



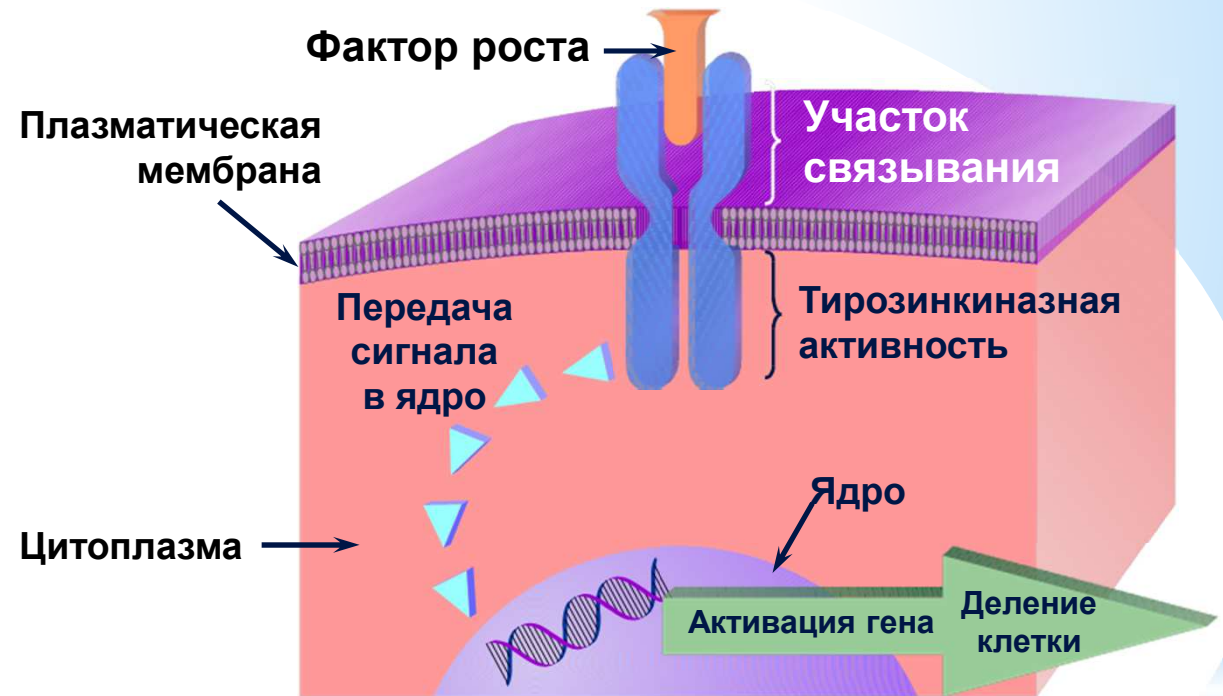
Опыт использования герцептина в Ульяновской области или пути индивидуализации антиHER2-терапии

Родионов В.В., Дергунова Ю.А.
Ульяновск, 2013

* HER2

рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа

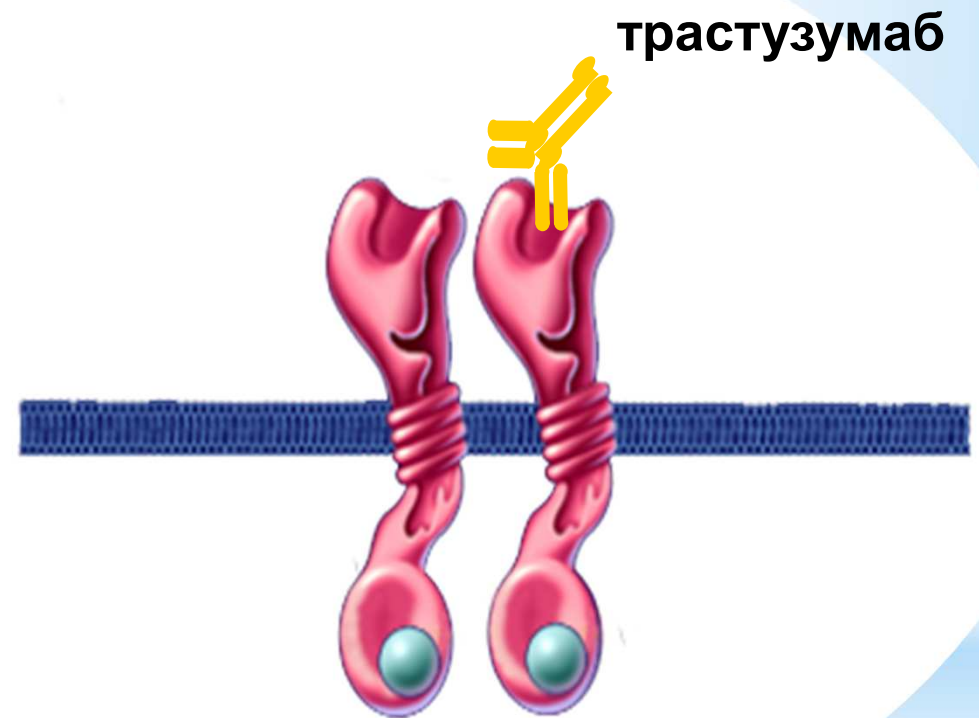
- * Амплификация гена HER2 встречается у 18-20% больных раком молочной железы
- * Гликопротеин, который относится к семейству тирозинкиназных рецепторов ERBB
- * Играет важную роль в пролиферации, апоптозе и дифференцировке клеток
- * Фактор неблагоприятного прогноза и мишень для терапевтических воздействий



* Герцептин

трастузумаб

- * Рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, связывающееся с рецепторами HER2
- * Блокирует пролиферацию, стимулирует апоптоз, обладает цитотоксичностью и антиангиогенной активностью



* Рекомендации по лечению HER2- позитивного рака молочной железы

	Неоадъювантная и адъювантная терапия HER2-позитивного рака молочной железы на ранней стадии			HER2-позитивный метастатический рак молочной железы
	Неоадъювантная терапия	Адъювантная терапия	Длительность	
ESMO	Трастузумаб следует добавлять к неоадъювантной химиотерапии у пациентов с HER2-позитивными опухолями	- Опухоли размером ≥ 1 см - Назначение трастузумаба должно быть обсуждено с больными, страдающими раком молочной железы небольших размеров без метастазов в лимфоузлы	1 год терапии трастузумабом	Пациенты с HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы должны получать трастузумаб
NCCN	Пациенты с наличием HER2-рецепторов, получающие химиотерапию в предоперационном периоде, также должны получать трастузумаб	- Рекомендация категории 1: пациенты с опухолями ≥ 1 см - Рекомендация категории 2A: пациенты с опухолями размером 0,6–1,0 см без метастазов в лимфоузлы - Опухоли pT1a или pT1b без метастазов в лимфоузлы: решение основано на основании индивидуального соотношения пользы и риска	1 год терапии трастузумабом	Трастузумабу отдается предпочтение в терапии пациентов с HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы
St. Gallen	Трастузумаб следует включать в состав неоадъювантной терапии у пациентов с HER2-позитивной опухолью	- Опухоли размером ≥ 1 см - Опухоли без метастазов в лимфоузлы размером 0,5–1,0 см (pT1b) - Исключая: опухоли без метастазов в лимфоузлы размером 0,1–0,5 см (pT1a)	1 год терапии трастузумабом	Вне рамок консенсуса

* Герцептин трастузумаб

- * Неоадьювантная терапия увеличивает общую выживаемость и снижает риск рецидива на 33%
- * Адьювантная терапия увеличивает безрецидивную выживаемость на 38% и общую выживаемость на 34%
- * Лечебная терапия увеличивает время до прогрессирования на 42% и общую выживаемость на 20%

Petrelli et al. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anticancer Drugs* 2010; 22:128-135.

