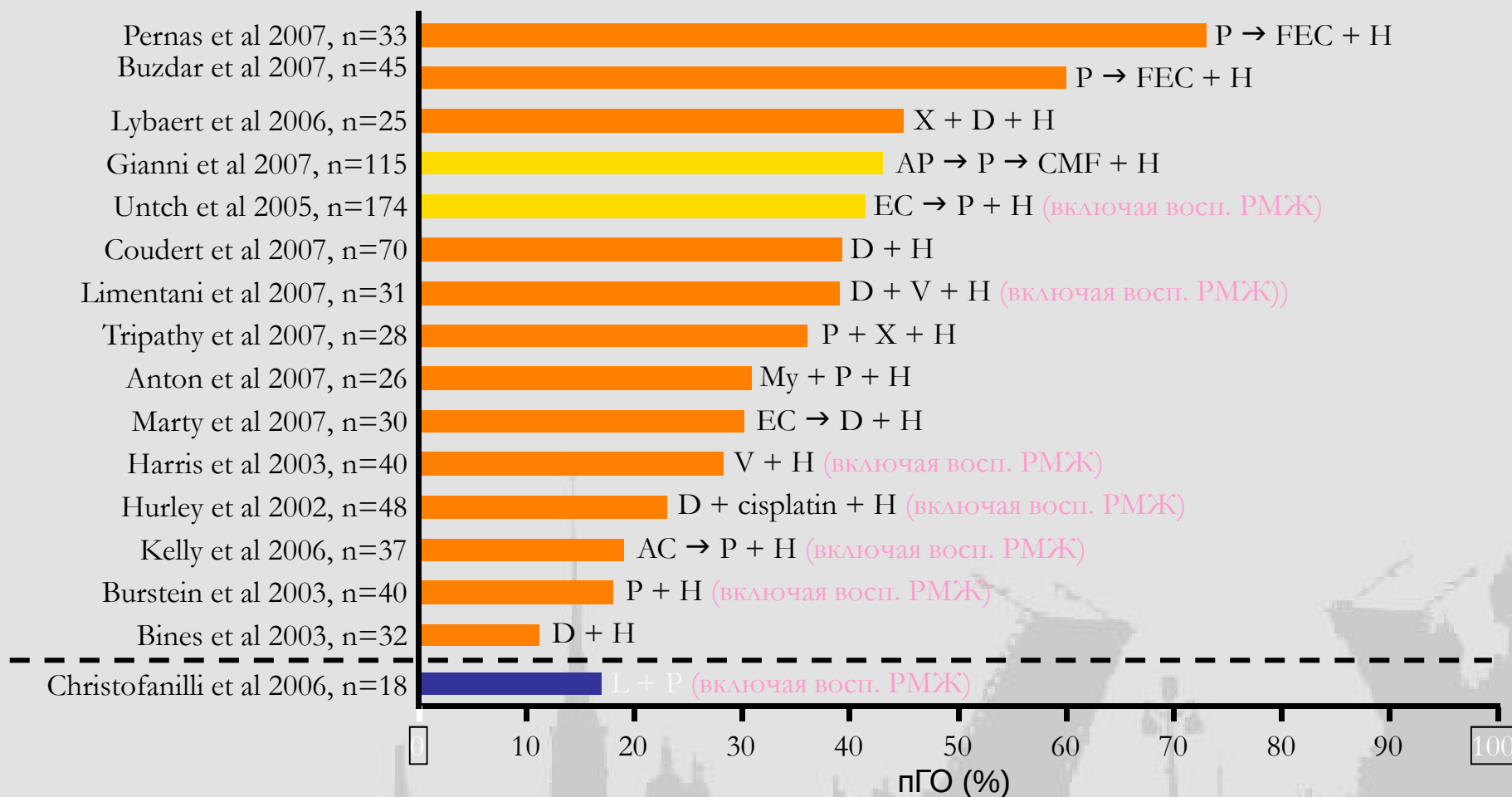
Е – эпирубин
С – циклофосфан
Doc - доцетаксел

Geparquinto:

pCR - полный патоморфологический регресс в
молочной железе и лимфатических узлах



Герцептин в неоадъюванте обеспечивает высокий уровень пГО (15 исслед., 774 пациентки)



CMF, циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил; EC, эпирубицин, циклофосфамид;

FEC, 5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид; L, лапатиниб; пГО, полный патологический ответ; My, Миоцет; X,

Кселода

Показания к системной терапии операбельного РМЖ

- Вчера - TNM, факторы прогноза
- Сегодня - Патоморфологическая гетерогенность
- Завтра - ????

Таргетная терапия в комплексном лечении метастатического рака молочной железы

Современные аспекты и новые тенденции



«Персонализированная медицина: правильное лекарство для правильного больного»

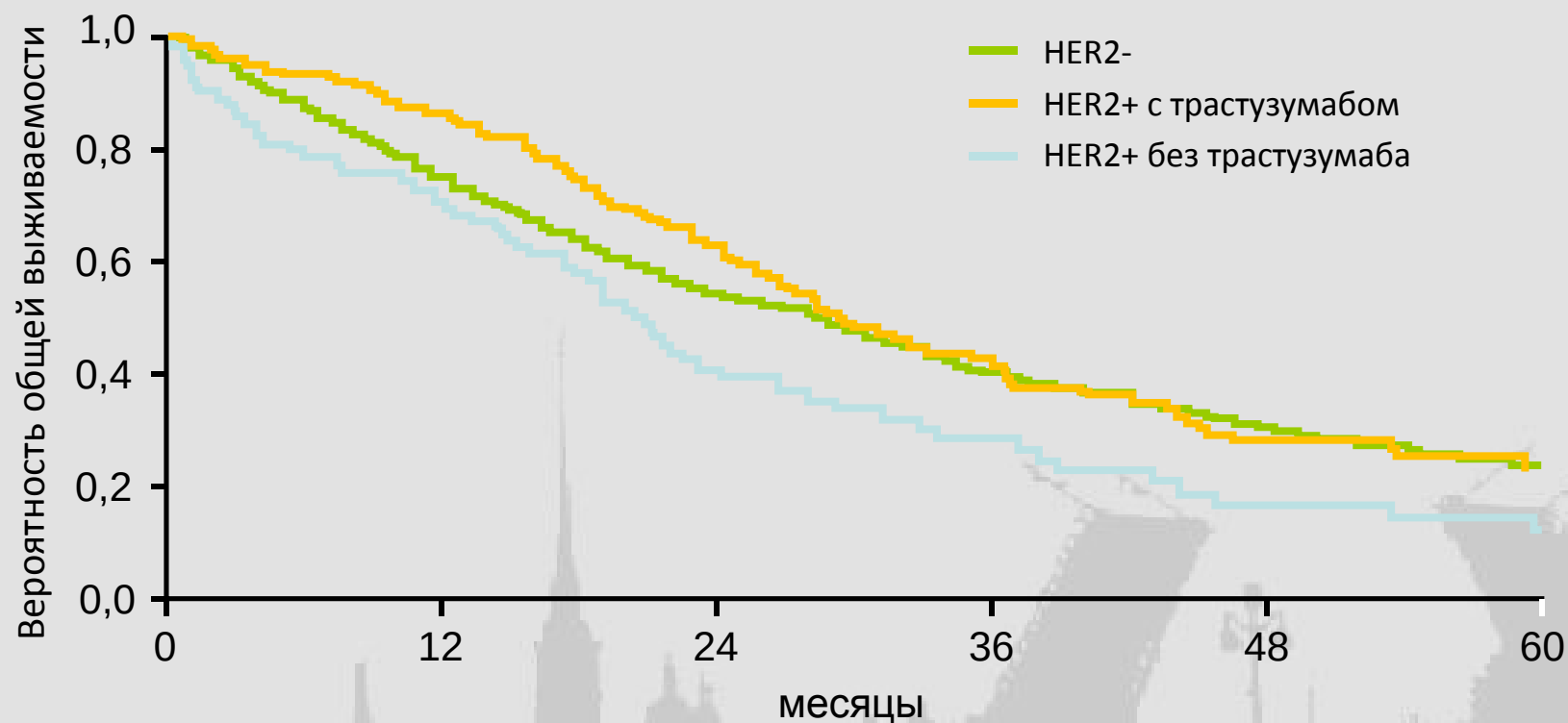




Adapted from Beslija, et al. Ann Oncol 2007

Трастузумаб - в 1 линии терапии метастатического HER2-позитивного рака молочной железы

После введения в клиническую практику трастузумаба позитивный HER2-статус больше не определяет выживаемость пациентов



***Рекомендации по лечению диссеминированного HER2+ РМЖ
NCCN (ASCO 2011)***

**Предпочтительные режимы
для I линии HER2+ РМЖ:**

**Трастузумаб + паклитаксел +/-
карбоплатин
Трастузумаб + доцетаксел
Трастузумаб + винорельбин
Трастузумаб + капецитабин**

**Предпочтительные комбинации для
HER2+ РМЖ, леченного трастузумабом:**

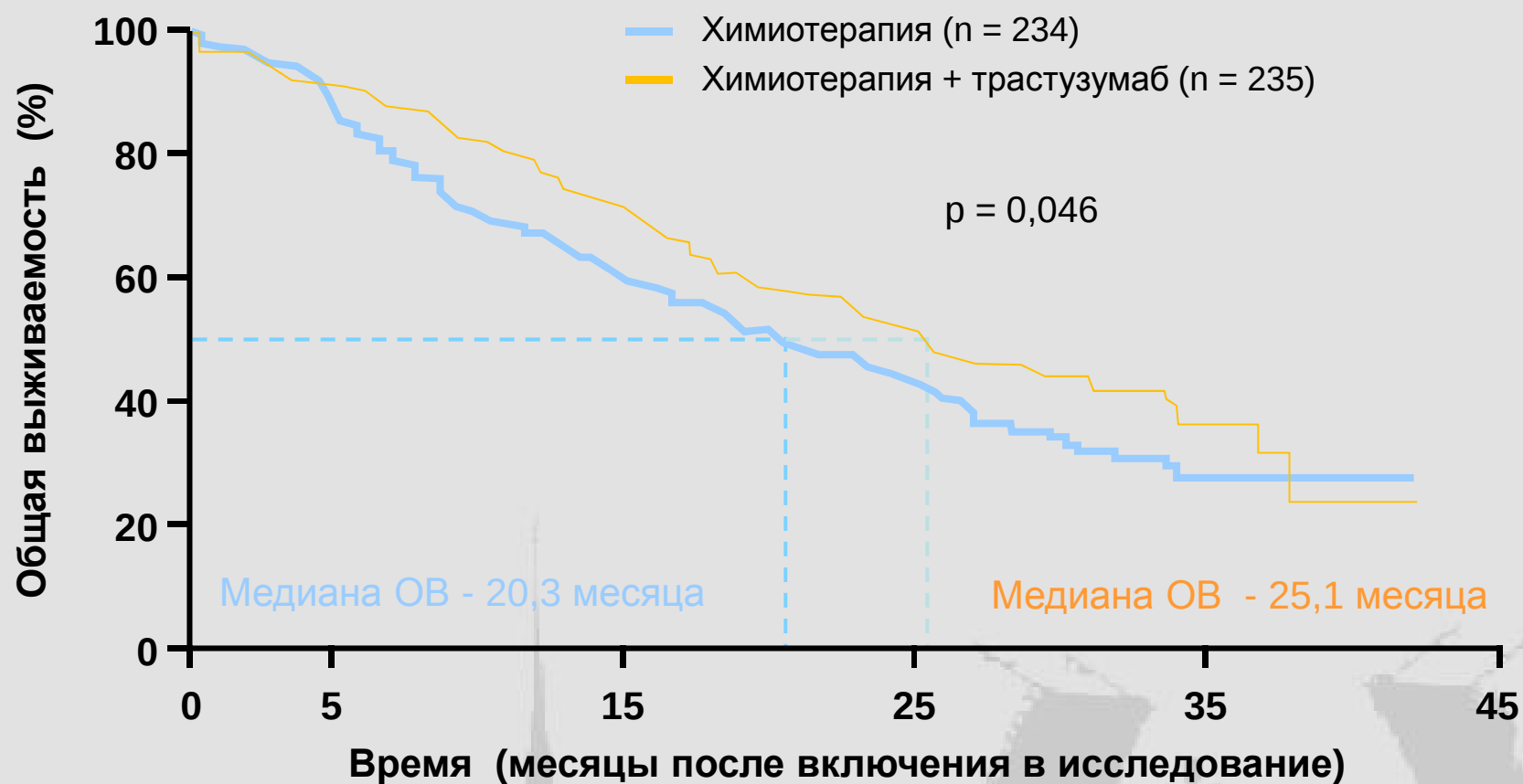
**Лапатиниб + капецитабин
Трастузумаб + смена цитостатика
Трастузумаб + капецитабин
Трастузумаб + лапатиниб**

