



**МРНЦ им. А.Ф. Цыба –
филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России**

**Отделение лучевого и хирургического лечения
заболеваний торакальной области**

г. ОБНИНСК

**Неoadъювантное лечение II-III стадии
HER2- положительного рака молочной
железы**

Ю.А.Рагулин

**27 октября 2016г.
Ижевск**

Спонсором выступления (научной деятельности) является ЗАО «Рош-Москва», официальный дистрибьютор «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)

RU/FAHE/1610/0001

Эпидемиология рака молочной

железы

В мире¹ :

- Заболеваемость РМЖ - 43,3 на 100 тыс. женщин (1 671 149 случаев)
- Смертность от РМЖ - 12,9 на 100 тыс. женщин (521 907 случаев)

В России в 2014 г.^{2,3}:

- Заболеваемость РМЖ - 48,85 на 100 тыс. женщин (65 088 случаев)
- Смертность от РМЖ - 15,3 на 100 тыс. женщин (22 445 случаев)
- Общее количество больных РМЖ – 599 430 человек

1. Globocan 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx, 3.04.15

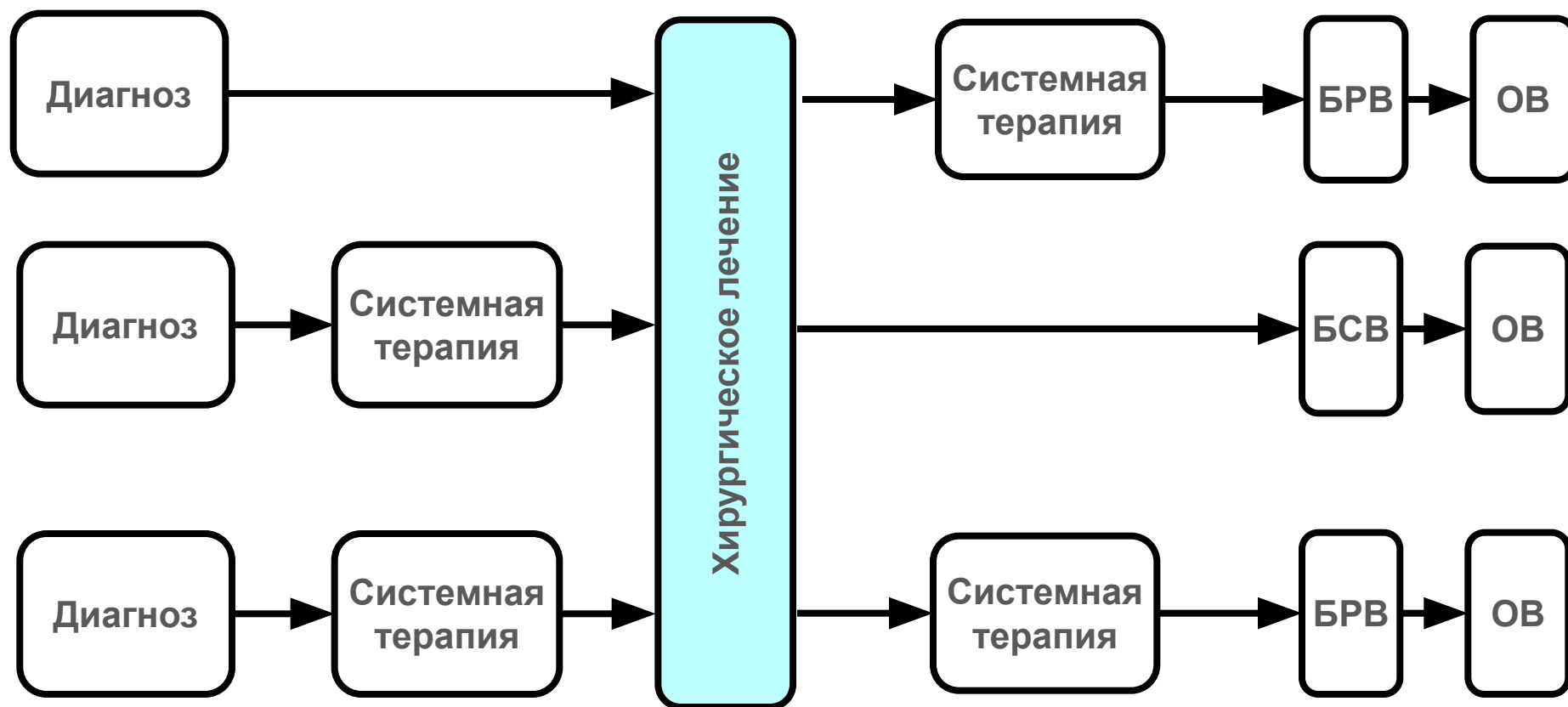
2. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой, М. МНИОИ им. П.А. Герцена; 2016

3. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой, М. ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава РФ, 2015.