Dahabreh IJ Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2008; 13: 620-630.

Slamon DJ et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792.

*Характеристика больных

Показатель	Больные, не получающие герцептин N=170	Больные получающие герцептин N=182
Средний возраст	62,0	52,4
I стадия	31/18,24%	26/14,29%
II стадия	64/37,65%	86/47,25%
III стадия	55/32,35%	65/35,71%
IV стадия	20/11,76%	5/2,75%

Средний срок ожидания - 1 год
Средний срок получения - 1 год

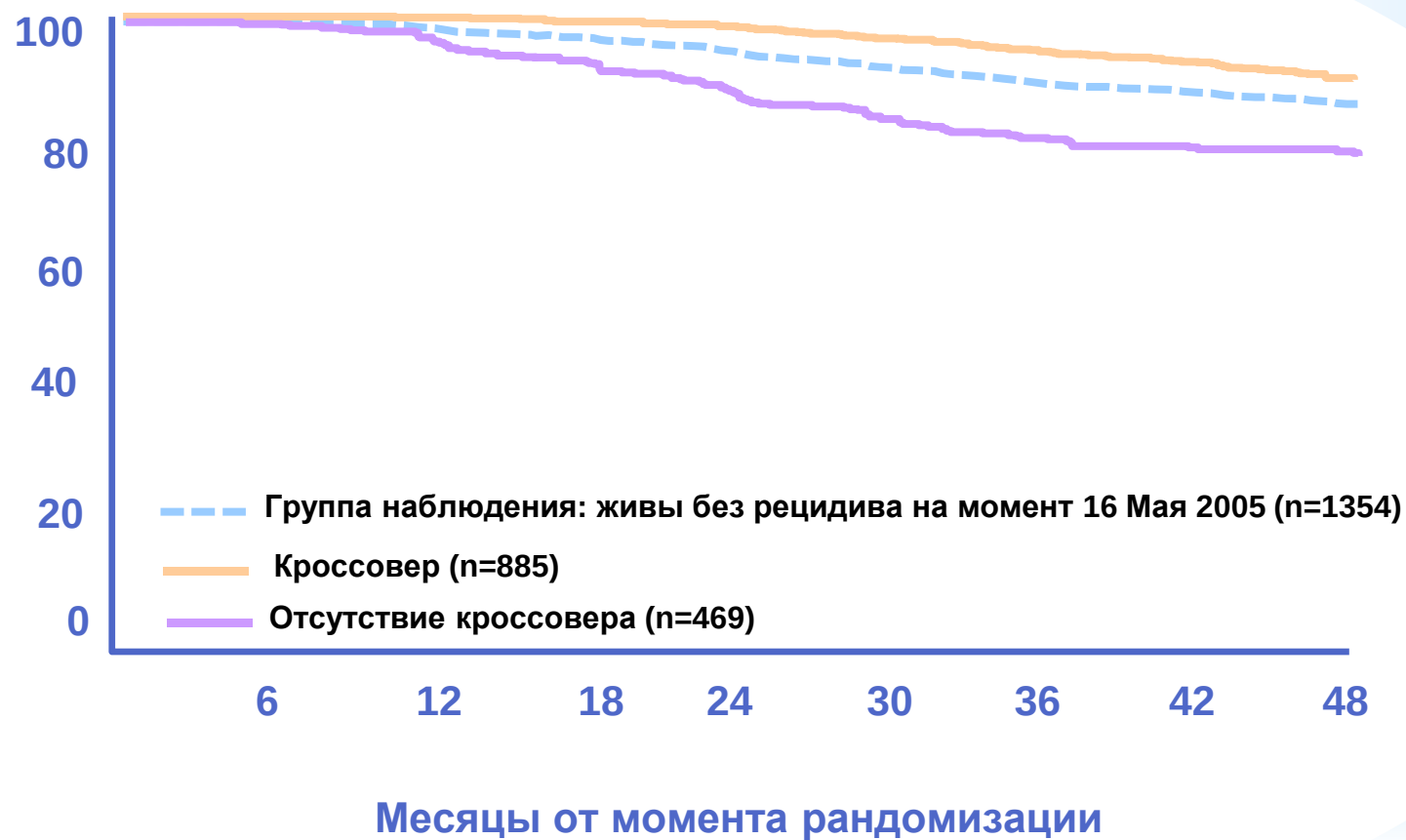
*HERA



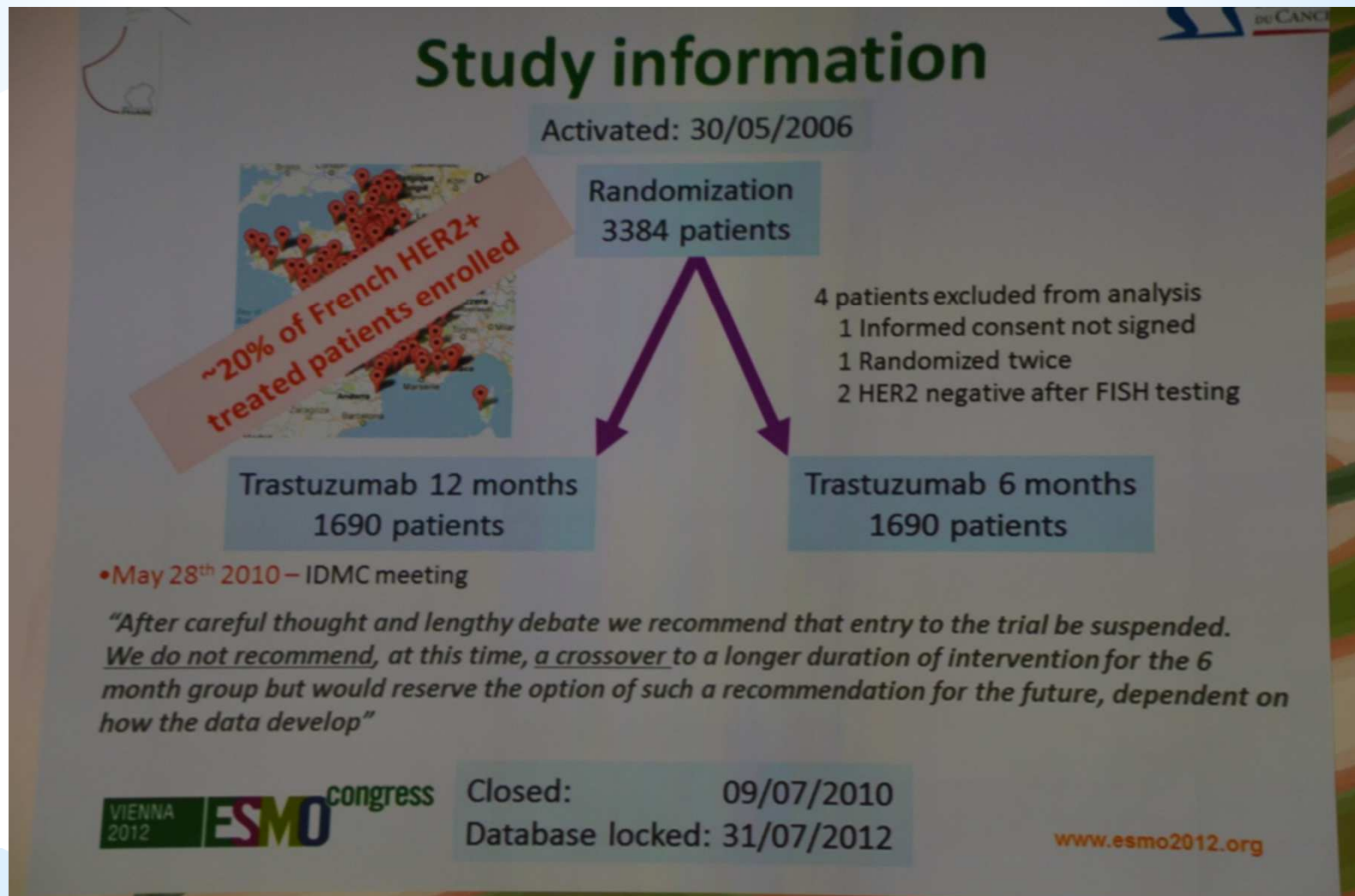
***HERA**

безрецидивная выживаемость

Пациенты
живы без
рецидива
заболевания
(%)