Дизайн исследования N0648g (Slamon et al. 2001)

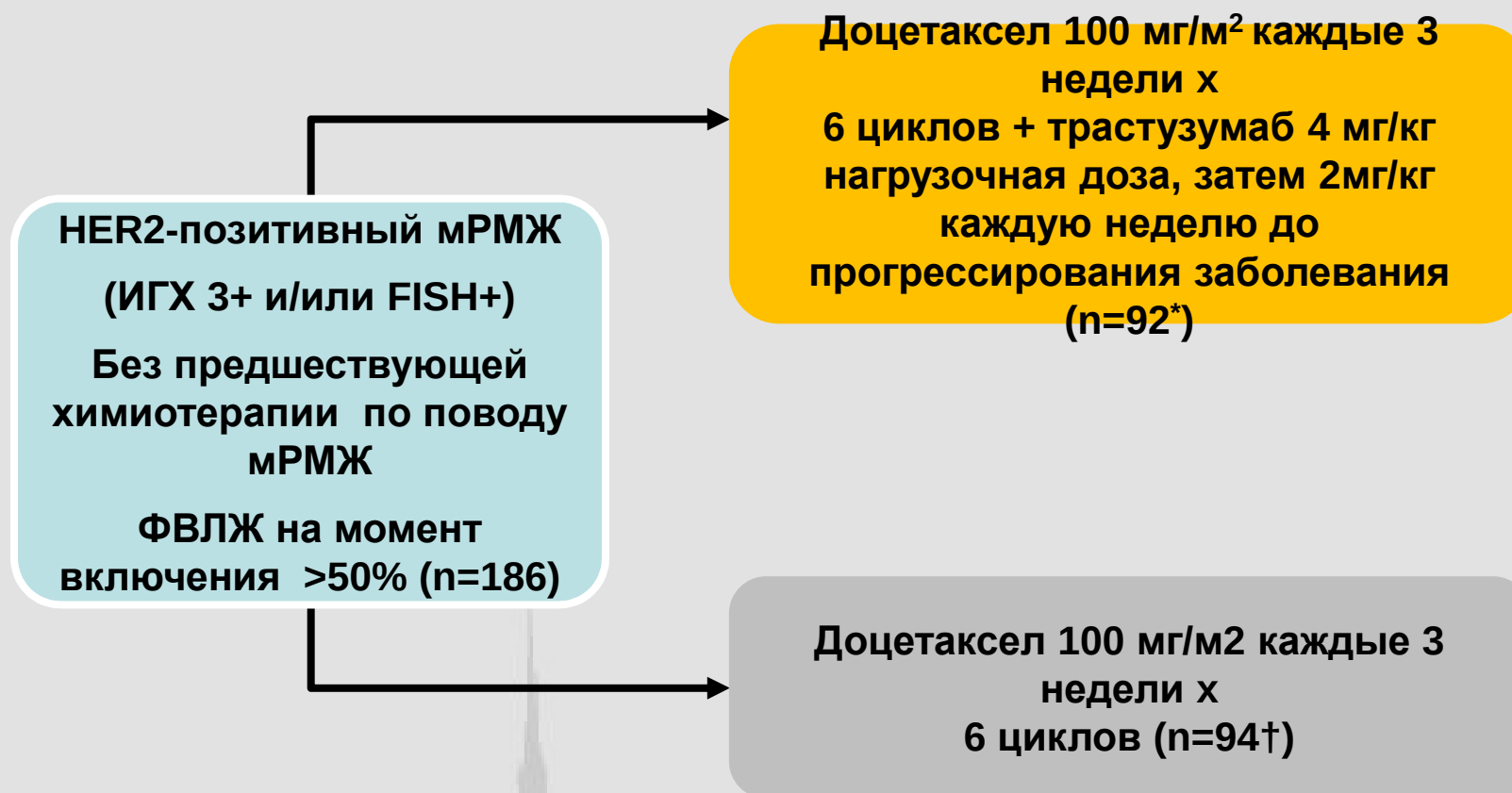


АС - доксорубицин 60 мг/м² или эпирубицин - 75 мг/м² и циклофосфамид - 600 мг/м²;
ИГХ – иммуногистохимическое исследование; мРМЖ – метастатический рак молочной железы

Назначение трастузумаба в исследовании N0648g позволило добиться увеличения медианы общей выживаемости более чем на 4,5 месяца



Дизайн исследования M77001 (Marty et al., 2005)



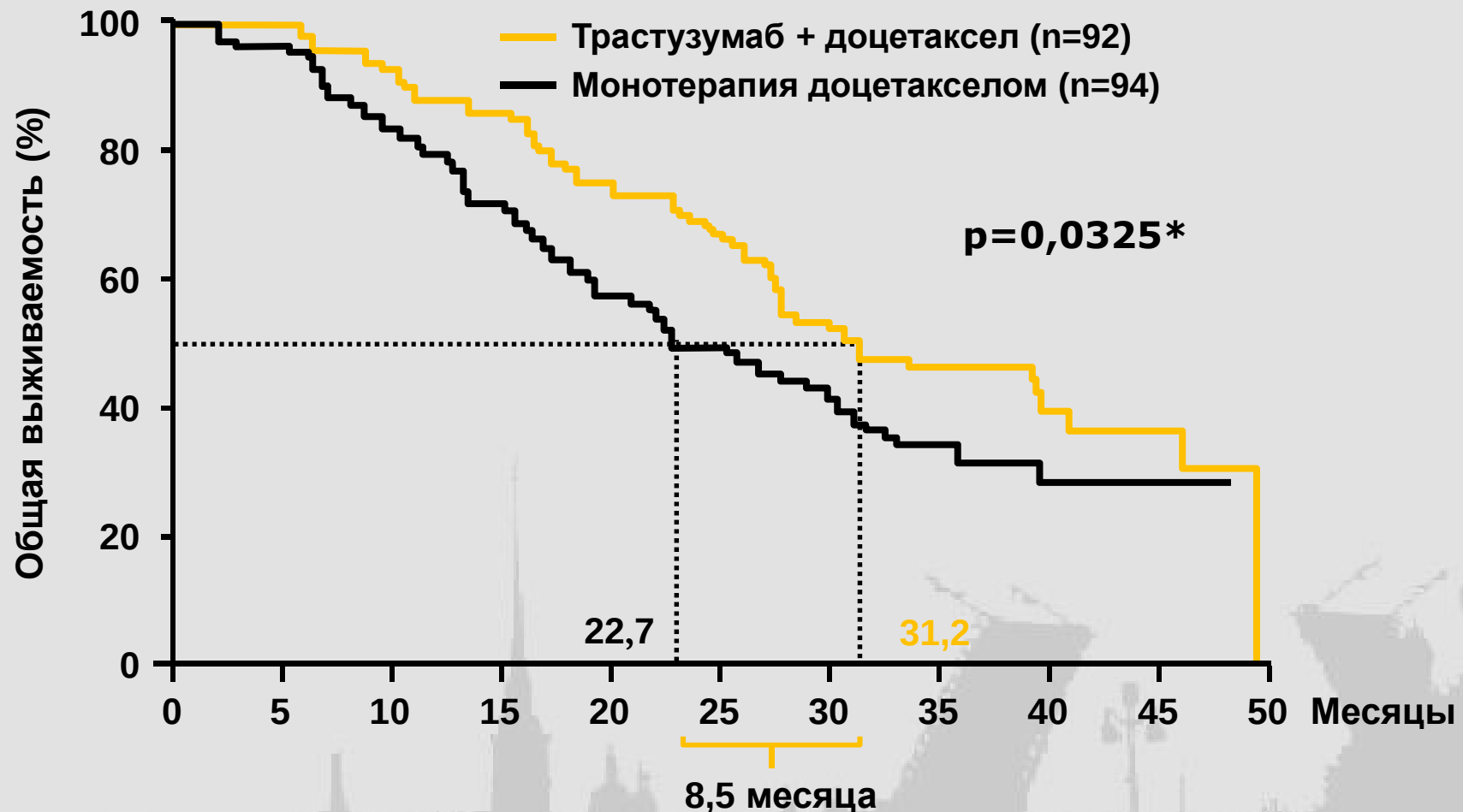
*2 пациента не получали терапию.

†Дополнительные циклы доцетаксела назначались по решению врача.

Пациенты после прогрессирования заболевания на доцетакселе могли получать трастузумаб;

FISH – флуоресцентная гибридизация in situ; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка Marty et al 2005

Назначение трастузумаба в исследовании M77001 позволило добиться увеличения медианы общей выживаемости на 8,5 месяца (IHC 3+/FISH-позитивные)



* Статистически значимое различие

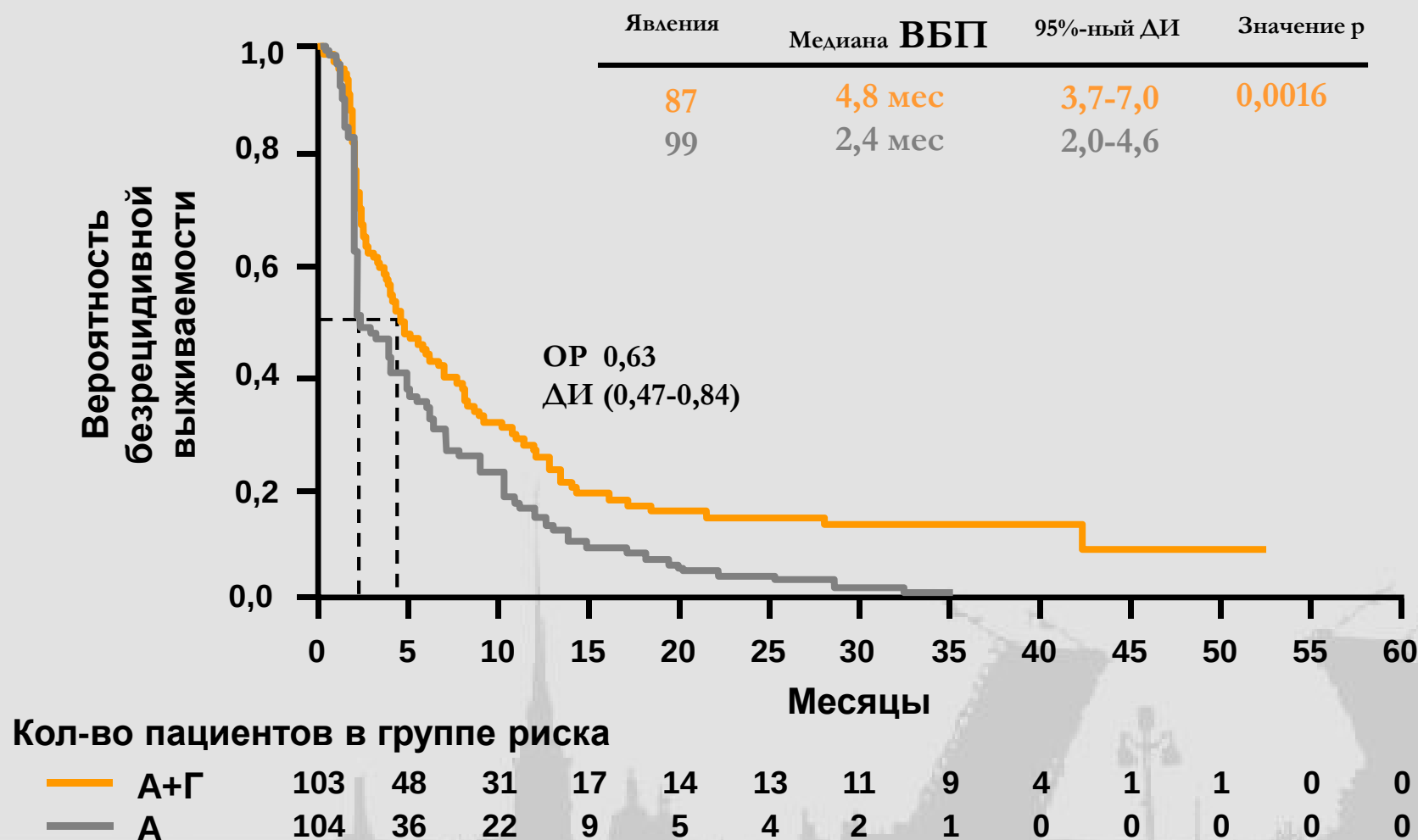
Характеристика больных HER2+ мРМЖ, получавших Трастузумаб в комбинации с доцетакселом (I линия)