Подходы к лечению II-III стадии РМЖ

Неоадьювантная
(предоперационная)

Адьювантная
(послеоперационная)



Критерии пПО/рСR

Breast pCR (bpCR)

ypT0/is

Отсутствие остаточного инвазивного рака в ткани молочной железы, вне зависимости от наличия протоковой карциномы in situ или вовлечённости лимфоузлов

Total pCR (tpCR)

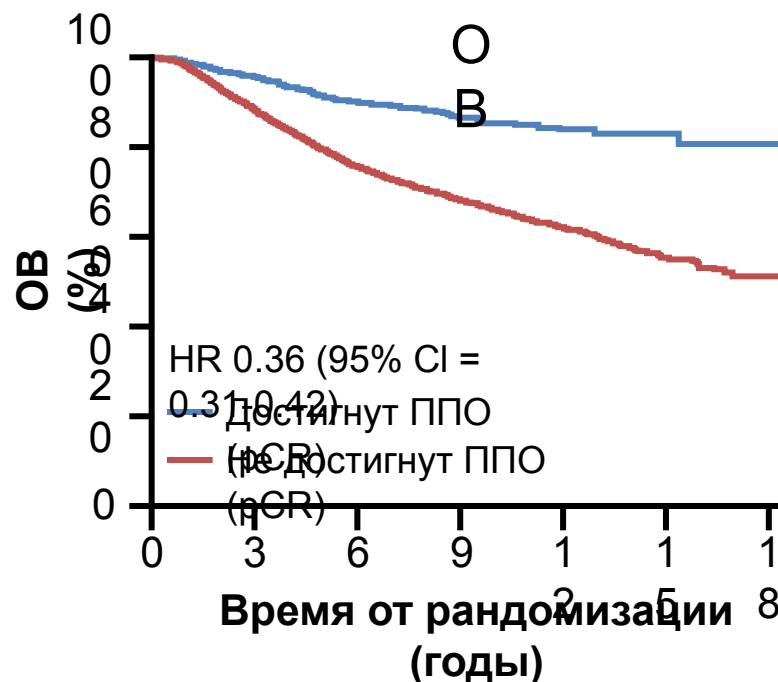
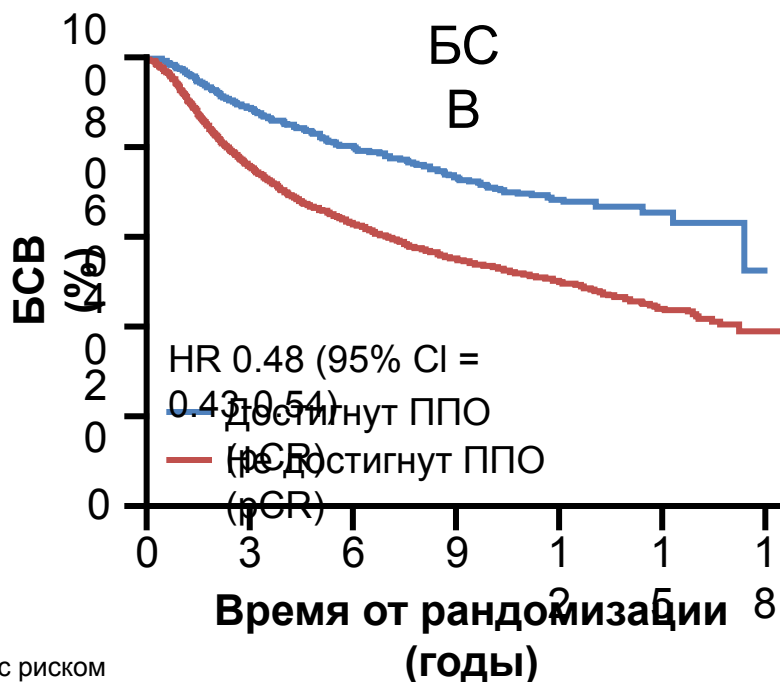
ypT0/is N0

Отсутствие остаточного инвазивного рака в ткани молочной железы и регионарных лимфоузлах, вне зависимости от наличия протоковой карциномы in situ

Исчезновение первичной опухоли в ткани молочной железы и регионарных лимфоузлах (ypT0 N0 или ypT0/is N0) ассоциируется с **лучшими отдалёнными результатами лечения** в сравнении с исчезновением опухоли только в ткани молочной железы

международных исследований неoadъювантной терапии

У пациентов, достигших пПО=рCR (урТ0/ис урN0) было отмечено значимое увеличение бессобытийной и общей выживаемости

