



НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова

Современные подходы к терапии мелкоклеточного рака легкого

Т.Ю. Семиглазова, М.М. Гиришович, Н.В. Бриш, В.В. Клименко

Научно-практическая конференция
"Рак легкого"
Санкт-Петербург, 10-11 ноября 2017

Актуальность проблемы

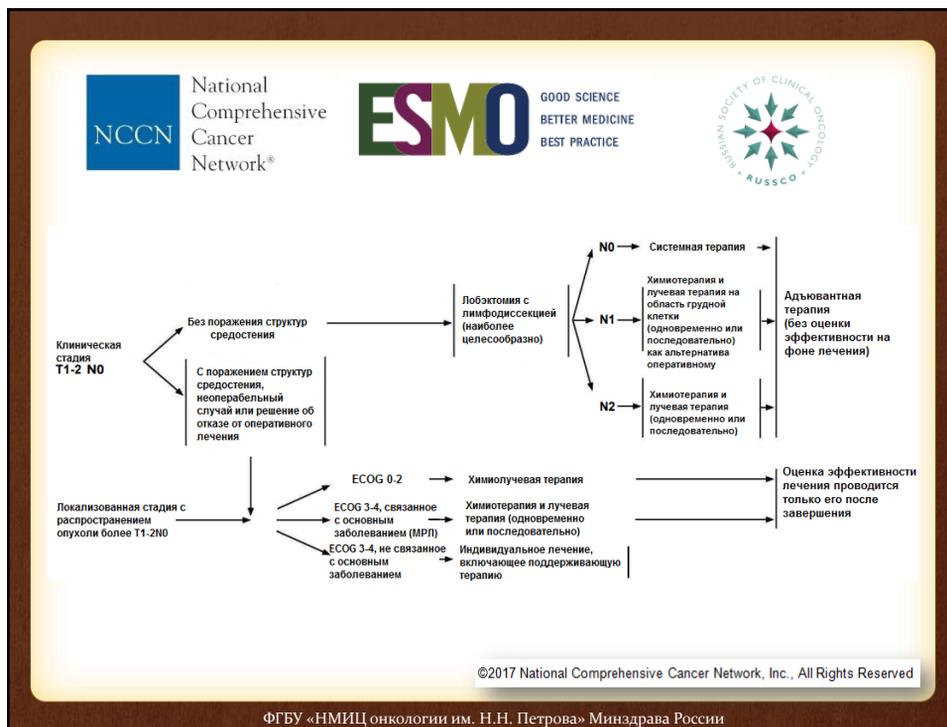
- ❖ Мелкоклеточная форма рака легкого встречается в 15-18% случаев установленных злокачественных новообразований легких.
- ❖ МЛР считается высоко злокачественной и быстро прогрессирующей формой, с чем связана поздняя диагностика.
- ❖ Согласно статистике, МРЛ ассоциирован с курением табака.

Современные подходы к терапии локализованных форм МРЛ

Рекомендации по лечению локализованных форм МРЛ



- ❖ По данным онкологических сообществ разных стран эффективность современной терапии при **локализованных** форм МРЛ колеблется от 65 до 90 %.
- ❖ Полный регресс опухоли регистрируется в 45–60 % случаев.
- ❖ Медиана выживаемости в данной группе пациентов составляет 14–20 мес.
- ❖ Пациенты данной группы являются потенциально курабельными, о чем свидетельствует показатель 5-летней выживаемости 20–25%.



NCCN National Comprehensive Cancer Network®

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

RUSSCO SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGISTS

- ❖ Для лечения пациентов с распространением опухоли более T1-2NoMo рекомендовано проведение химиотерапии в сочетании с лучевой терапией.*
- ❖ Проведение химиолучевой терапии более предпочтительно у больных в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0-2). [Socincki M.A.: J Clin Oncol 2007; 25: 4137-4145]
- ❖ Доказано, что использование комбинации Этопозид с Цисплатином при одновременном проведении лучевой терапии дает наиболее благоприятный эффект. **

* Stinchcombe TE, Gore EM: Oncologist 2010; 15: 187-195
 , Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC: N Engl J Med 1992;327:1618-1624
 , Warde P, Payne D: J Clin Oncol 1992; 10:890-895
 ** Saito H, Takada Y, Ichinose Y: J Clin Oncol 2006;24:5247-5252
 ** Kubota K, Hida T, Ishikura S: Lancet Oncol 2014;15:106-113

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России

Принципы лучевой терапии МРЛ



- ❖ «Ранняя лучевая терапия»: химиолучевое лечение, начинающееся с ХТ по схеме ЕР. ЛТ на область опухоли и средостения присоединяется не позднее второго цикла ХТ.
 - ❖ «Поздняя лучевая терапия»: ЛТ на область опухоли и средостения присоединяется после третьего цикла ХТ.
 - ❖ Отмечено преимущество «ранней» ЛТ над «поздней».
 - ❖ Последовательное применение ХТ и ЛТ: лучевая терапия проводится после завершения 2–4 циклов ХТ.
 - ❖ Лучевая терапия увеличивает локальный контроль над заболеванием у пациентов с локализованной формой МРЛ, увеличивая 3-летнюю выживаемость с 8,9% до 14,3%.^{*}
- ^{*}[Результаты мета-анализа 13 рандомизированных КИ по данным ESMO].
- ❖ Уменьшает вероятность местного рецидива на 25-30%.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России



- ❖ Не рекомендуется проведение поддерживающего лечения.
- ❖ **Использование Г-КСФ и ГМ-КСФ не показано во время химиолучевой терапии на область грудной клетки, так как увеличивается частота миелосупрессии, возрастает риск развития осложнений и вероятности летального исхода^{*}.**

^{*}Bunn PA, Jr., Crowley J, Kelly K: J Clin Oncol 1995; 13:1632-1641

^{*}Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ: Lung Cancer 2002;37:115-123

^{*}Sculier JP, Paesmans M, Lecomte J: Br J Cancer 2001 ;85:1444-1451

ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России



National
Comprehensive
Cancer
Network®

Лечение локализованной стадии МРЛ

Терапия первой линии для локализованной стадии МРЛ
с распространением более T1-2.N0