Характеристика больных	(n=25), %
<50 лет	52
>50 лет	48
РЭ (+) или РП (+), или оба	36
РЭ (-) и РП (-)	64
Адьювантная терапия:	
да	48
нет	52
Локализация метастазов:	
печень	60
легкие	48
кожа	52
кости	68
Число очагов до лечения:	
1-2	8
≤5	24
>5	68

***Эффективность лечения больных HER2+мРМЖ,
получавших Трасстузумаб в комбинации с доцетакселом***

Показатели эффективности лечения:	n=24
Объективный ответ: - полный - частичный Стабилизация Прогрессирование	19 (80%) 2 (8%) 17 (72%) 3 (12%) 2 (8%)
Время до прогрессирования: медиана колебания	12,1 мес. (2 – 30 мес.+)
Выживаемость: медиана колебания	не достигнута (12,5 - 46 мес.+)

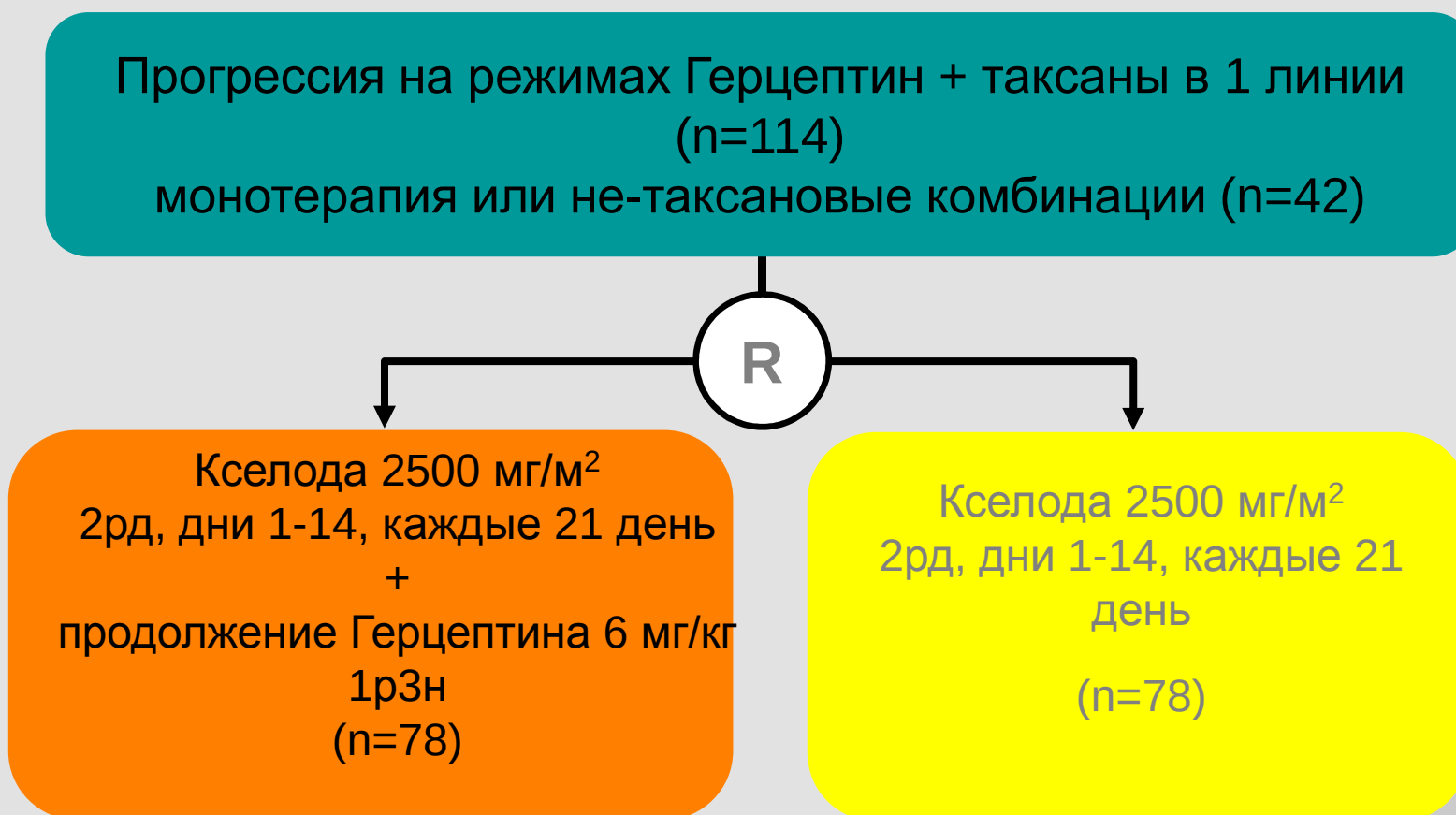
TanDEM: добавление трастузумаба к анастрозолу улучшает выживаемость без прогрессирования у пациентов с HER2- и HR-позитивным метастатическим раком молочной железы



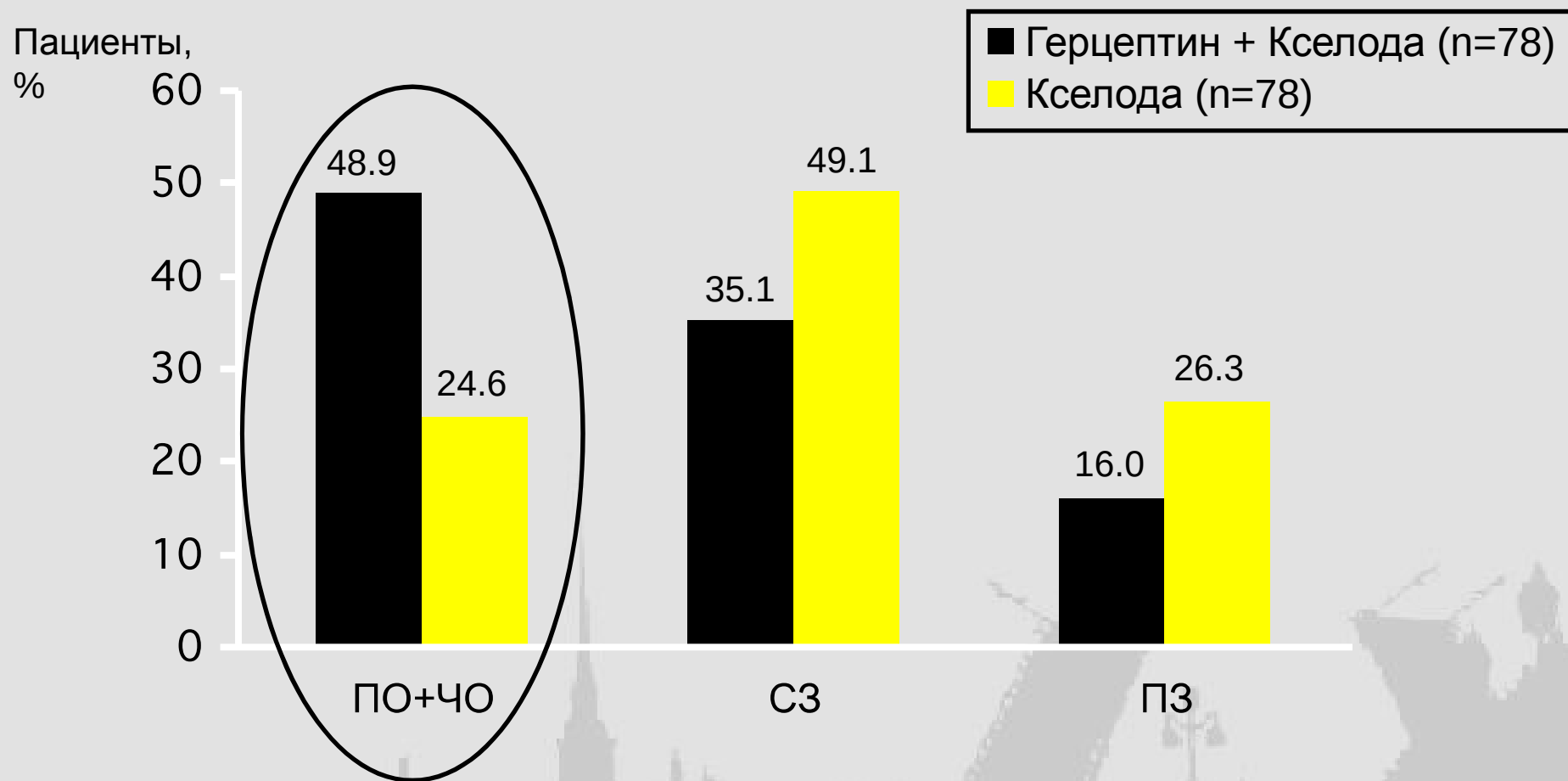
ГР - гормональный рецептор; А - анастрозол; Г - Герцептин; ДИ - доверительный интервал
ВБП - выживаемость без прогрессирования (время от рандомизации до даты прогрессирования заболевания или смерти)

Kaufmann B, et al. 2009

GBG-26 - исследование III фазы по изучению Герцептина после прогрессии на Герцептине



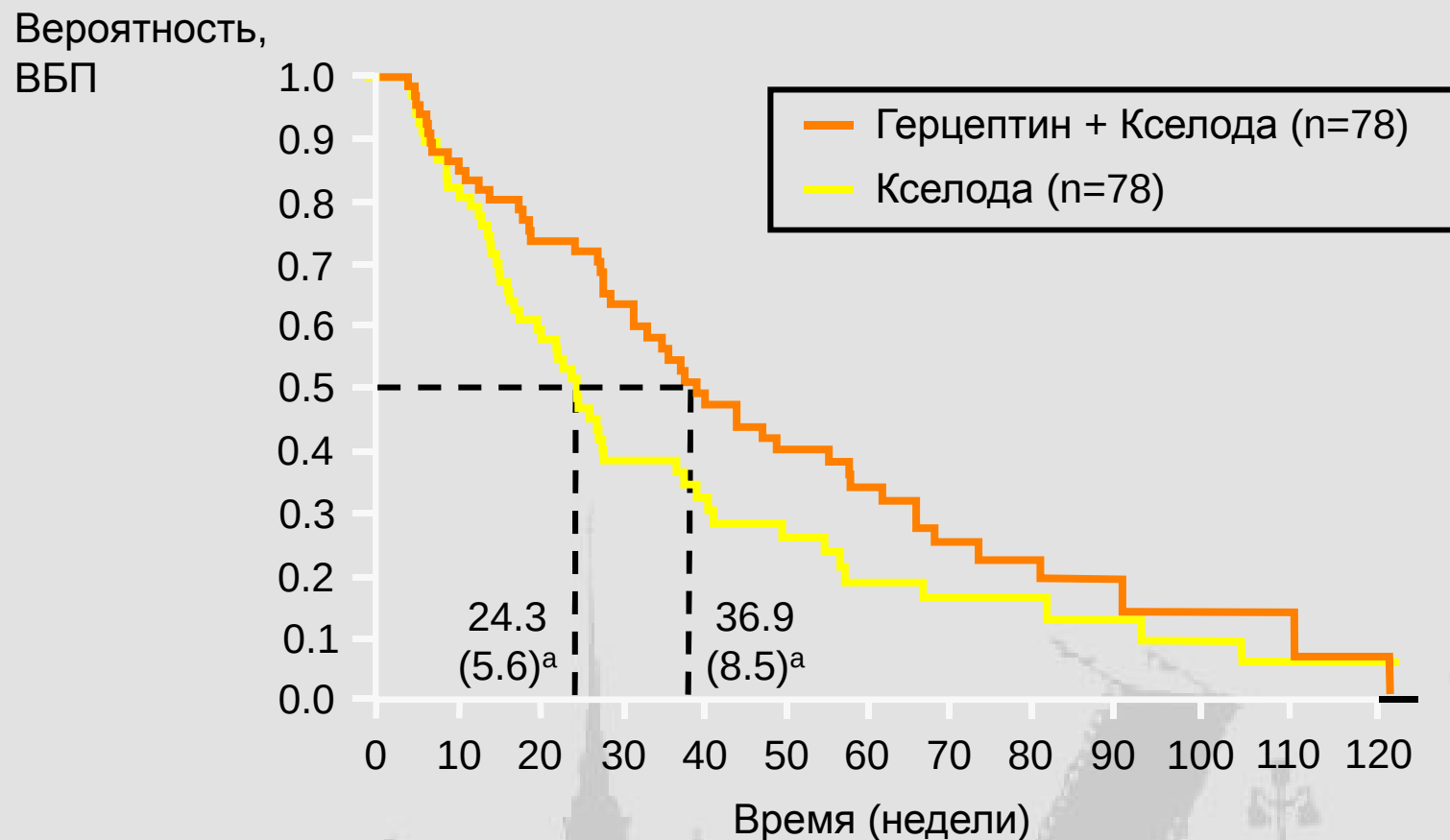
Промежуточный анализ GBG-26: продолжение терапии Герцептином приводит к удвоению ОО