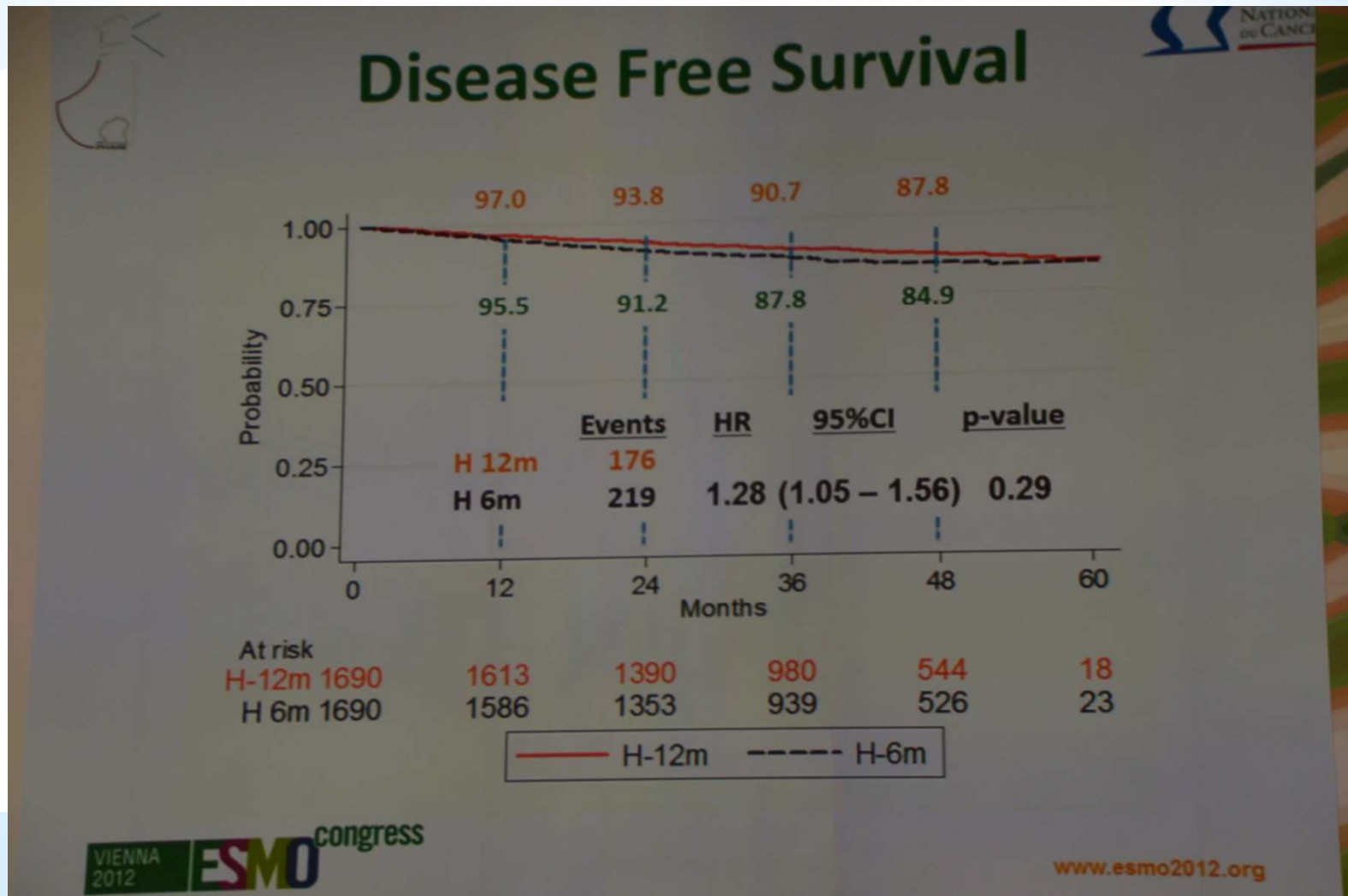


*PHARE



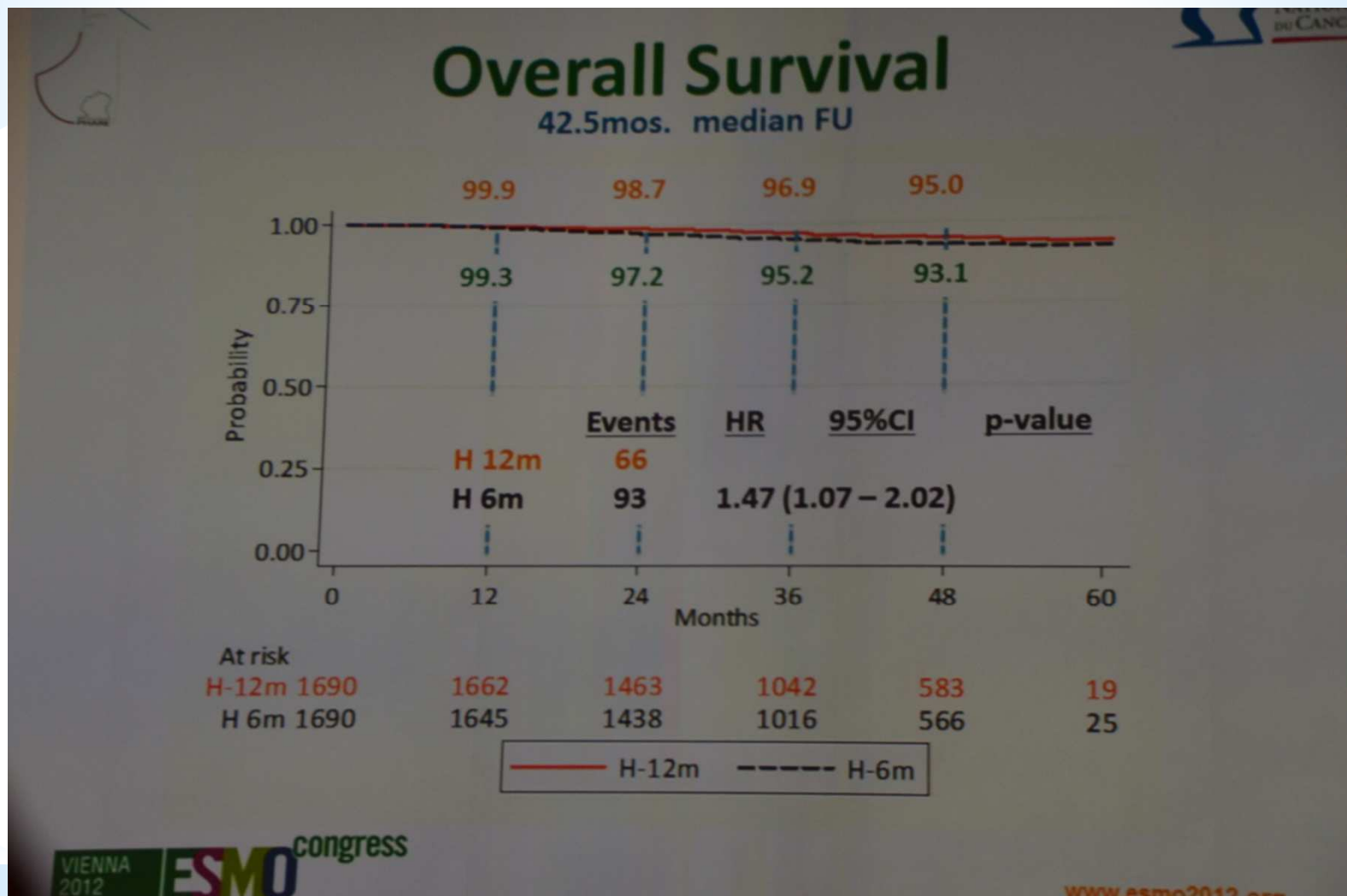
* PHARE

безрецидивная выживаемость



* PHARE

общая выживаемость



* PHARE

кардиологическая токсичность



Cardiac toxicity

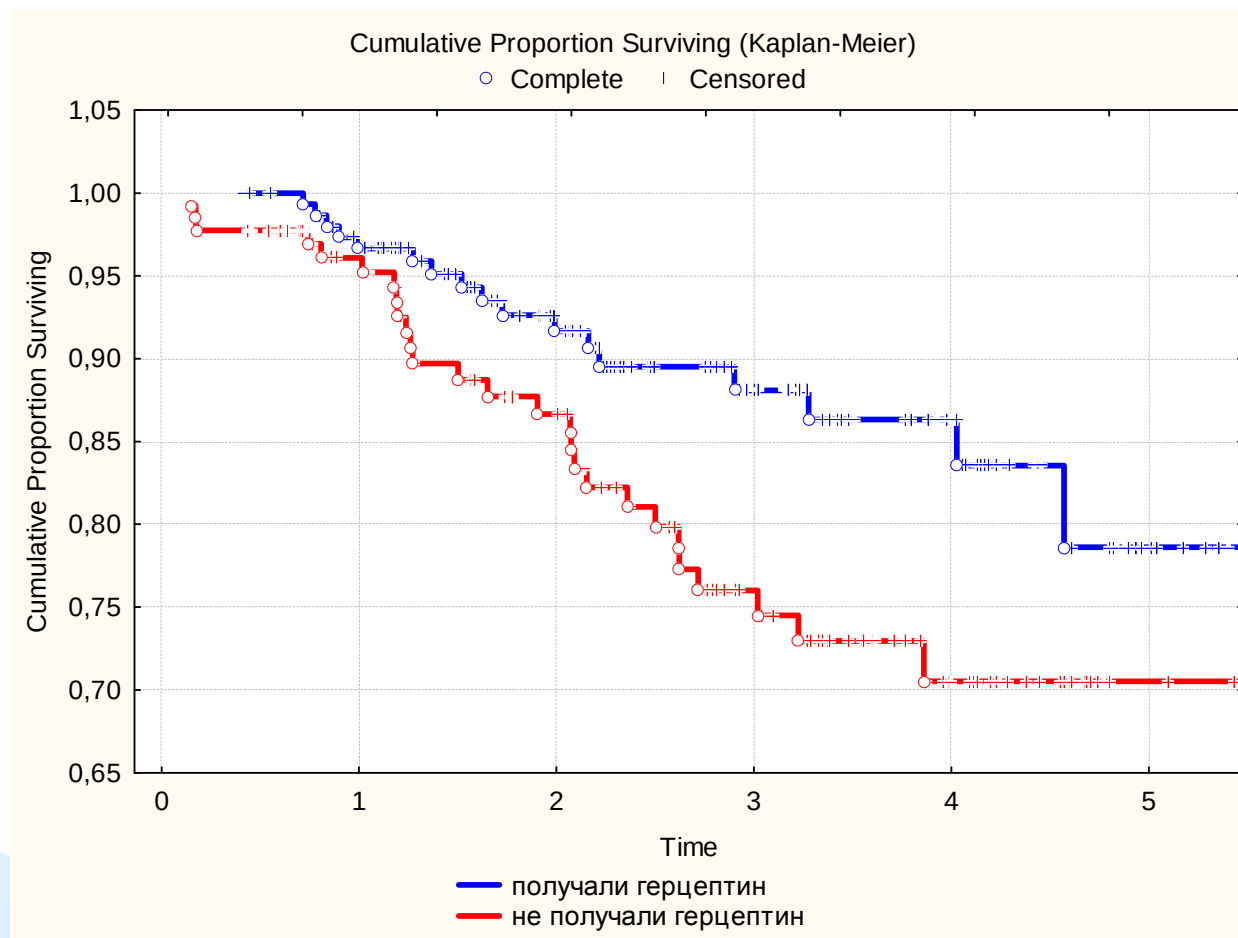
	12 months (n=1690)	6 months (n=1690)	P
Cardiac events*	5.7%	1.9%	<0.0001
LVEF** < 50%	6.3%	4.7%	0.04
LVEF** < 50% and ↓ > 10%	4.8%	3.6%	0.071
LVEF** > 50% and ↓ > 15%	7.4%	7.0%	NS

* Investigator reported events (composite with clinical and LFEV finding)
** Based on more than > 25,000 assessments

VIENNA 2012 **ESMO** congress

www.esmo2012.org

* Кривые выживаемости Каплана-Майера



P=0,002

* Узел проблем

Высокая
стоимость и
низкая
доступность



Гиперэкспрессия
HER2 не
является
обязательным
залогом
эффективной
терапии

*Эффективность трастузумаба

Трастузумаб + неоадьювантная химиотерапия 
полный ответ у 38-55% пациенток с ранними стадиями
рака молочной железы

Трастузумаб + лечебная химиотерапия 
продолжительность частичного или полного эффекта
у больных метастатическим раком молочной железы -
9,1 мес.