	ECOG 0-2	ECOG 3-4 ©
Цисплатин (60мг) + Этопозид (120мг) + ЛТ		
Цисплатин (80мг) + Этопозид (100мг) + ЛТ		
Карбоплатин + Этопозид + ЛТ		
Цисплатин (60мг) + Этопозид (120мг)	—	
Цисплатин (80мг) + Этопозид (100мг)	—	
Карбоплатин + Этопозид	—	

©2017 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved

ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России

Профилактическое облучение головного мозга



National
Comprehensive
Cancer
Network®



- ❖ Пациентам с любым ответом на химиотерапию первой линии вне зависимости от стадии МРЛ должно проводиться ПОМ после завершения терапии*.
- ❖ Мета-анализ, основанный на обработке индивидуальных данных 987 пациентов с локализованной стадией и полной ремиссией болезни, показал увеличение 3-летней выживаемости при профилактическом облучении головного мозга с 15,3% до 20,7%.
- ❖ Риск отсроченного метастазирования в ГМ снижается до 54%.
- ❖ Увеличение дозы профилактического облучения с 8 до 40 Гр ассоциировано с уменьшением риска метастазирования в головной мозг.

*Wegner RE, Olson AC, Kondziolka D: Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81: e21-27

ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России

Оценка эффективности лечения



- ❖ После проведения адъювантной терапии: только после ее завершения
- ❖ Химиолучевая терапия (>T1-2T0, ECOG 0-2): только после завершения иницирующего лечения.
- ❖ В случае проведения только химиотерапии или последовательного использования химио- и лучевой терапии (>T1-2T0, ECOG 3-4): после каждого 2-го цикла системной терапии и после завершения лечения.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России



Использование checkpoint-ингибиторов

- ❖ В 2016 году результате 3 фазы рандомизированного исследования применения Ипилимумаба в комбинации с препаратами платины и Этопозидом было доказано, что показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования (PFS) не имеют значительных преимуществ перед стандартной терапией *

* Reck M, Luft A, Szczesna A: J Clin Oncol 2016

ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России

Современные подходы к терапии диссеминированного МРЛ

Цель терапии
больных злокачественными опухолями:

**Увеличение продолжительности
жизни**

**Поддержание или улучшение качества
жизни**

Рекомендации по лечению мМРЛ



- ❖ Медиана выживаемости пациентов, получавших лечение по поводу **распространенной** формы МРЛ, составляет 9-11 мес.
- ❖ 2-летняя выживаемость составляет менее 5% среди пациентов данной группы.
- ❖ Отдаленная выживаемость крайне редка.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России



©2017 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved

ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России



- ❖ По данным мета-анализа нескольких КИ было показано, что показатели ОВ и ВБП эквивалентны при применении как Карбоплатина, так и Цисплатина. **
- ❖ По рекомендациям ESMO Карбоплатин является предпочтительным вариантом в инкурабельных случаях распространенной формы заболевания, в то время как Цисплатин рекомендован для лечения локализованной стадии болезни.

* Demedts IK, Vermaelen KY, van Meerbeeck JP: Eur Respir J 2010;35:202-215
 * Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Gregor A: Radiother Oncol 1998;46:29-32
 ** Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P: Ann Oncol 1994;5:601-607
 ** Rossi A, Di Maio M, Chiodini P: J Clin Oncol 2012;30:1692-1698
 ** Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H: Br J Cancer 2007;97:162-169

ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России



- ❖ В нескольких рандомизированных исследованиях было доказано, что использование комбинации Карбоплатина и Иринотекана связано с увеличением показателей выживаемости. *
- ❖ Но в связи с выраженной токсичностью Иринотекана группа NCCN продолжает рассматривать Этопозид в сочетании с препаратами платины в качестве стандартного режима терапии для пациентов с распространенной формой МРЛ. **
- ❖ Добавление 3-го агента к стандартному лечению не приводит к увеличению медианы выживаемости пациентов, но взаимно усиливает токсичность терапии. ***
- ❖ Применение дозоинтенсивных режимов не рекомендуются.

☒ Cohen MH, Creaven PJ, Fossieck BE, Jr: Cancer Treat Rep 1977;61:349-354
 ☐ Johnson DH, Einhorn LH, Birch R: J Clin Oncol 1987;5:1731-1738
 ☐ Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P: J Clin Oncol 2000; 18:395-404

* Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M: N Engl J Med 2002;346:85-91
 * Lars PN, Jr., Natale R, Crowley J: J Clin Oncol 2009;27:2630-2635
 * Hanna N, Bunn PA, Jr, Langer C: J Clin Oncol 2006;24:2038-2043.
 * Hermes A, Bergman B, Bremnes R: J Clin Oncol 2008;26:4261-4267
 *** Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC: J Thorac Oncol 2010;5:1986-1993
 ** Chute JP, Chen T, Feigal E: J Clin Oncol 1999; 17:1794-1801
 *** Loehrer PJ, Sr., Ansari R, Gonin R: J Clin Oncol 1995; 13:2594-2599.
 *** Pujol JL, Daures JP, Riviere A: J Natl Cancer Inst 2001;93:300-308
 *** Miyamoto H, Nakabayashi T, Isobe H: Oncology 1992;49:431-435
 *** Neil HB, Hemdon JE, 2nd, Miller AA: J Clin Oncol 2005;23:3752-3759

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

NCCN National Comprehensive Cancer Network®

Лечение метастатической формы МРЛ

Первая линия терапии распространенного МРЛ

Цисплатин + Этопозид		©
Цисплатин (75 мг) + Этопозид (100 мг)		
Цисплатин (80мг) + Этопозид (80мг)		
Цисплатин (25мг) + Этопозид (100мг)		
Цисплатин + Иринотекан		
Цисплатин (60мг) + Иринотекан (60мг)		
Цисплатин (30мг) + Иринотекан (65мг)		