ПО, полный ответ; ПЗ, прогрессия заболевания; ЧО, частичный ответ;
СЗ, стабилизация заболевания

von Minckwitz et al 2007

Промежуточный анализ GBG-26: продолжение терапии Герцептином приводит к увеличению ВБП



^aМедиана ВБП в месяцах

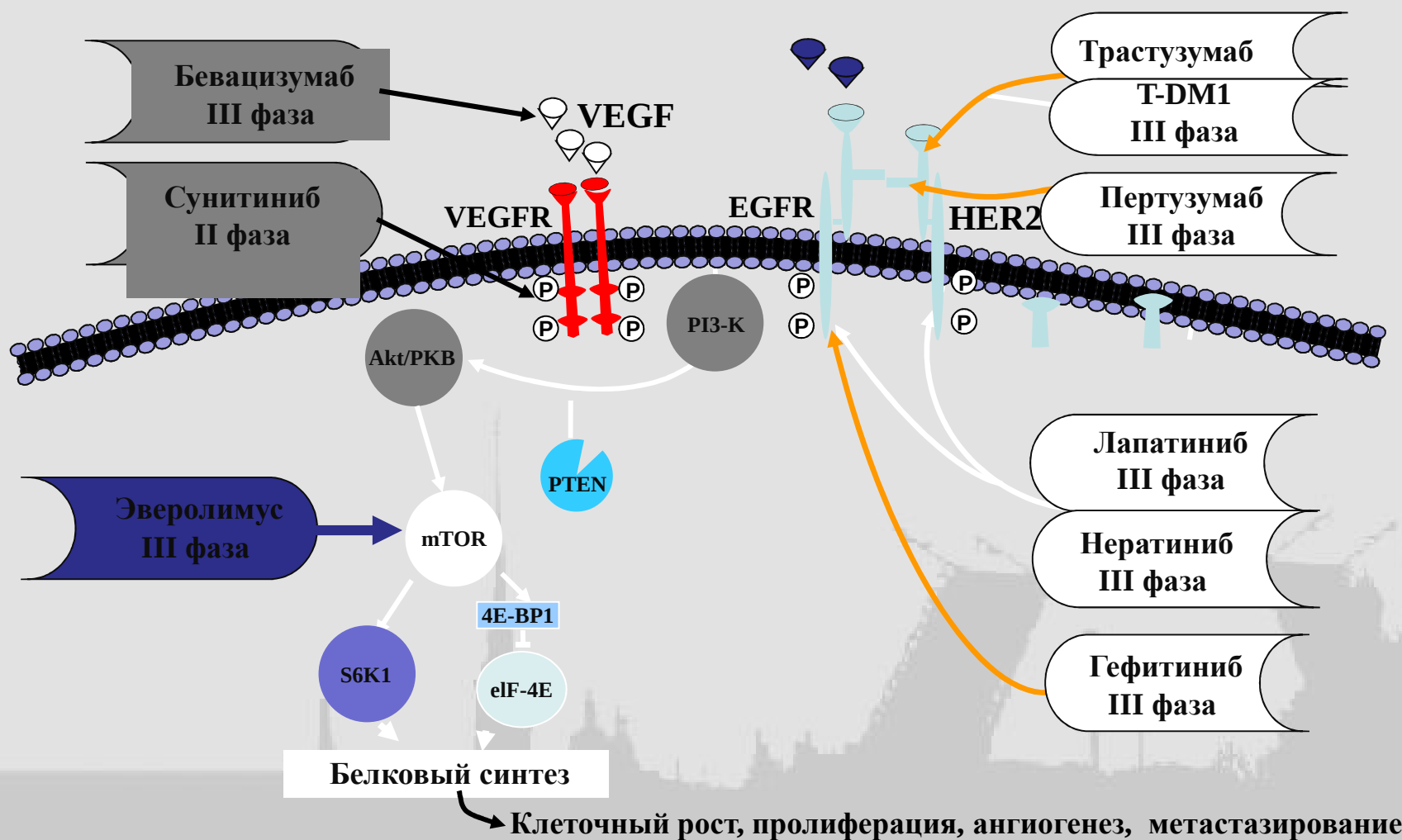
von Minckwitz et al 2007

Перспективы

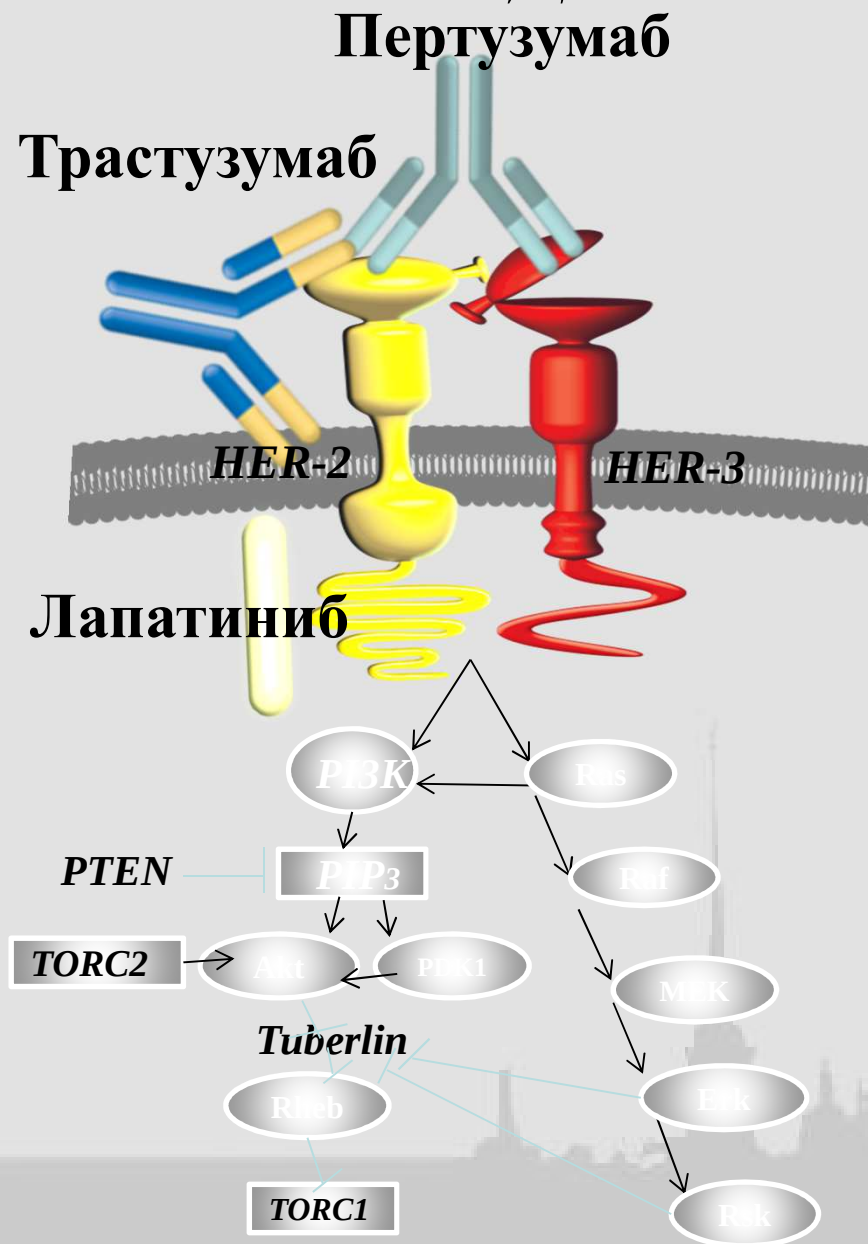
- Пертузумаб
- T-DM1
- Подкожный Герцептин



HER2 – важнейшая мишень таргетной терапии РМЖ



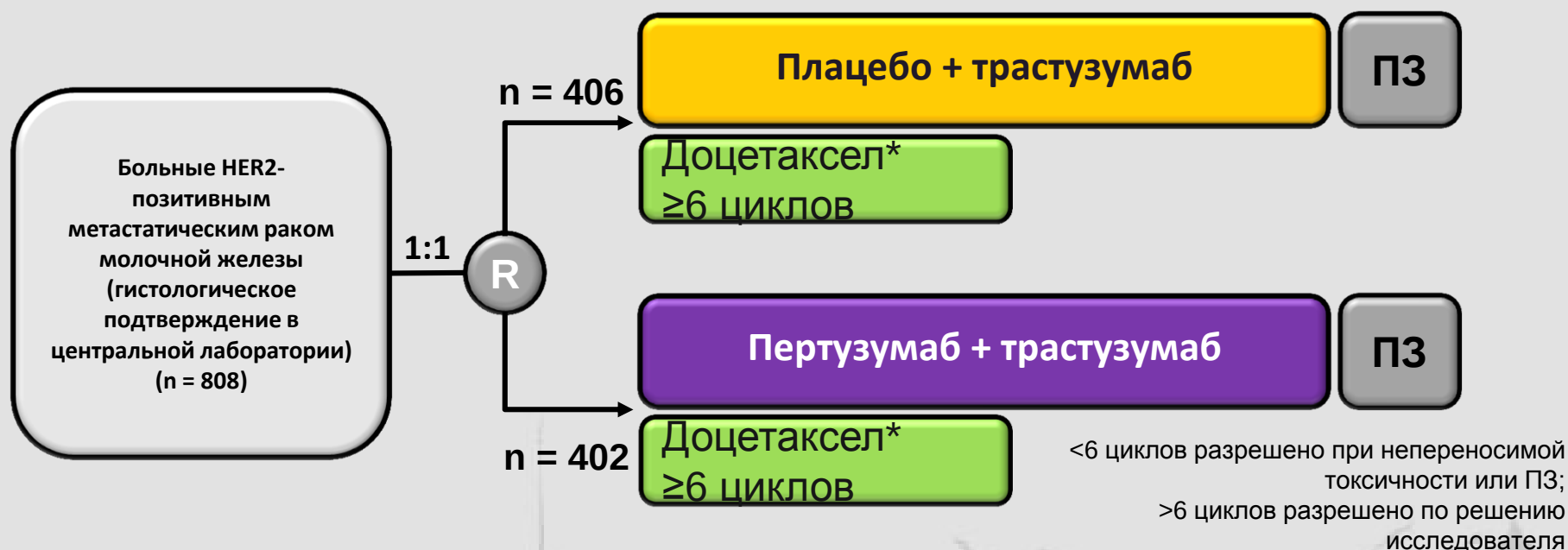
Двойная блокада HER2



- **HER2** - тирозинкиназный рецептор, активирующий важнейшие сигнальные каскады клетки.
- Синергизм **ТРАСТУЗУМАБА** и **ЛАПАТИНИБА** *in vitro* и *in vivo*.
- **ПЕРТУЗУМАБ** блокирует димеризацию HER2:HER3 и обладает синергизмом с **ТРАСТУЗУМАБОМ**.