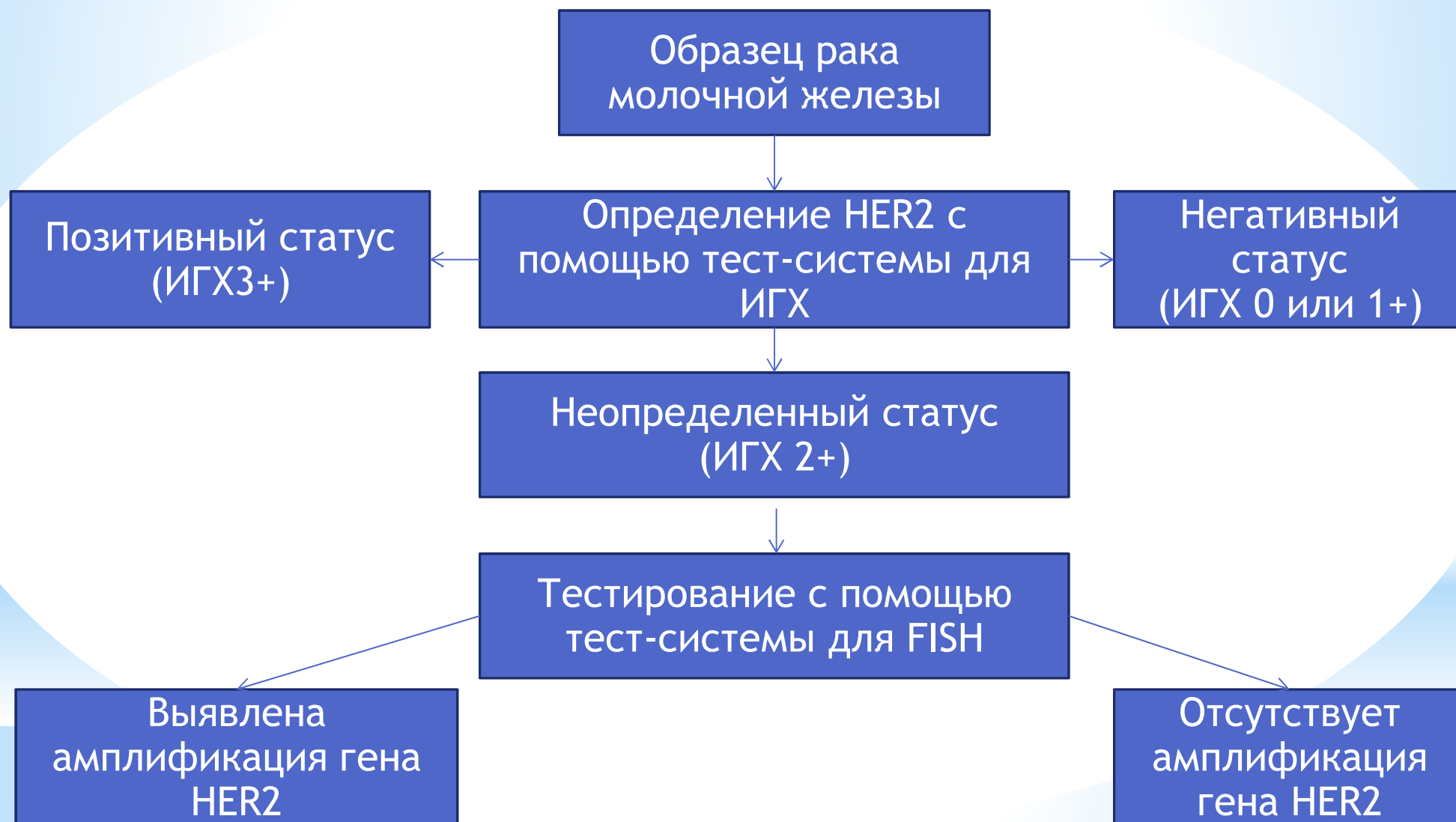
*Решение проблемы

Снижение
стоимости



Индивидуализация
терапии

* Алгоритм определения HER2-статуса

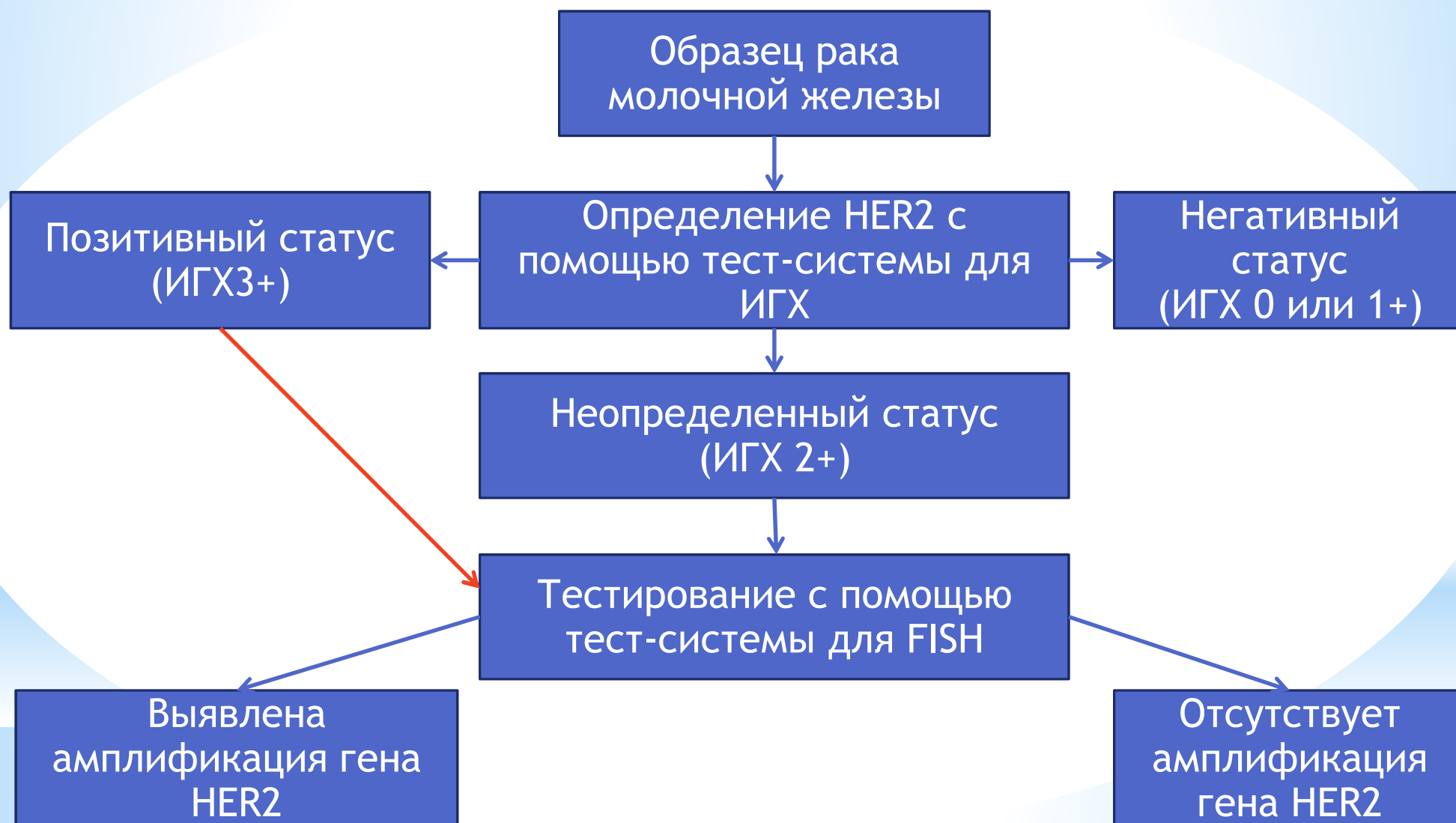


* Точность ИГХ и FISH в предсказании эффективности трастузумаба

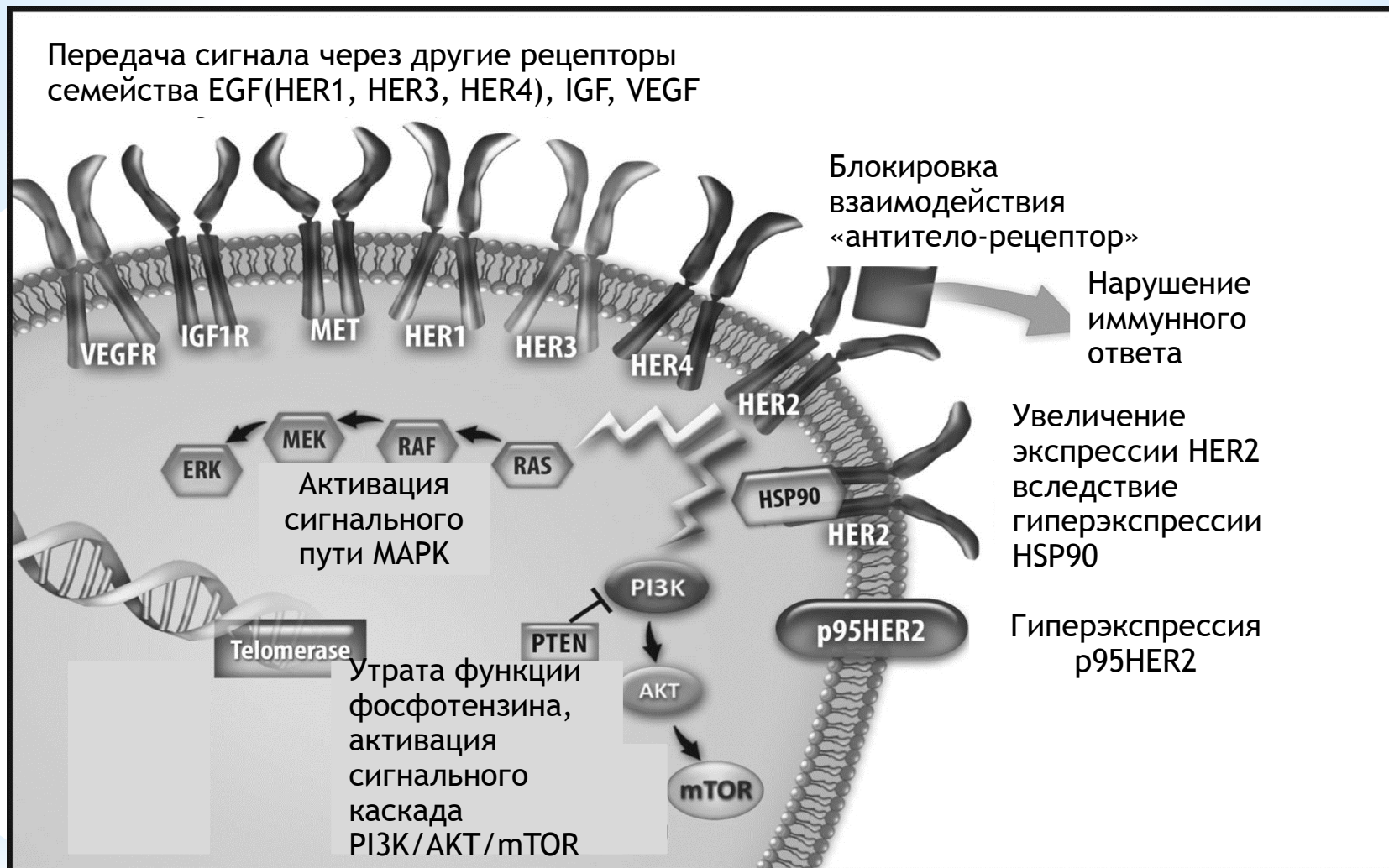
ИГХ/FISH	0		1+		2+		3+	
	<<->>	<<+>>	<<->>	<<+>>	<<->>	<<+>>	<<->>	<<+>>
Распределение, %	97	3	93	7	76	24	11	89
Эффективность								

-  - предполагается отсутствие эффекта
-  - эффективность неизвестная
-  - эффективность сомнительная
-  - эффективен