©2017 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved

ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России

Режим	Схема
I линия терапии	
EP	Этопозид 120 мг / м ² в 1-й – 3-й дни Цисплатин 80 мг / м ² в 1-й день Интервал 21 день
EC	Этопозид 100 мг / м ² в 1-й – 3-й дни Карбоплатин AUC = 5 в 1-й день Интервал 21 день
IP	Иринотекан 65 мг / м ² в 1-й, 8-й дни Цисплатин 75 мг / м ² в 1-й день Интервал 21 день
II линия терапии	
CAV	Циклофосфан 1000 мг / м ² в 1-й день Доксорубицин 50 мг / м ² в 1-й день Винкрестин 1 мг / м ² в 1-й день Интервал 21 день
Топотекан	1,5 мг / м ² в 1-й – 5-й дни Интервал 21 день
III линия терапии	
Этопозид (per os)	50 мг / м ² в 1-й – 7-й дни внутрь Интервал 28 дней
Иринотекан	100 мг / м ² еженедельно
Паклитаксел	80 мг / м ² еженедельно № 3 Перерыв 2 недели

ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России



Применение моноклональных антител

- ❖ В настоящее время проходит 3 фаза нескольких рандомизированных исследований, связанных с использованием Бевацизумаба в комбинации со стандартной химиотерапией *
- ❖ Однако, группа NCCN не рекомендует использовать Бевацизумаб в лечении пациентов с МРЛ в связи с неубедительными результатами увеличения выживаемости

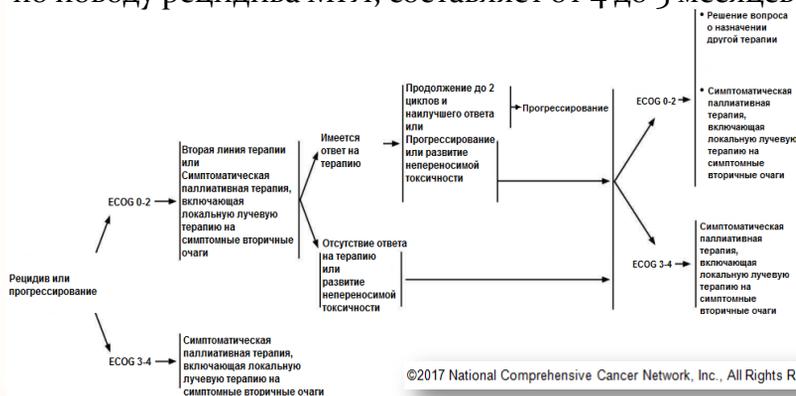
[CALGB 30306; Ready и соавт. 2007-20011]

- *Petrioli R, Roviello G, Laera L: Clin Lung Cancer 2015;16:e229-234
- *Horn L, Dahlberg SE, Sandier AB: J Clin Oncol 2009;27:6006-6011
- *Pujol JL, Lavole A, Quoix E: Ann Oncol 2015;26:908-914
- *Tiseo M, Boni L, Ambrosio F: Clin Lung Cancer 2015;16:67-70

ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России



- ❖ Медиана выживаемости пациентов, получавших лечение по поводу рецидива МРЛ, составляет от 4 до 5 месяцев



©2017 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved

ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России



- ❖ Рефрактерное течение МРЛ (прогрессирование на фоне лечения или рецидив, возникший менее, чем через 3 месяца после завершения лечения): ожидаемая эффективность терапии не превышает 10% *
- ❖ Резистентное течение МРЛ (рецидив заболевания более, чем через 3 месяца после завершения лечения): ожидаемые показатели ответа составляют $\approx 25\%$ *
- ❖ Чувствительный к терапии МРЛ (рецидив более, чем через 6 месяцев после первой линии терапии): рекомендуется лечение по прежней схеме*

* Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e400S-419S

* Owonikoko TK, Behera M, Chen Z: J Thorac Oncol 2012;7:866-872

* Postmus PE, Berendsen HH, van Zandwijk N: Eur J Cancer Clin Oncol 1987;23:1409-1411

ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России



Терапия второй линии

- ❖ Больные с рецидивом заболевания для проведения II линии химиотерапии отбираются в зависимости от:
 - ответа на терапию I линии,
 - интервала, прошедшего после окончания I линии,
 - токсичности от проведения I линии
 - общего состояния пациента
- ❖ При метастатическом поражении костей рекомендовано применение бисфосфонатов.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России



Препараты, рекомендованные в качестве второй линии терапии МРЛ* :
(перечислены в порядке предпочтительного применения)

Топотекан
Иринотекан
Паклитаксел
Доцетаксел
Темозоломид
Ниволумаб в сочетании или нет с Ипилимумабом
Винорельбин
оральный Этопозид
Гемцитабин
Схема CAV
Бендамустин
Амрубицин

*Lammers PE, Shyr Y, Li CJ. J Thorac Oncol 2014;9:559-562

*Masters GA, Declerck L, Blanke C. J Clin Oncol 2003;21:1550-1555

ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России



- ❖ Монотерапия Топотеканом одобрена FDA в качестве лечения рецидивирующего МРЛ *
- ❖ При внутривенном применении топотекана в монорежиме в сравнении его комбинации с Циклофосфамидом, Доксорубицином и Винкристином, отмечается увеличение показателей общей выживаемости
- ❖ Возможно использование перорального или внутривенного Топотекана *
- ❖ В связи с тем, что многие исследования дали противоречивые данные в отношении эффективности и проявления токсичности применения Топотекана в еженедельном режиме у пациентов с рецидивом МРЛ, этот подход все же остается не целесообразным

* von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA. J Clin Oncol 1999; 17:658-667

* O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H. J Clin Oncol 2006;24:5441-5447

*Huber RM, Reck M, Gosse H. Eur Respir J 2006;27:1183-1189

*Shah C, Ready N, Perry M. Lung Cancer 2007;57:84-88

*Shipley DL, Hainsworth JD, Spigel DR. [abstract] J Clin Oncol 2006;24 (Suppl 18) Abstract 7063

Комплексный подход в лечении больных МРЛ с метастазами в головной мозге



- ❖ Для лечения пациентов с мМРЛ рекомендуется проведение химиотерапии. Лучевая терапия может использоваться у отдельных пациентов с симптоматической целью.*
- ❖ У пациентов с мтс в ГМ химиотерапия проводится до или после облучения всего объема головного мозга в зависимости от наличия у пациента неврологической симптоматики.*