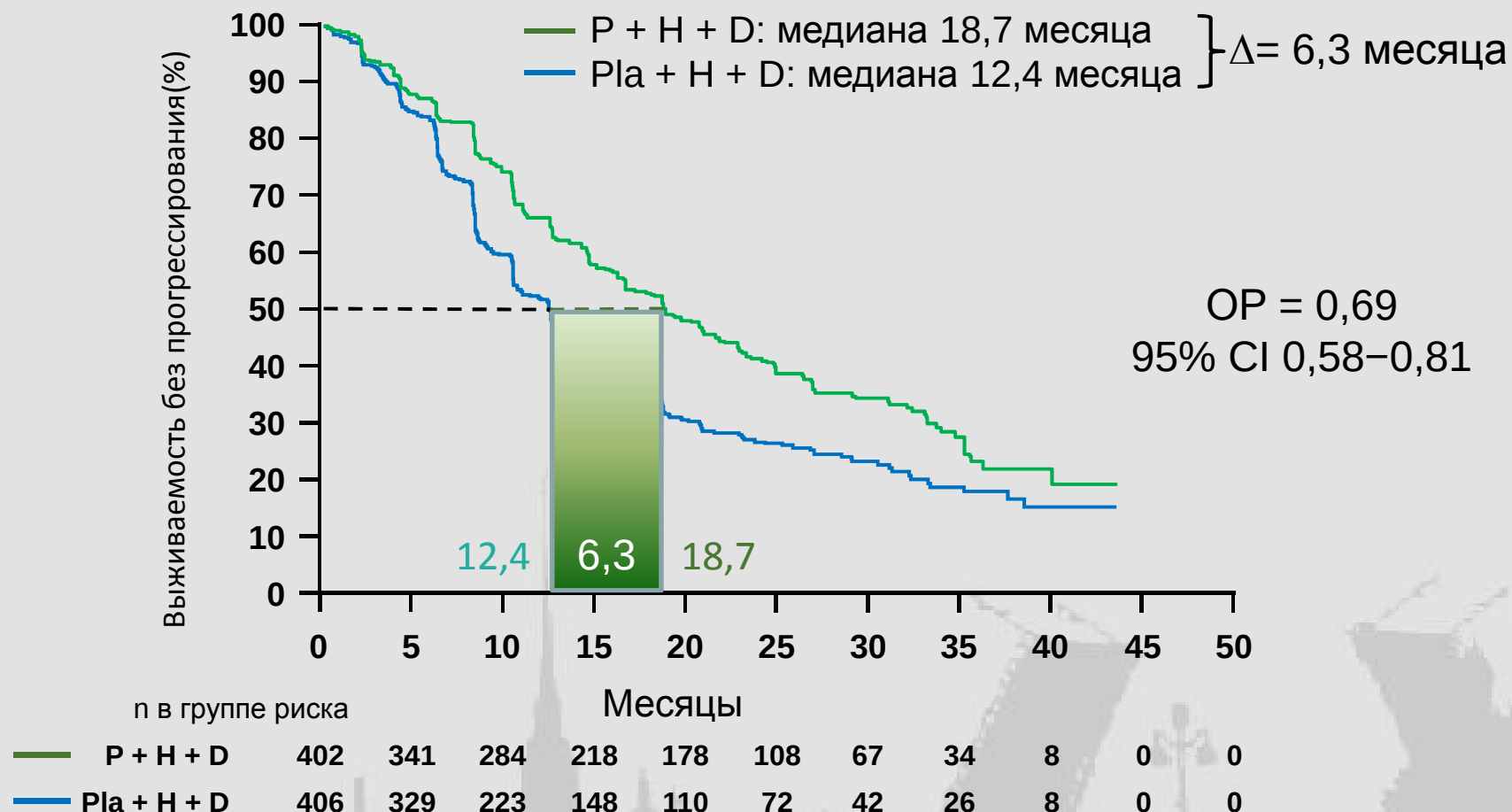
CLEOPATRA: Исследование III фазы терапии метастатического рака молочной железы трастузумабом и доцетакселом +/- пертузумаб



- Режим назначения – 1 раз в 3 недели:
 - Пертузумаб/плацебо: 840 мг нагрузочная доза, 420 мг – поддерживающая доза
 - Трастузумаб: 8 мг/кг нагрузочная доза, 6 мг/кг - поддерживающая
 - Доцетаксел: 75 мг/м², эскалация дозы до 100 мг/м² при переносимости

Увеличение выживаемости без прогрессирования подтверждено при анализе через 1 год

Обновленные данные по ВБП по оценке исследователей, n = 553
события



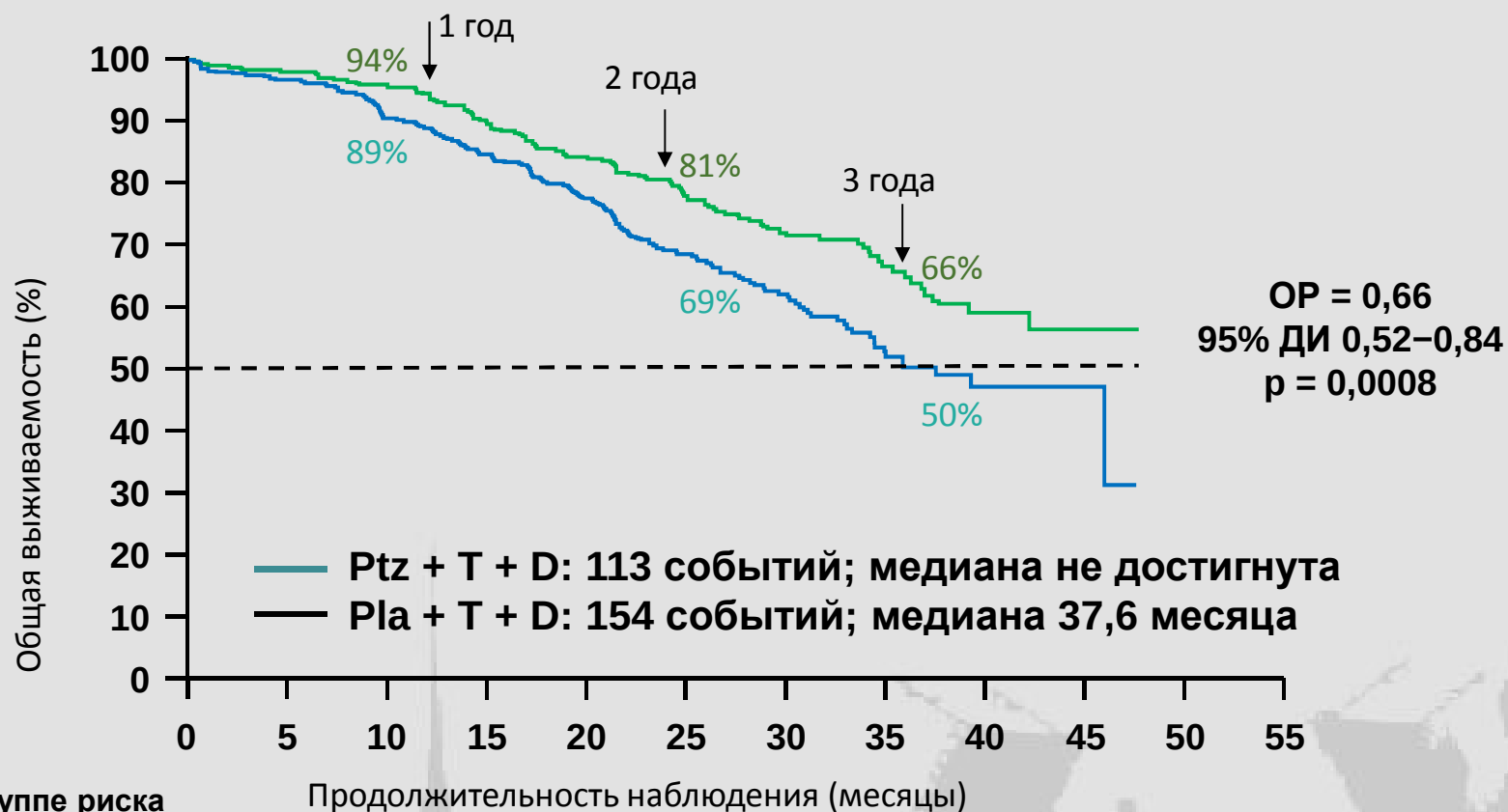
Поисковый анализ

D - доцетаксел; Pla - плацебо; P - пертузумаб; H – трастузумаб

Swain S. et al. SABCS 2012

Подтверждающий анализ общей выживаемости (ОВ)

Медина наблюдения: 30 месяцев, n = 267 событий (смертей)



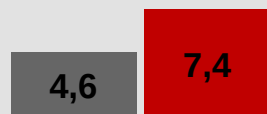
n в группе риска	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55
P + T + D	402	387	371	342	317	230	143	84	33	9	0	0
Pla + H + D	406	383	350	324	285	198	128	67	22	4	0	0

D, доцетаксел; T, трастузумаб; P— пертузумаб; Pla, плацебо

Swain S, et al. SABCS 2012

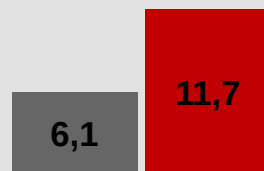
Комбинация анти-HER2 таргетных препаратов значительно увеличивает эффективность терапии HER2-позитивного мРМЖ

трастузумаб + хт¹
N=234



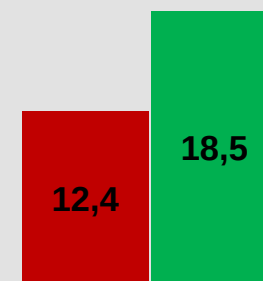
Медиана ВПЗ
(месяцы)
Slamon et al.
NEJM 2001

трастузумаб +
доцетаксел
N=186

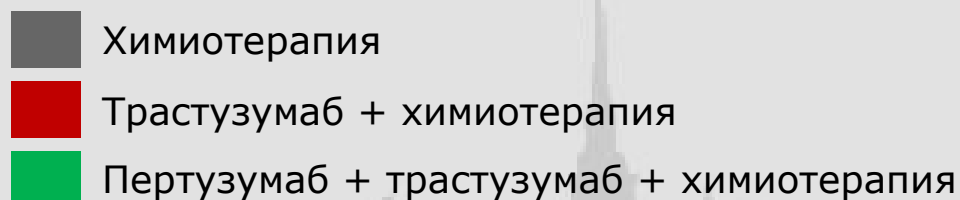


Медиана ВПЗ
(месяцы)
Marty et al.
JCO 2005

трастузумаб +
пертузумаб
+ доцетаксел N=808



Медиана ВБП
(месяцы)
Baselga et al.
NEJM 2012



мРМЖ, метастатический рак молочной железы ; ВБП, выживаемость без прогрессирования;
ВПЗ, время без прогрессирования заболевания

1. Slamon et al. N Engl J Med, Vol. 344, No. 11 March 15, 2001;
2. Marty et al. J Clin Oncol 2005; 23:4265-4274.
3. Baselga et al. N Engl J Med 2012;366:109-19.

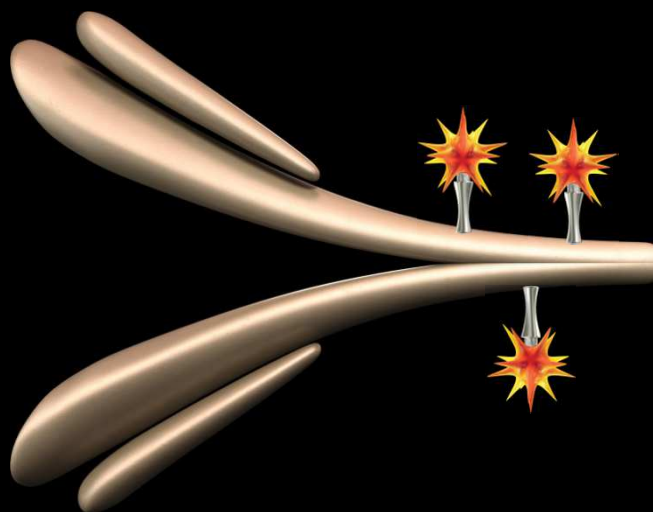
T-DM1 (Трастузумаб эмтанзин) Кадсила



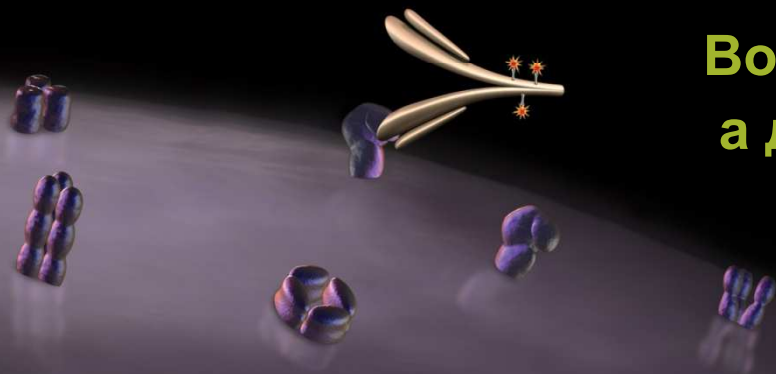
Механизм действия TDM-1 (Кадсила)

- Препарат состоит из антитела Трастузумаб и химиотерапевтического агента DM1, которые соединены стабильным связующим агентом (линкером).
- Трастузумаб эмтанзин (Т-DM1) был разработан как ингибитор HER2-сигнального пути со свойством таргетной доставки химиопрепарата DM1 непосредственно в экспрессирующие HER2 опухолевые клетки.
- Связываясь с HER2-позитивными опухолевыми клетками, он:
 - блокирует неконтролируемую активацию сигнальных путей, приводящую к росту опухоли
 - стимулирует иммунную систему атаковать раковые клетки
 - в злокачественных клетках действие препарата трастузумаб эмтанзин направлено на их уничтожение за счёт высвобождения DM1