* Алгоритм определения HER2-статуса

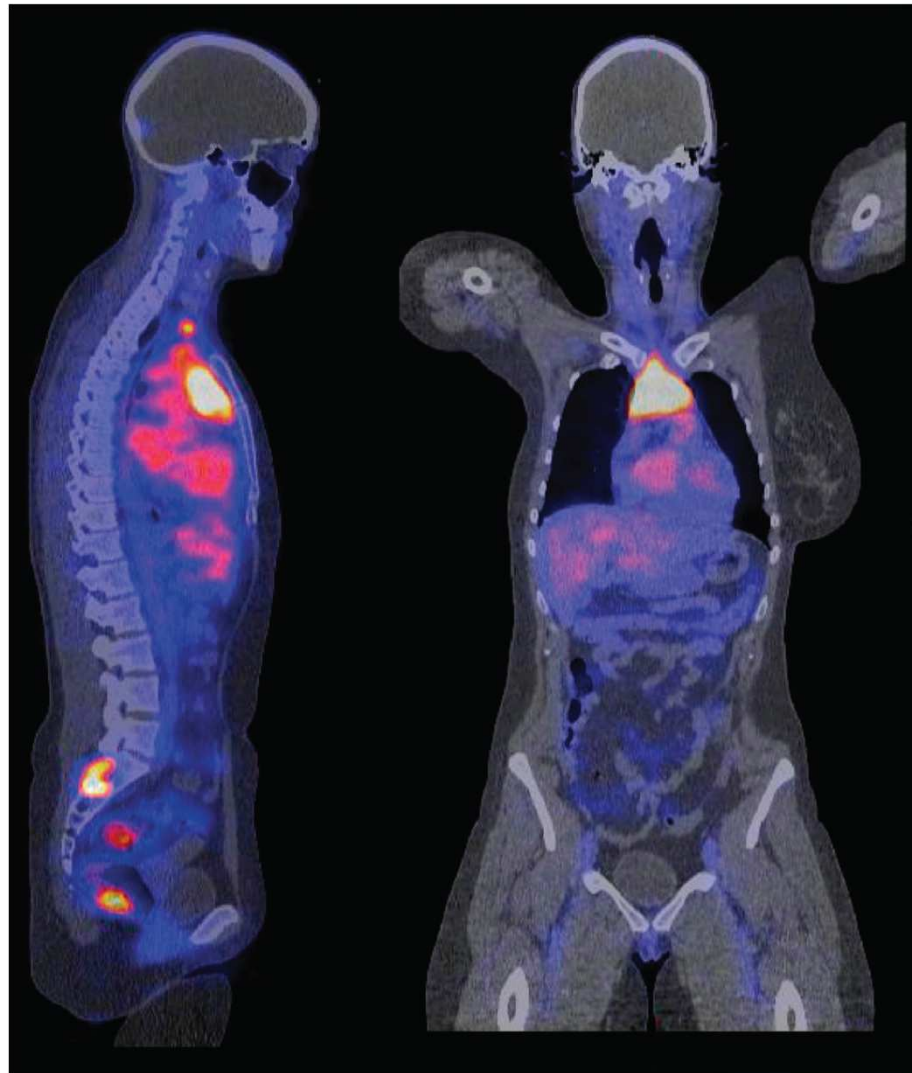


Предполагаемые механизмы HER2-резистентности



Mohd Shariar M S N et al. Ann Oncol 2012;23:3007-3016

*Zirconium-89- Trastuzumab ПЭТ



* Пути преодоления HER2-резистентности (внедрено в клиническую практику)

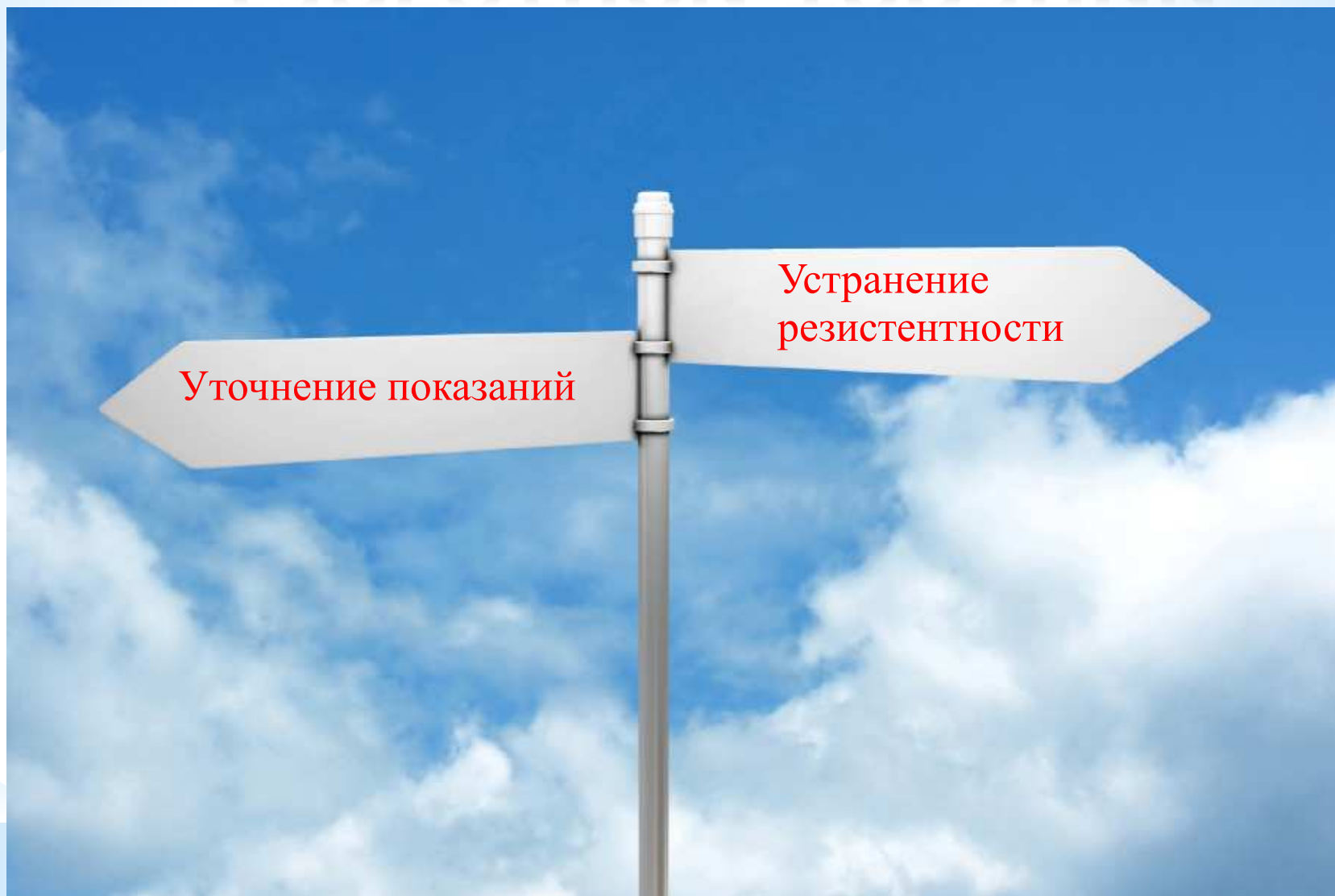
- * Смена химиотерапевтического режима
- * Смена HER2-таргетной терапии (лапатиниб, Т-DM1)
- * Политаргетная терапия (трастузумаб+лапатиниб, трастузумаб+пертузумаб)