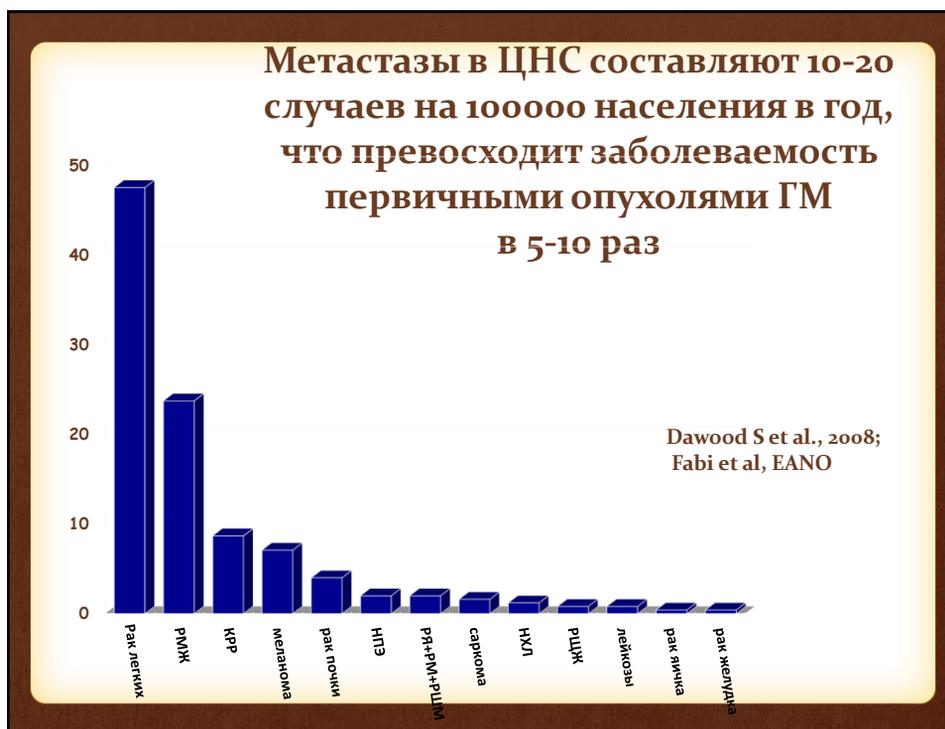
* Demedts IK, Vermaelen KY, van Meerbeeck JP: Eur Respir J 2010;35:202-215

* Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Gregor A: Radiother Oncol 1998;46:29-32

** Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P: Ann Oncol 1994;5:601-607

** Rossi A, Di Maio M, Chiodini P: J Clin Oncol 2012;30:1692-1698

** Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H: Br J Cancer 2007;97:162-169



Количество больных с метастатическим поражением головного мозга ежегодно увеличивается!

Причины:

- Более длительная выживаемость в результате более ранней диагностики.
- Улучшение системной терапии экстракраниального поражения.
- Совершенствование методов диагностики патологии головного мозга.

Nussbaum et al. 1996; Posner JB 1995

Клиническая картина метастатического поражения головного мозга

- **Течение:**
 - острое (минуты);
 - подострое (часы);
 - латентное (дни, недели);
 - «спящие метастазы» (выявляются при аутопсии).
- **Варианты :**
 - сосудистый (инсультоподобный с нарастанием очаговой и общемозговой симптоматики);
 - бластоматозный (прогрессирующее нарастание общемозговых и очаговых симптомов);
 - воспалительный (менингеальная симптоматика).

Клиническая картина метастатического поражения головного мозга

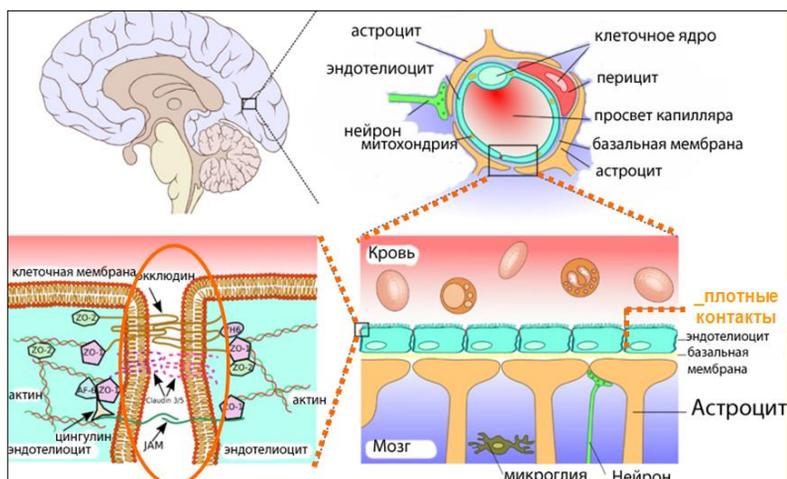
- ✓ **Общемозговая симптоматика:**
 - головная боль (повышение ВЧД) ночная или утренняя;
 - тошнота или рвота «фонтаном»;
 - головокружение.
- ✓ **Очаговая симптоматика:**
 - двигательные расстройства (парез);
 - зависит от локализации: (мозжечковые, пирамидные, чувствительные расстройства, в височной доле – эпилептический синдром).
- ✓ **Общесоматические симптомы:**
 - интоксикационный;
 - изменение показателей крови и ликвора.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) – взаимоотношение клеток мозга и капилляра

- 1) Поддержание гомеостаза мозга.
- 2) **Высокоселективный фильтр**: из кровеносного русла в мозг поступают питательные вещества, а в обратном направлении выводятся продукты жизнедеятельности нервной ткани.
- 3) **Защищает** нервную ткань от микроорганизмов; токсинов; клеточных и гуморальных факторов иммунной системы, воспринимающих ткань мозга как чужеродную.
- 4) **Избирательная проницаемость** (низкомолекулярные вещества менее 20 нм, критическая масса 200 Д).