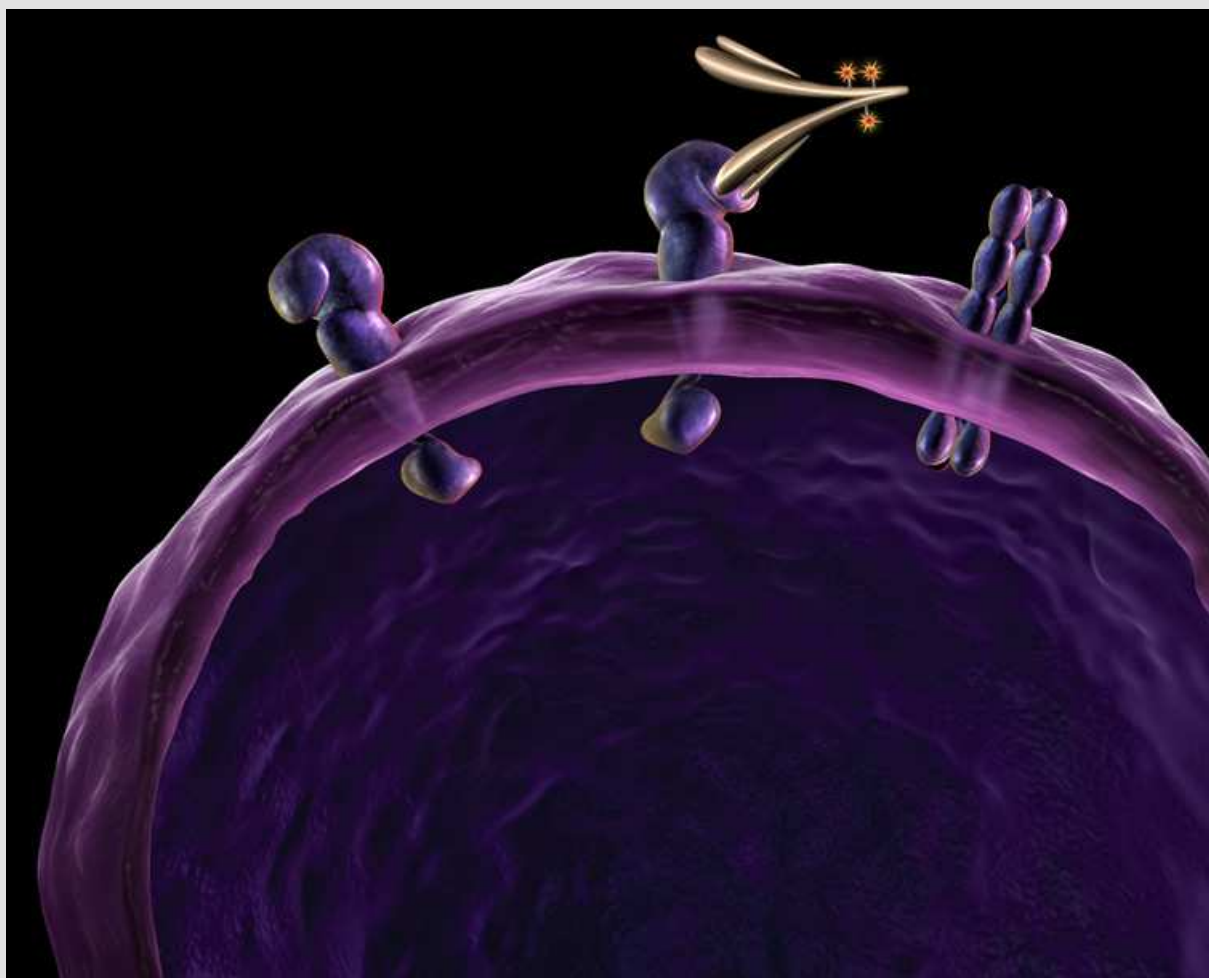
Конъюгат антитела и химиотерапевтического
препарата
Antibody-drug conjugates (ADCs):



Возможно одна голова хорошо,
а две лучше?

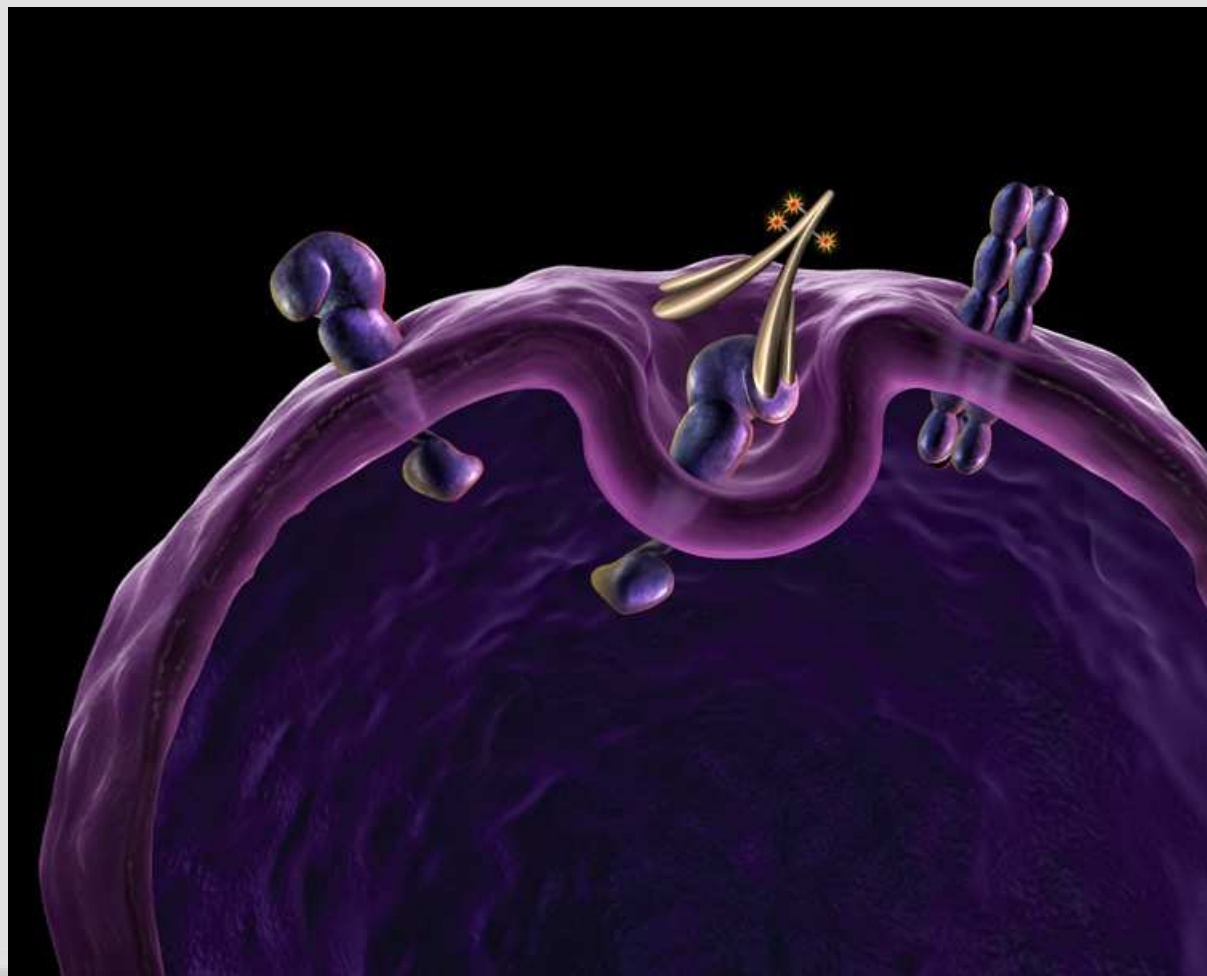


Механизм действия препарата

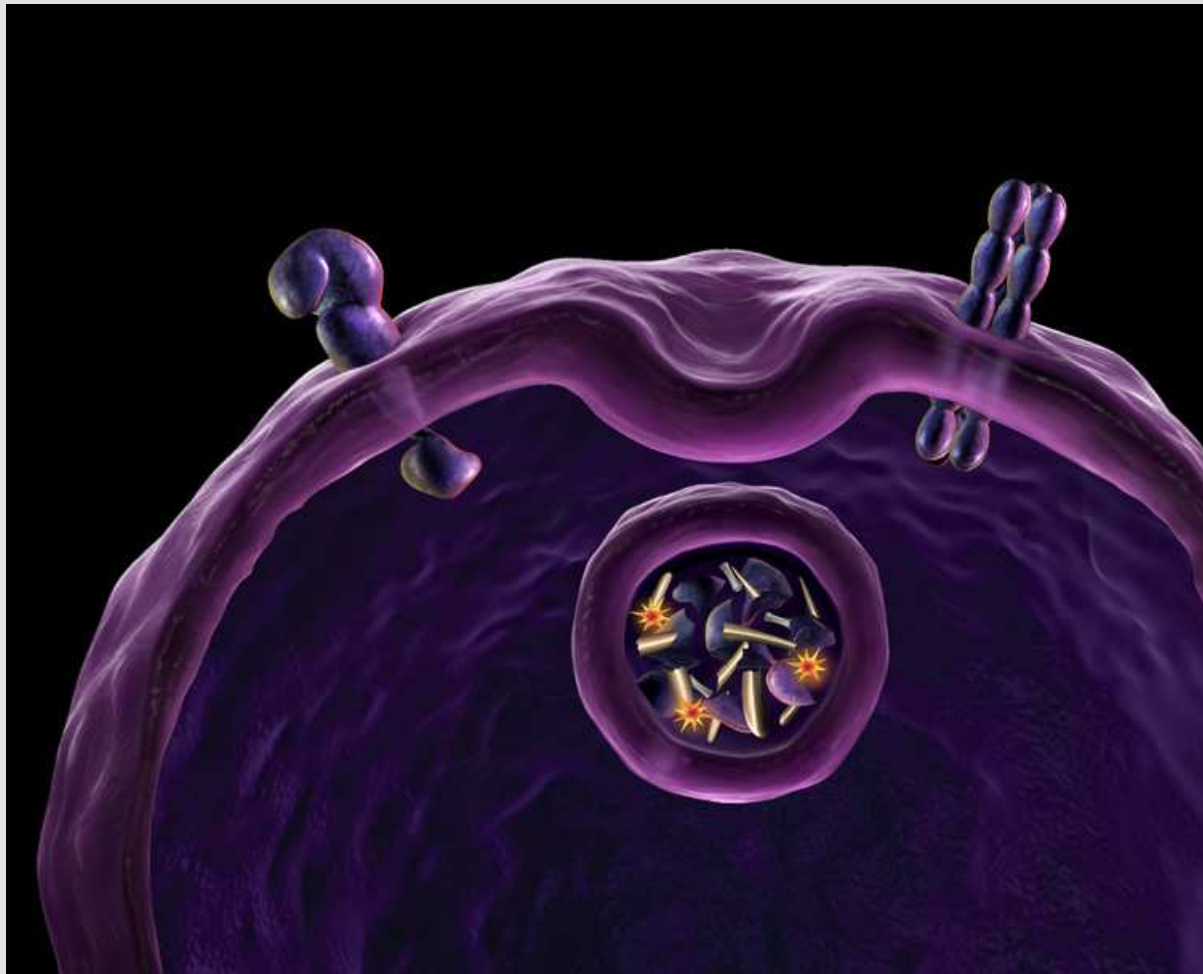


1. Jaracz et al. *Bioorg Med Chem.* 2005;13:5043-5054. 2. Chari. *Acc Chem Res.* 2008;41:98-107. 3. Ricart et al. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4:245-255.
4. Carter et al. *Cancer J.* 2008;14:154-169. 5. Oflazoglu et al. *Clin Cancer Res.* 2008;14:6171-6180.