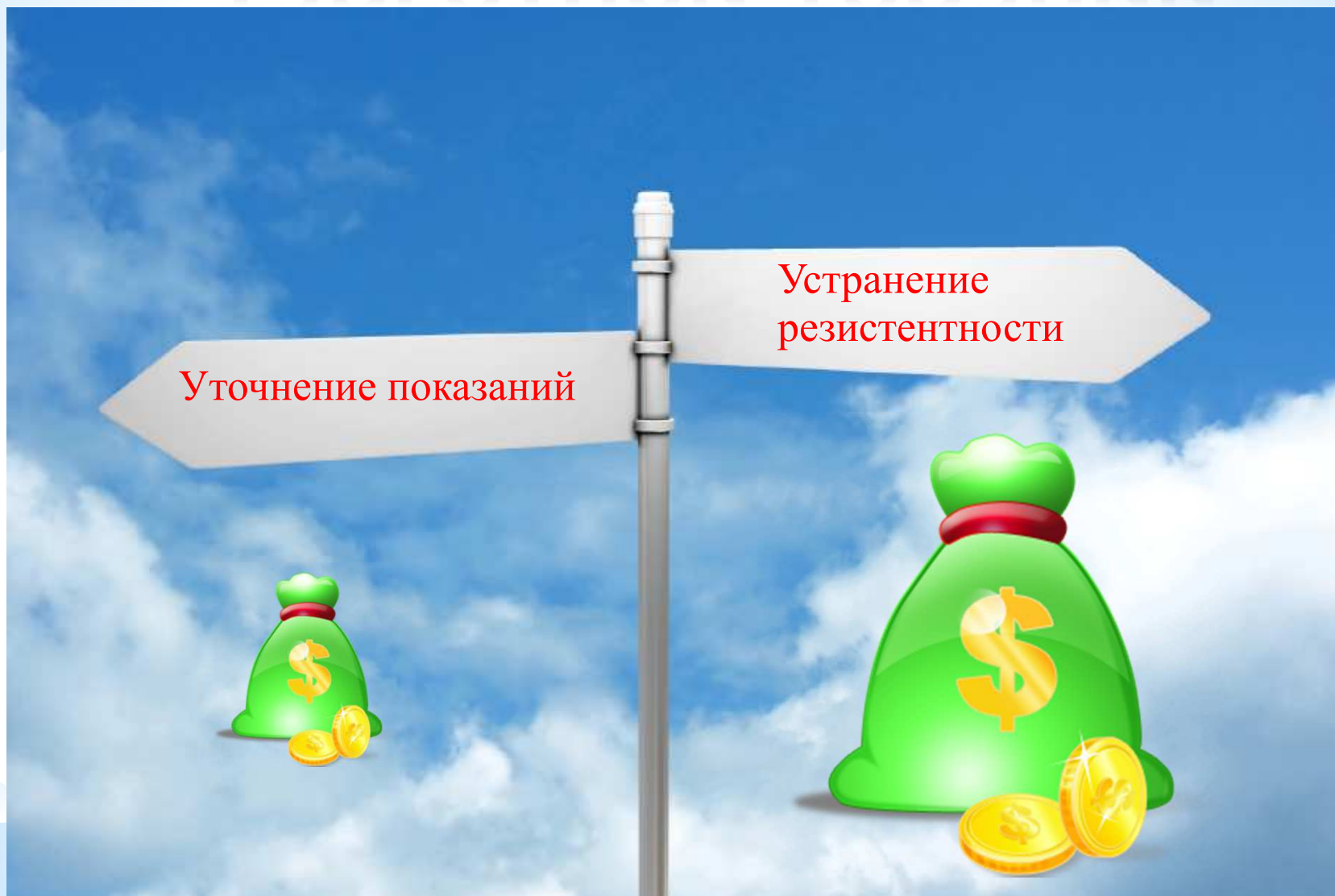
Клинические исследования в лечении HER2-резистентного РМЖ

Developmental agent	Design and study treatment	ClinicalTrials.gov identifier
IGF1R inhibitors		
BMS-754807	Open-label, phase I/II Trastuzumab + BMS-754807	NCT00788333
Cixutumumab	Randomized, placebo-controlled, phase II Lapatinib + capecitabine ± cixutumumab	NCT00684983
OSI-906	Open-label, phase II Erlotinib + letrozole + OSI-906	NCT01205685
HSP90 inhibitor		
AUY922	Open-label, phase Ib/II Trastuzumab + AUY922	NCT01271920
	Open-label, phase I/II Lapatinib + letrozole + AUY922	NCT01361945
Ganetespib	Open-label, phase I Ganetespib monotherapy	NCT01273896
Telomerase inhibitor		
GRN163L	Open-label, phase I Trastuzumab + GRN163L	NCT01265927
PI3K inhibitors		
BKM120	Open-label, phase I/II Trastuzumab + BKM120	NCT01132664
GDC-0941	Open-label, phase I Trastuzumab or T-DM1 + GDC-0941	NCT00928330
XL147	Trastuzumab + XL147 ± paclitaxel Open-label, phase I/II	NCT01042925
Akt inhibitor		
MK2206	Open-label, phase I Lapatinib + MK2206	NCT01245205
	Open-label, phase II MK2206 monotherapy	NCT01277757
mTOR inhibitors		
Temsirolimus	Open-label, phase I-II Neratinib + temsirolimus	NCT01111825
Everolimus	Open-label, phase II Vinorelbine + trastuzumab + everolimus	NCT01305941
	Open-label, phase II Lapatinib + everolimus	NCT01283789
	Randomized, placebo-controlled, phase III Vinorelbine + trastuzumab ± everolimus	NCT01007942
INK128	Open-label, phase I Paclitaxel + trastuzumab + INK128	NCT01351350
Dual PI3K/mTOR inhibitor		
BEZ235	Open-label, phase I/Ib Trastuzumab + BEZ235	NCT00620594
	Open-label, phase Ib, randomized phase II Trastuzumab + BEZ235 (versus lapatinib + capecitabine in phase II)	NCT01471847

* Индивидуализация таргетной терапии



* Индивидуализация таргетной терапии



* Лечебная антиHER2-терапия



Уточнение
показаний

Устранение
резистентности

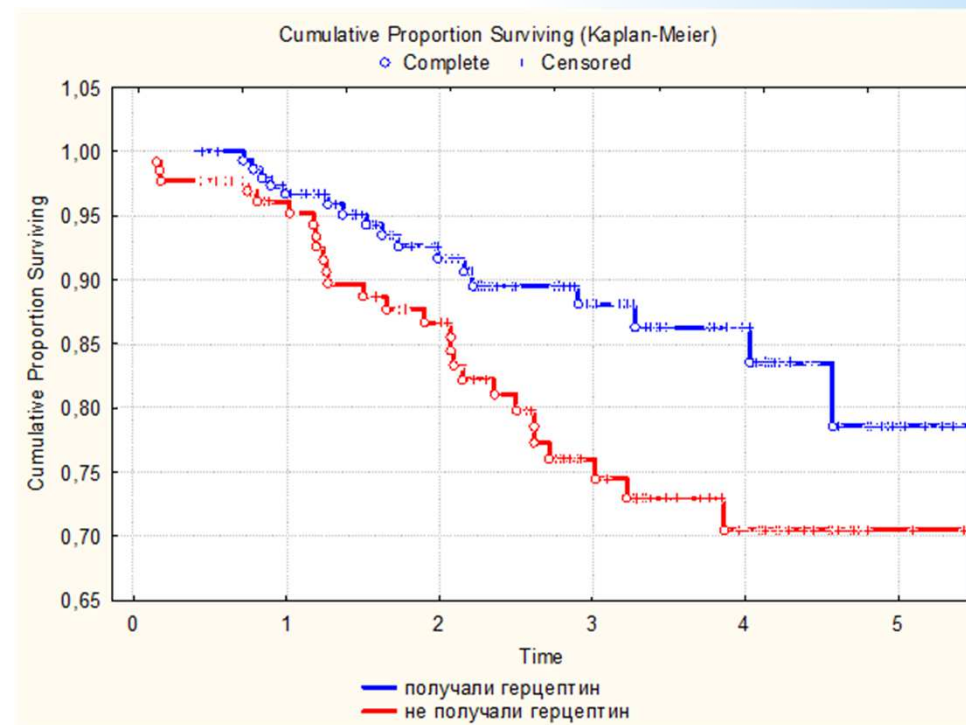
* Адьювантная антиHER2-терапия



Устранение
резистентности

Уточнение
показаний

- * Неоадьювантная терапия увеличивает общую выживаемость и снижает риск рецидива на 33%
- * Адьювантная терапия увеличивает безрецидивную выживаемость на 38% и общую выживаемость на 34%
- * Лечебная терапия увеличивает время до прогрессирования на 42% и общую выживаемость на 20%



* Запоминается
последнее...