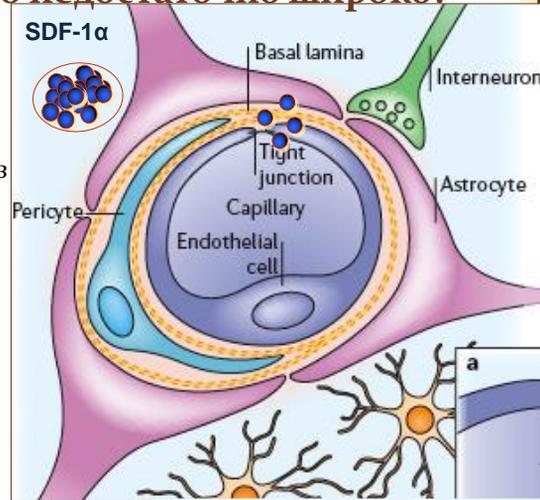


Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) – взаимоотношение клеток мозга и капилляра



Если метастаз в ГМ сформировался, значит ГЭБ открыт, но недостаточно широко!

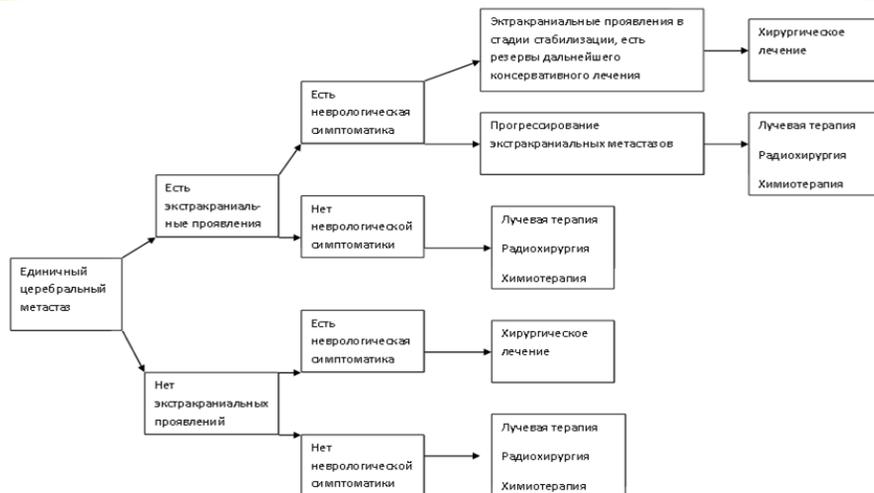
Опухолевые клетки, экспрессирующие CXCR – хемокиновый трансмембранный рецептор, селективно «привлекаются» в ГМ, продуцирующий в большом количестве стромальный клеточный фактор - SDF-1 α . In vitro SDF-1 α вызывает повышение проницаемости капилляров, приводящее к пенетрации эндотелиоцитов метастатическими клетками.



адаптировано Abbot et al . 2006

1. Handy A ., 2008. Li, et al 2004. , 2. Cheng & Mien-Chie Hung, 2007.

Алгоритм лечения больных с МГМ



ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ
РОССИИ

Тотальное облучение ГМ больных с МГМ



Стандартные поля облучения
при метастазах в ГМ



Фигурные поля облучения
при метастазах в ГМ

Тотальное облучение больных с МГМ

- ✓ Основной метод лечения больных с МГМ.
- ✓ Радиочувствительность МГМ:
 - высокая (герминогенные опухоли, мелкоклеточный рак легкого);
 - умеренная (РМЖ, неходжкинская лимфома).
- ✓ Радиорезистентность (меланома, почечно-клеточная карцинома, саркома).
- ✓ На любых типах линейных ускорителей или гамма-терапевтических аппаратах.

Тотальное облучение ГМ больных с МГМ

- ✓ Повысило медиану выживаемости до 3-6 мес по сравнению с наилучшем симптоматическом лечении (1-2 мес).
- ✓ Обеспечивает полный и частичный ответ у 60-90% пациентов.
- ✓ Режимы фракционирования при WBRT: 20Гр за 5 фракций; 30Гр/10; 37,5 Гр/15; 40 Гр/20.
- ✓ Увеличение дозы за фракцию приводит к росту вероятности лейкоэнцефалопатии и деменции.
- ✓ Повышение СОД не приводит к росту выживаемости.
- ✓ Добавление радиохирургического буста повышает выживаемость пациентов с единичными метастазами.

Andrews et al. 2004, Khuntia et al. 2006, Zabel et al. 2004

НМИЦ оснащен высокоэнергетическим ускорителем NovalisTX - специально предназначенным для радиохирургического лечения



Преимущества радиохирургического лечения (РХЛ) церебральных метастазов

- ✓ Неинвазивное вмешательство.
- ✓ Возможность проведения РХЛ после курса лучевой терапии на весь ГМ.
- ✓ Локальный контроль церебральных метастазов более 90%.
- ✓ Эффективно при радиорезистентных опухолях (меланома, почечно-клеточная карцинома, саркома) высокочувствительны к радиохирургическим дозам.
- ✓ Возможно безопасное лечение глубоко расположенных и/или локализованных в функционально значимых зонах мозга очагов.
- ✓ Предпочтительна при ограниченном количестве очагов (<10) и состоянии пациентов >70 баллов по шкале Карновского.

Классические показания к проведению радиохирургического лечения МГМ:

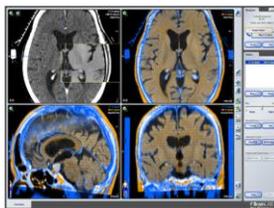
- ✓ Количество очагов 1-4;
- ✓ Размер наибольшего опухолевого узла не более 4 см;
- ✓ Размер остальных метастазов не более 3 см;
- ✓ Смещение срединных структур не более 1 см;
- ✓ индекс Карновского ≥ 70 .