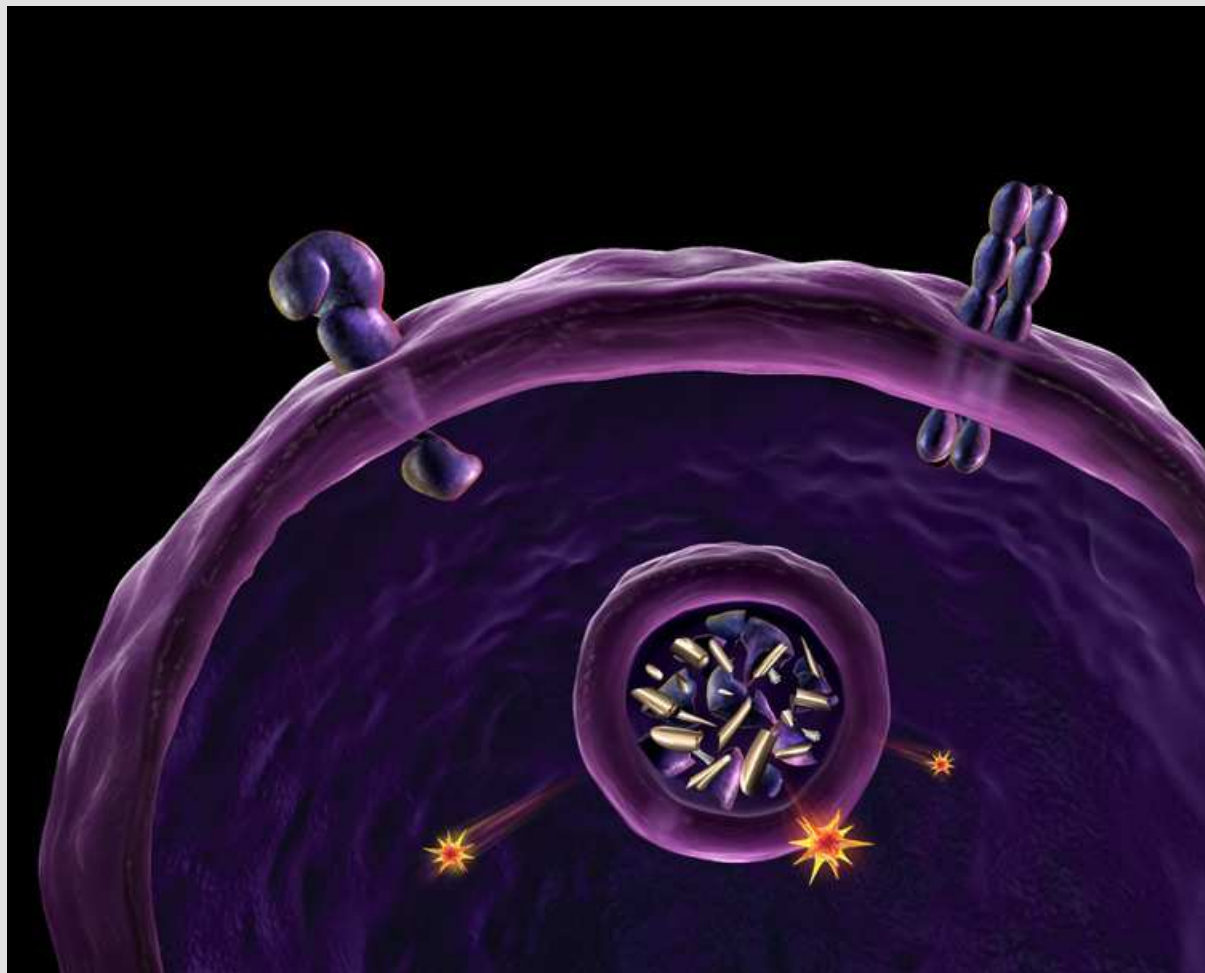
Механизм действия препарата



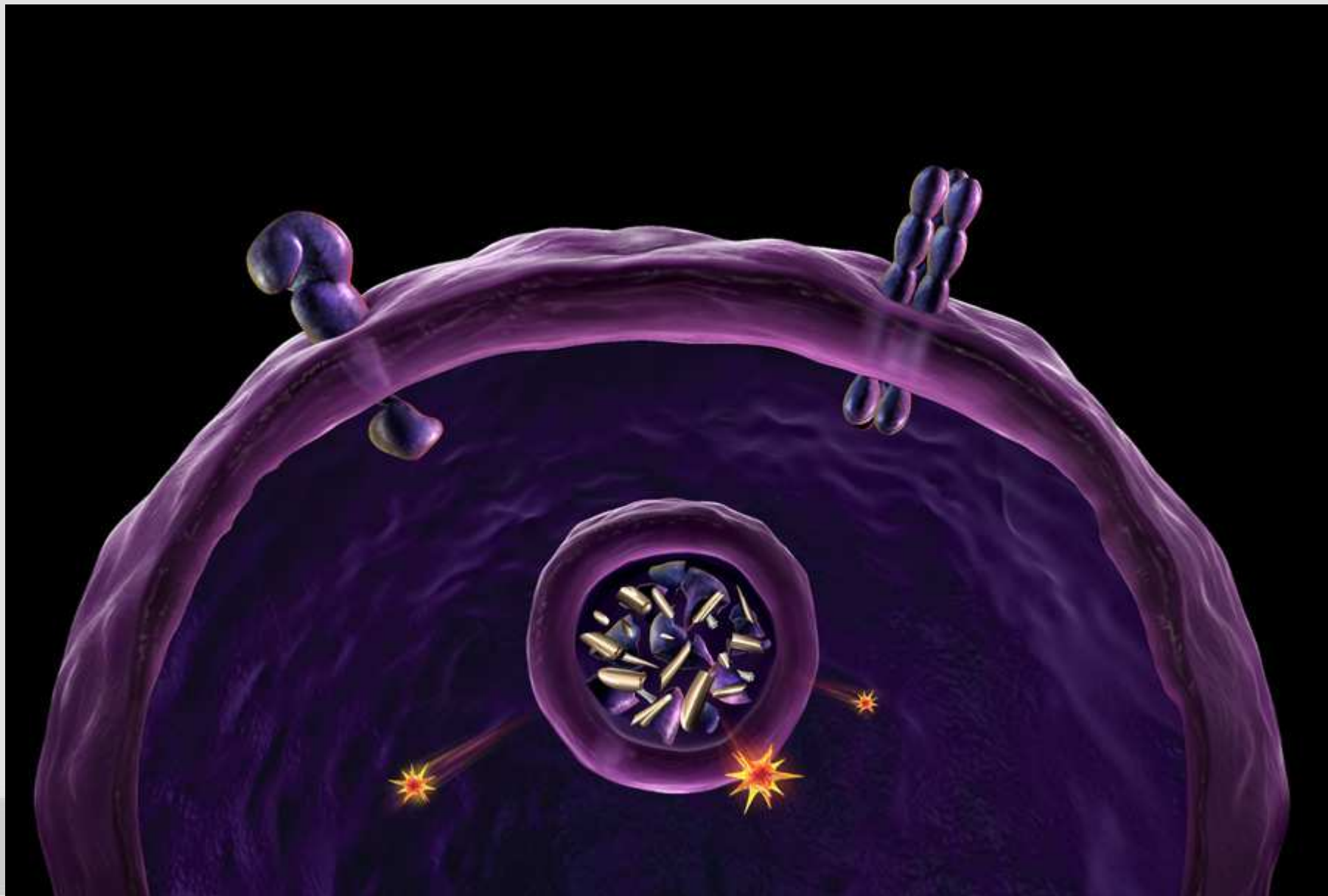
Механизм действия препарата



Механизм действия препарата

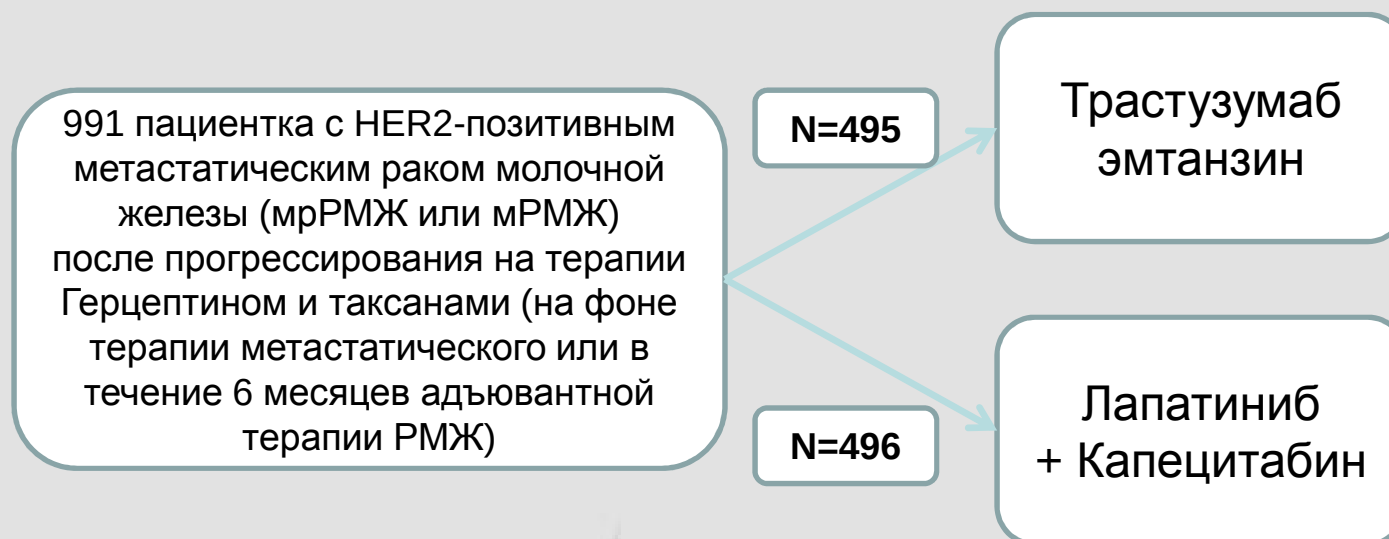


Механизм действия препарата



EMILIA-исследование III фазы препарата трастузумаб эмтанзин (T-DM1)

Международное рандомизированное открытое исследование III фазы



Трастузумаб эмтанзин 3,6 мг/кг каждые три недели
Лопатиниб 1250 мг ежедневно п/о.
Кселода 2000 мг/м²/сут, в 1-14 день 3-недельного цикла

Первичная конечная точка: выживаемость без прогрессирования заболевания
Вторичные конечные точки: общая выживаемость (ОВ), профиль безопасности, частоту общего ответа на терапию.

EMILIA-исследование III фазы препарата трастузумаб эмтанзин (T-DM1): результаты по независимой оценке – первичный анализ

	ВБП, мес.	ОВ, мес	ЧОО, %	1-летняя выжива емость, %	2-летняя выжива емость, %
Трастузумаб эмтанзин	9,6	Не достигнута	43,6	84,7	65,4
Лапатиниб + Капецитабин	HR=0.65; p=0.0001 6,4	HR=0.62; p=0.0005 23,3	30,8	77,0	47,5

Риск прогрессирования заболевания снижен на 35%
Риск смерти снижен на 38%

EMILIA-исследование III фазы препарата трастузумаб эмтанзин (T-DM1): результаты по независимой оценке

	ОВ, мес.	ЧОО, %	Продолжительность ответа, мес.	1-летняя выживаемость, %	2-летняя выживаемость, %
Трастузумаб эмтанзин	30,9	43,6	12,6	85,2	64,7
Лапатиниб + Капецитабин	25,1	30,8	6,5	78,4	51,8

HR=0.65;
p=0.0006

EMILIA-исследование III фазы препарата трастузумаб эмтанзин (T-DM1): безопасность

	Трастузумаб эмтанзин, %	Лопатиниб + Капецитабин, %
Все нежелательные явления, %	95,9	97,7
Нежелательные явления >3 степени, %	40,8	57,0
НЯ, ведущие к прекращению лечения (любого препарата), %	5,9	10,7
НЯ, приведшие к смерти в течение 30 дней после последней дозы препарата, %	0,2*	0,8*

Лоп+Кап – ИБС, мультиорганная недостаточность, кома, гидроэнцефалопатия (4 случая)

T-DM1 – метаболическая энцефалопатия (1 случай)

EMILIA-исследование III фазы препарата трастузумаб эмтанзин (Т-DM1): безопасность

	Трастузумаб эмтанзин, %		Лопатиниб + Капецитабин, %	
Нежелательные явления	Все степени, %	Степень >3, %	Все степени, %	Степень >3, %
Диарея	23,3	1,6	79,7	20,7
Рвота	19	0,8	29,3	4,5
Нейтропения	5,9	2	8,6	4,3
Гипокалиемия	8,6	2,2	8,6	4,1
Слабость	35,1	2,4	27,9	3,5
Тошнота	39,2	0,8	44,7	2,5
Воспаление слизистых оболочек	6,7	0,2	19,1	2,3
Тромбоцитопения	28	1,4	2,5	0,2
Повышение АСТ	22,4	4	9,4	0,8
Повышение АЛТ	16,9	2,2	8,8	1,4
Анемия	10,4	2,7	8	1,6