Этапы процедуры радиохирургического лечения (РХЛ)

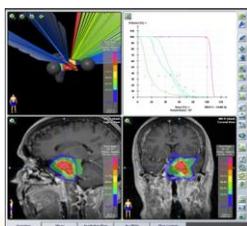
Фиксация 3-мя масками



Стереотаксическая МРТ



Планирование лечения



Сеанс РХЛ



Дозы для однофракционного облучения (RTOG)

- ✓ <2 см в наибольшем измерении – 24Гр;
- ✓ >2-3 см в наибольшем измерении – 18Гр по ранней и поздней токсичности (21Гр только по ранней токсичности);
- ✓ >3-4 см наибольшем измерении – 15Гр.

Shaw et al., 2000

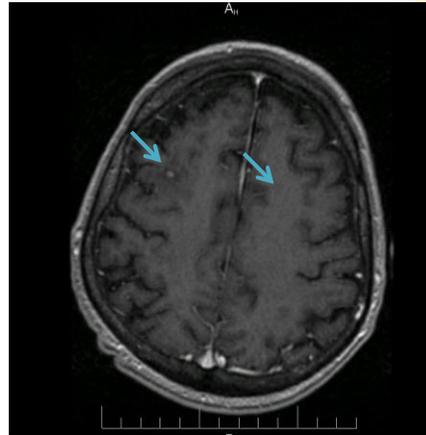
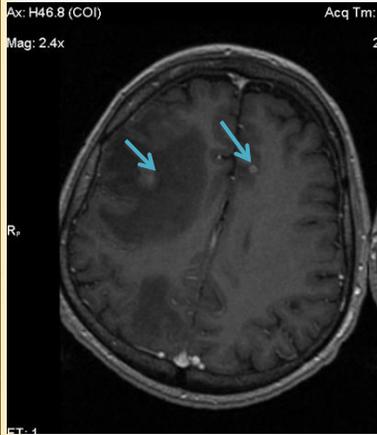
Пациент З., 69 лет, стаж курения более 30 лет.
Диагноз: Мелкоклеточный рак среднедолевого бронха
справа IV ст., сТ2aN1M1 (кости, головной мозг). Частичный
регресс на фоне химиолучевого лечения.



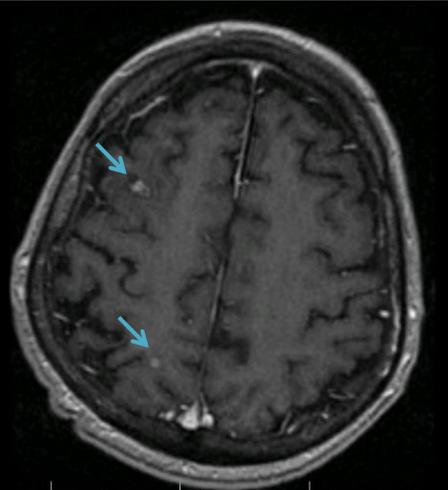
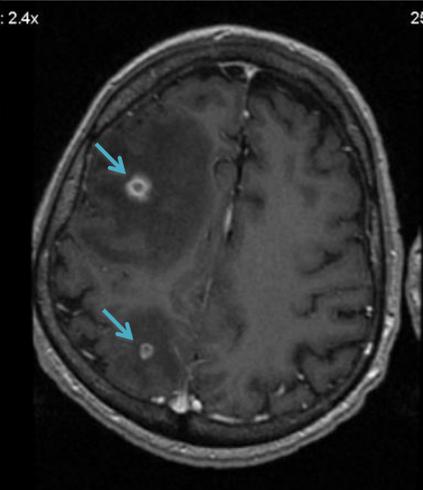
Пациент З., 69 лет, стаж курения более 30 лет.
Диагноз: Мелкоклеточный рак среднедолевого бронха
справа IV ст., сТ2aN1M1 (кости, головной мозг). Частичный
регресс на фоне химиолучевого лечения.



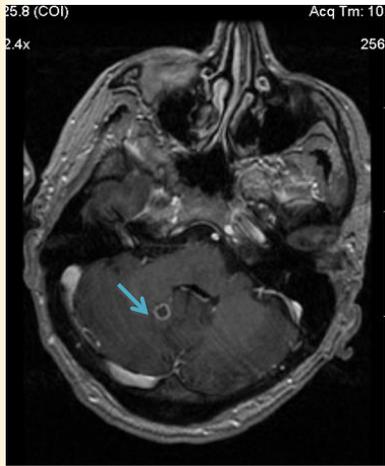
Радиохирургическое лечение



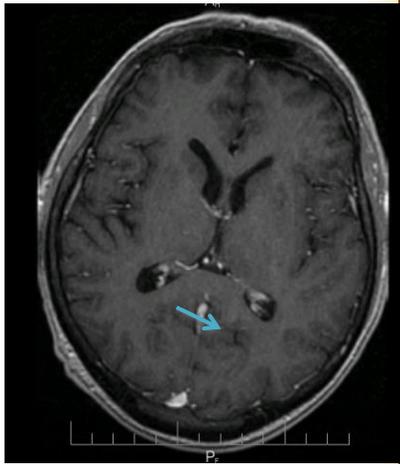
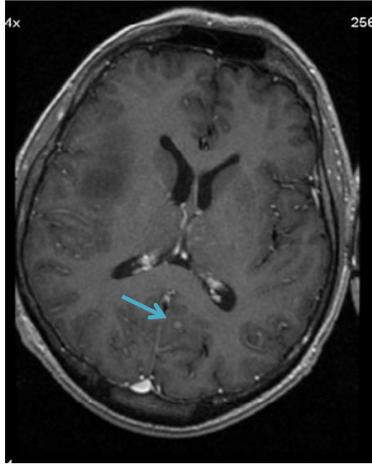
Радиохирургическое лечение



Радиохирургическое лечение



Радиохирургическое лечение



Перспективы иммунотерапии в лечении больных МРЛ



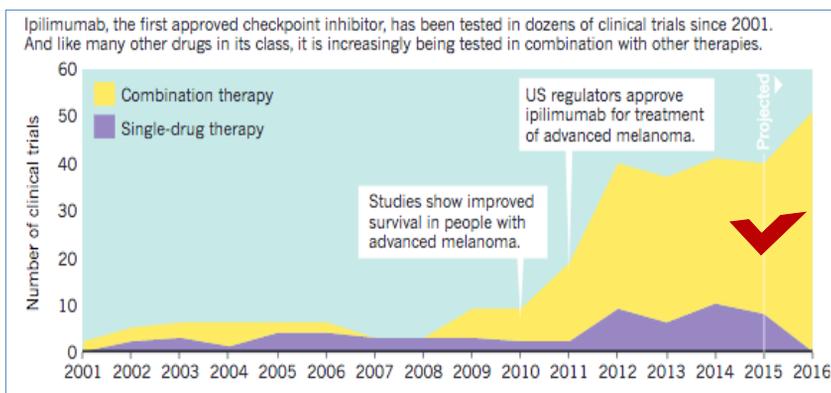
«В последнее десятилетие химиотерапия развивается очень бурно. Созданы препараты, резко увеличивающие эффект лечения. Но надо помнить: хотя химиотерапия — штука важная, она не решает всех проблем»

Михаил Лазаревич Гершанович

Прецизионный подход системной терапии в онкологии

1. Химиотерапия
2. Таргетная терапия (антитела, малые молекулы)
3. Иммуноконъюгаты
4. Check-point ингибиторы (антитела к CTLA-4, PDЛ1, PD1)
5. Цитокины
6. Вакциноterapia
7. Виротерапия
8. Адоптивная клеточная терапия
9. Сопроводительная и поддерживающая терапия

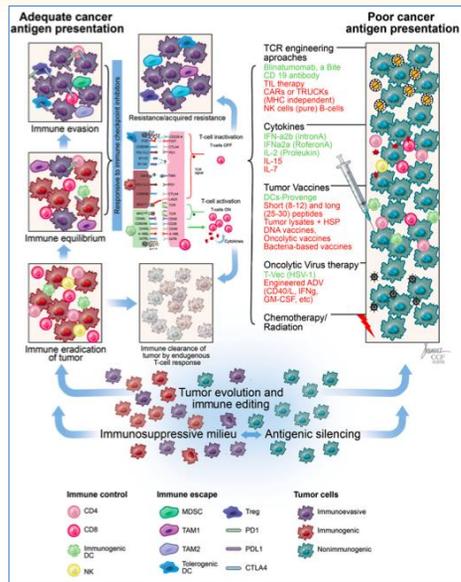
Наступила эра иммуноонкологии



Ledford H., Nature 2016

ИММУНОТЕРАПИЯ

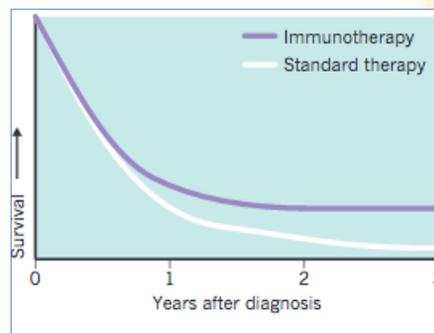
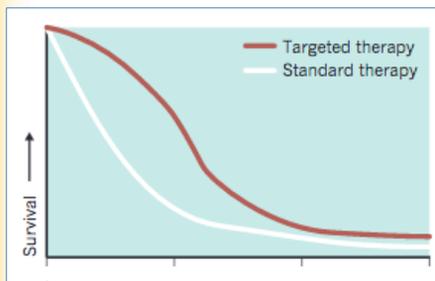
заново «обучает»
иммунную систему
организма бороться со
злокачественной
опухолью, лишая
возможности
опухолевых клеток
«ускользнуть» от
иммунного надзора



Velcheti V., 2016

DESPERATELY SEEKING SURVIVAL

Patients generally respond well to targeted therapies (top), which are directed at specific mutations in a cancer but only for a short time. Checkpoint immunotherapies (bottom) do not help as many people, but those they do help tend to live longer. Oncologists are trying to get the best out of both strategies by combining the drugs.



Ledford H., Nature 2016

Check-point ингибиторы (ингибиторы иммунных «точек контроля»)

Моноклональные антитела к CTL-

A4:

Ипилимумаб
Тремилумаб
BCD-

Моноклональные антитела к PD1:

Ниволумаб
Пембролизумаб
Пидилизумаб
BCD-

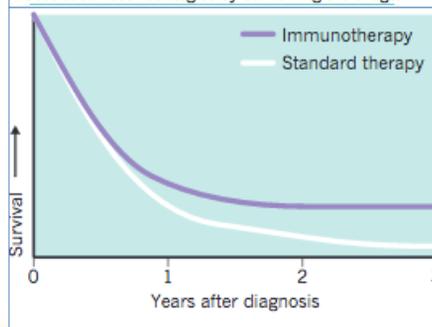
...

Моноклональные антитела PD-L1:

Атезолизумаб
Дурвалумаб
Авелумаб
BMS 936559
BCD-...

DESPERATELY SEEKING SURVIVAL

Patients generally respond well to targeted therapies (top), which are directed at specific mutations in a cancer but only for a short time. Checkpoint immunotherapies (bottom) do not help as many people, but those they do help tend to live longer. Oncologists are trying to get the best out of both strategies by combining the drugs.



- ❖ В 2017 году группа NCCN добавила рекомендации для применения Ниволумаба и комбинации Ниволумаб/Ипилимумаб для лечения пациентов, у которых рецидив заболевания возник через 6 месяцев или ранее после завершения первой линии терапии *
- ❖ Ответ на терапию не коррелирует с уровнем экспрессии PD-L1 (исследования показывают, что МРЛ имеет более низкий уровень экспрессии PD-L1, чем НМРЛ) *, §

*Horn L, Reck M, Spigel DR. The future of immunotherapy in the treatment of small cell lung cancer. *Oncologist* 2016;21:910-921

§ Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J. *Lancet Oncol* 2016; 17: 883-895

Результаты I-II фазы исследования Ниволумаб vs различные дозы Ниволумаба + Ипилимуабом

Частота ОО:

- 10% (10/98) при применении Ниволумаба в дозе 3 мг/кг,
- 23% (14/61) при применении Ниволумаба в дозе 1 мг/кг в сочетании с Ипилимуабом 3 мг/кг
- 19% (10/54) при применении Ниволумаба в дозе 3 мг/кг в сочетании с Ипилимуабом 1 мг/кг