EMILIA-исследование III фазы препарата трастузумаб эмтанзин (T-DM1): кардиальная дисфункция

	Трастузумаб эмтанзин, %	Лопатиниб + Капецитабин, %
НЯ, связанные с кардиальной дисфункцией*, n (%)	n (490)	n (488)
Все степени	9 (1,8)	15 (3,1)
Степень 3	1 (0,2)	2 (0,4)
Наименьший показатель ФВЛЖ после включения в исследование, n (%)	n (482)	n (461)
>45%	476 (98,8)	454 (98,5)
>40 но <45%	3 (0,6)	4 (0,9)
<40%	3 (0,6)	3 (0,7)
ФВЛЖ <50% и снижение на >5% от исходного значения, n (%)	n (481)	n (445)
	8 (1,7)	7 (1,6)

*Включает снижение фракции выброса и дисфункцию левого желудочка, не включает кардиальные НЯ (например ИМ, фибриляция предсердий)

T-DM1 (Кадсила): преимущество и риски терапии

Преимущества использования T-DM1 (Кадсила):

- Увеличение продолжительности выживаемости без прогрессирования - при применении T-DM1 (Кадсила) 9,6 мес vs 6,4 мес при использовании комбинации лапатиниба и капецитабина
- Увеличение продолжительности общей выживаемости - при применении T-DM1 (Кадсила) медиана ОВ составила 30,9 мес vs 25,1 мес при использовании комбинации лапатиниба и капецитабина
- Профиль токсичности ниже, чем у стандартной терапии

Риски использования T-DM1 (Кадсила)

- Возможно повышение уровня трансаминаз сыворотки крови, гипербилирубинемия, дисфункция левого желудочка, тромбоцитопения, поражение легких и периферическая нейропатия

T-DM1 (Кадсила): одобрение и показание к применению

22 февраля 2013 года препарат T-DM1 (Кадсила) был одобрен Управлением по контролю за пищевыми и лекарственными средствами (FDA, США) для лечения HER2-положительного метастатического рака молочной железы.

7 мая 2013 года препарат T-DM1 (Кадсила) получил одобрение Швейцарского агентства по лекарственным препаратам (Swissmedic) для лечения агрессивных форм РМЖ

Характеристика больных, которым может быть назначен препарат T-DM1 (Кадсила)

- HER2-положительный метастатический РМЖ у пациенток, ранее получавших терапию трастузумабом и таксанами (паклитаксел или доцетаксел) в комбинации либо в монорежиме
- Рецидив заболевания произошел во время проведения адъювантной терапии или в течение 6 месяцев после ее окончания

Рекомендации NCCN



National
Comprehensive
Cancer
Network®

National Comprehensive Cancer Network
Your Best Resource in the Fight Against Cancer®

Режимы химиотерапии рецидивирующего или метастатического РМЖ

Препараты выбора терапии HER2+ РМЖ первой линии:

- Пертузумаб + Трастузумаб + доцетаксел
- Пертузумаб + Трастузумаб + паклитаксел (80 мг/м² еженедельно)

Другие препараты, используемые в терапии HER2+ РМЖ первой линии:

Трастузумаб в сочетании с:

- Паклитакселом (175 мг/м² к21д или 80 мг/м² еженедельно) + карбоплатин
- Доцетаксел
- Винорельбин
- Капецитабин

Рекомендации NCCN



National Comprehensive Cancer Network
Your Best Resource in the Fight Against Cancer®

Режимы химиотерапии рецидивирующего или метастатического РМЖ

Препараты выбора терапии HER2+ РМЖ после ранее проведенной терапии трастузумабом:

- Трастузумаб эмтанзин (T-DM1)

Другие агенты, используемые в терапии HER2+ РМЖ после ранее проведенной терапии трастузумабом :

- Лапатиниб + капецитабин
- Трастузумаб + капецитабин
- Трастузумаб + лапатиниб (без цитотоксической терапии)
- Трастузумаб + другие агенты

Оптимальный выбор антиHER2 препаратов при метастатическом РМЖ

Линия терапии	Не получавшие Трастузумаб или >12 мес после адъювантного Трастузумаба	Прогрессирование на Трастузумабе или <12 мес после адъювантного Трастузумаба
I	Трастузумаб + Пертузумаб + доцетаксел	T-DM1
II	T-DM1	Лапатиниб + Капецитабин
III	Лапатиниб + Капецитабин	Трастузумаб + Лапатиниб
IV	Трастузумаб + Лапатиниб	Трастузумаб + химиотерапия

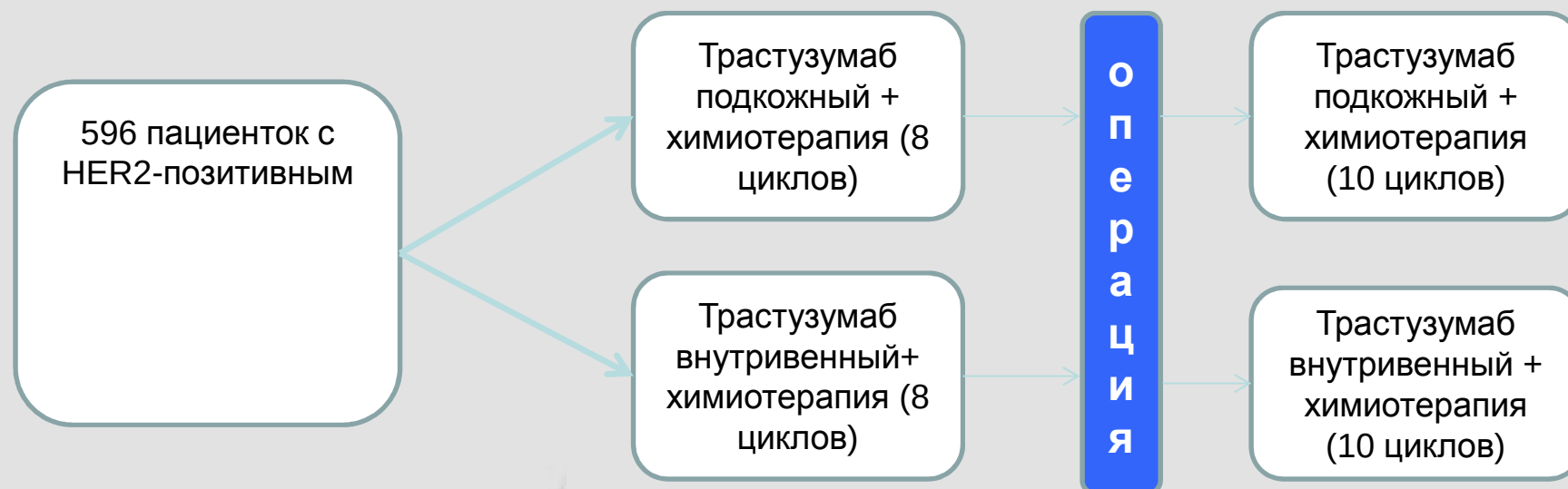
Герцептин в виде подкожных инъекций

Подкожное введение препарата позволит пациентам проводить меньше времени в стационаре для получения лечения по сравнению с внутривенным способом введения. Это важно при лечении рака молочной железы на ранних стадиях, когда пациентки получают Герцептин в течение 1 года.

Герцептин (ПК) назначается в виде подкожной инъекции в фиксированной дозе 600 мг. По сравнению с Герцептином (ВВ) начальная нагрузочная доза и подбор дозы в соответствии с весом не требуются при подкожном введении Герцептина (ПК). Пациентам назначается одна и та же доза независимо от их веса.



НарпаН: открытое рандомизированное многоцентровое исследование III фазы



Трастузумаб подкожный 600 мг (фиксированная доза) 1 раз в 3 недели + ХТ 8 циклов перед операцией и 10 циклов после операции

Трастузумаб внутривенный нагрузочная доза 8 мг/кг и далее 6 мг/кг 1 раз в 3 недели + ХТ 8 циклов перед операцией и 10 циклов после операции

Первичная конечная точка: фармакокинетика (ФК), частота полного патологического ответа (ППО)

Вторичные конечные точки: Безопасность и переносимость, полный патологический ответ в молочной железе и подмышечных лимфатических узлах, выживаемость без событий и общая выживаемость

Герцептин в виде подкожных инъекций: результаты

Эффективность, определяемая по частоте ППО, у пациенток, получавших Герцептин (ПК), находилась **в том же диапазоне**, что и у пациенток, которые принимали Герцептин (ВВ) (45.4 % и 40.7 %, соответственно).

Профиль безопасности Герцептина соответствовал ранее изученному.

Число нежелательных явлений со стороны сердца было сходным: 12.1% и 11.4% для Герцептина (ВВ) и Герцептина (ПК) соответственно. У 11 % пациенток, получавших Герцептин (ПК), наблюдалась местная реакция на инъекцию (чаще всего, боль в месте инъекции), которая у 95 % пациенток была незначительной.

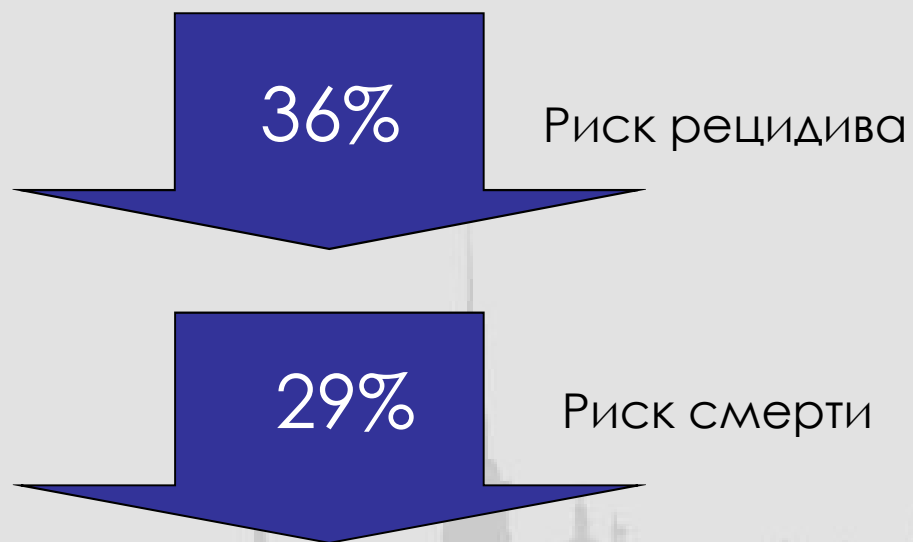
-

Тамоксифен в адъювантном лечении

Исследование NATO

Тамоксифен vs наблюдение

Первая публикация: Lancet 1983; 1: 257-261



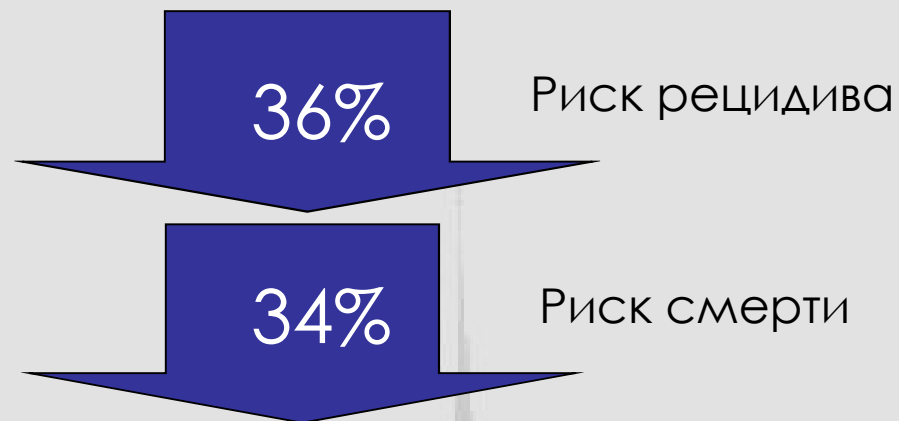
Br J Cancer 1988; 57: 608-611

Трастузумаб в адъювантном лечении

HERA

1-год Герцептина vs наблюдение после ХТ

Первая публикация: Piccart-Gebhart et al. ASCO 2005



Smith et al. Lancet 2007; 369: 29-36

Romond et al. N Engl J Med 2005; 353: 1673-1684; Slamon et al. SABCS 2006; abs