*Horn L, Reck M, Spigel DR. The future of immunotherapy in the treatment of small cell lung cancer
Oncologist 2016;21:910-921

§ Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J. Lancet Oncol 2016; 17:883-895

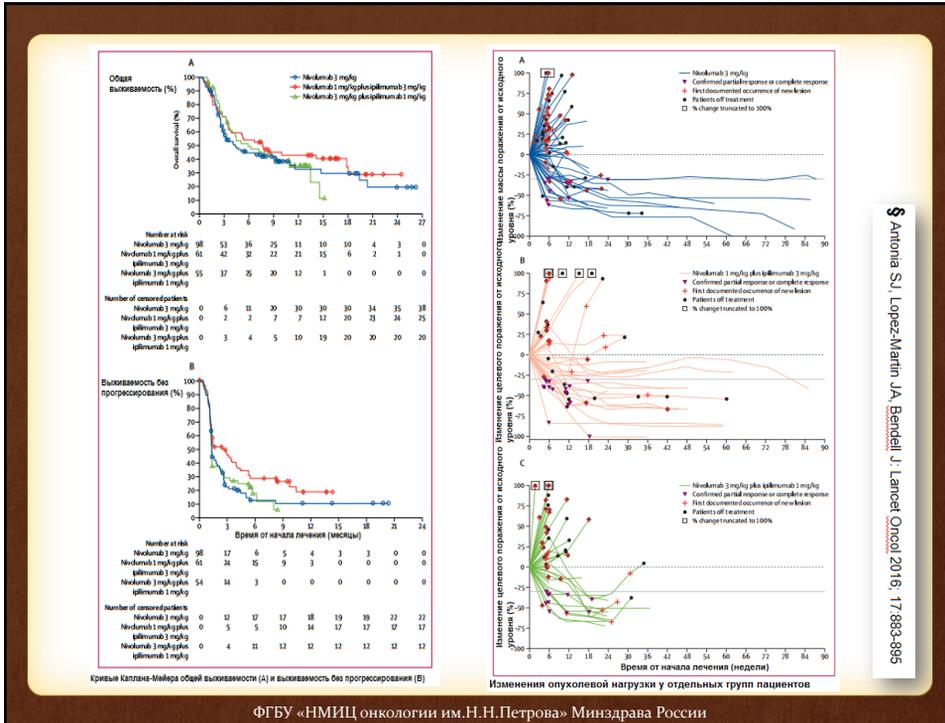
ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России

	Nivolumab 3 mg/kg (n=98)	Nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg (n=61)	Nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg (n=54)
Объективный ответ 95% CI	10 (10%; 5-18)	14 (23%; 13-36)	10 (19%; 9-31)
Лучший общий ответ			
Полный ответ	0	1 (2%)	0
Частичный ответ	10 (10%)	13 (21%)	10 (19%)
Стабилизация	22 (22%)	13 (21%)	9 (17%)
Прогрессирование	52 (53%)	23 (38%)	29 (54%)
Оценка не возможна	12 (12%)	8 (13%)	6 (11%)
Отсутствие ответа	2 (2%)	3 (5%)	0
Время до объективного ответа (IQR), месяцы	2.0 (1.3-2.8)	2.1 (1.4-2.8)	1.4 (1.3-2.7)

Данные - n (%), если не указано иное. Все пациенты были зарегистрированы не менее, чем за 90 дней до блокировки базы данных.

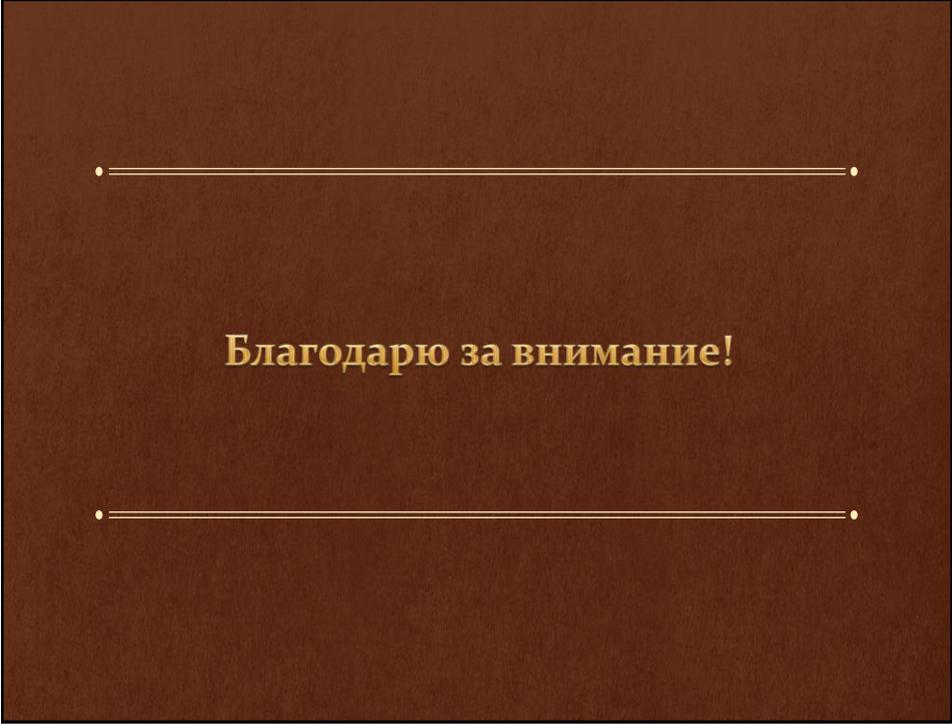
Табл: Объективный ответ опухоли

§ Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J. Lancet Oncol 2016; 17:883-895



Для лучшего результата лечения необходимо:

- ❖ Следование верной этапности в диагностике и лечении
- ❖ Мультидисциплинарный подход на всех этапах
- ❖ Соблюдение рекомендаций
- ❖ Индивидуализация лечения



Благодарю за внимание!