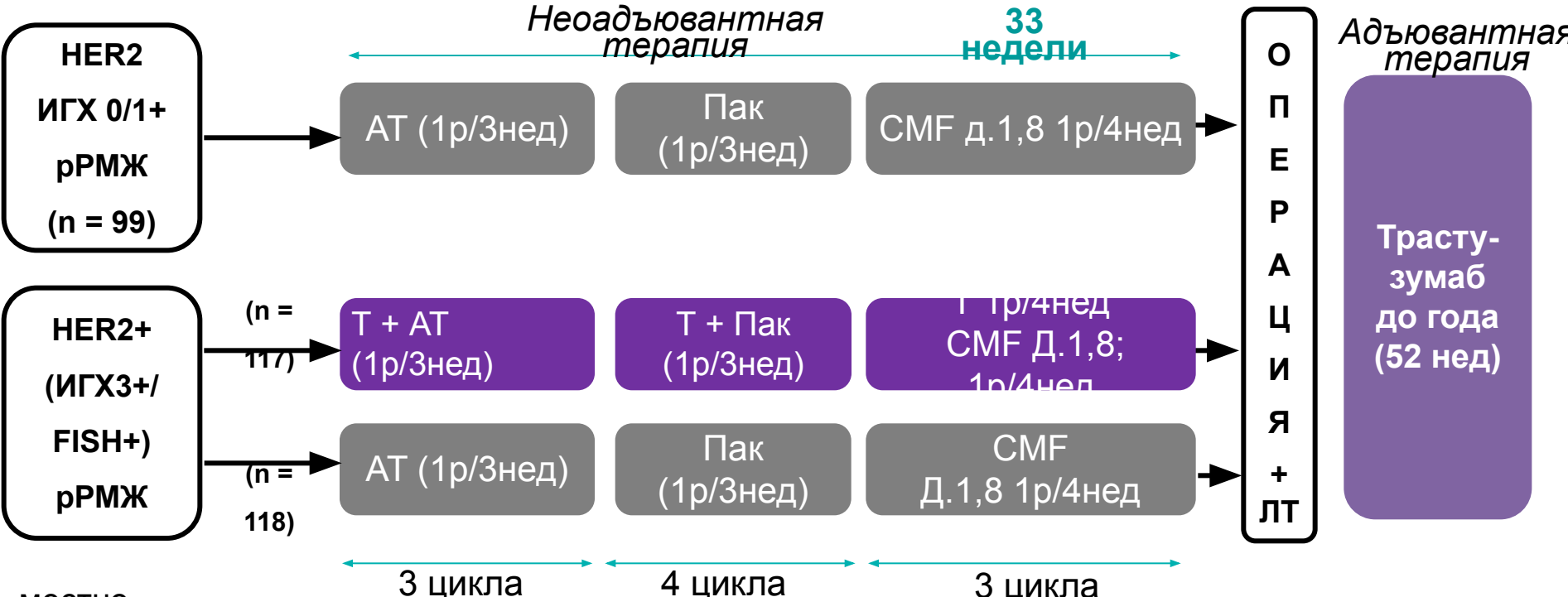


п с риском

рCR	2131	1513	583	337	124	35	2
Нет рCR	9824	6169	2674	1523	525	165	1

2131	1618	640	383	145	43	3
9824	7119	3173	1859	659	209	3

эффективность неоадъювантной ХТ при HER2+ РМЖ с/без трастузумаба



местно-распространенный (в т.ч. отёчно-инфильтративный) РМЖ:

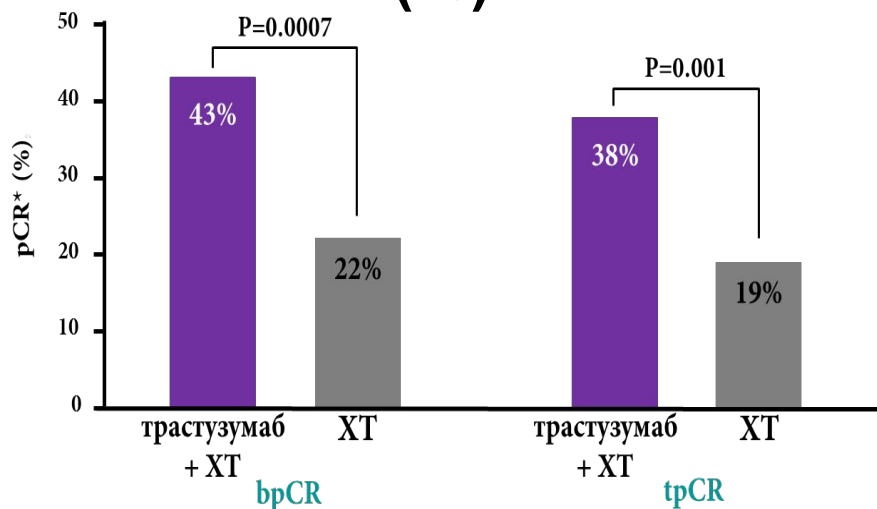
- T₃N₁M₀, T_{люб}N₂₋₃M₀
- T_{4a-c}N_{люб}M₀
- T_{4d}N_{люб}M₀

Основная цель: БСВ
Дополнительные цели:
 tpCR, bpCR, частота объективного ответа, ОВ, безопасность и переносимость

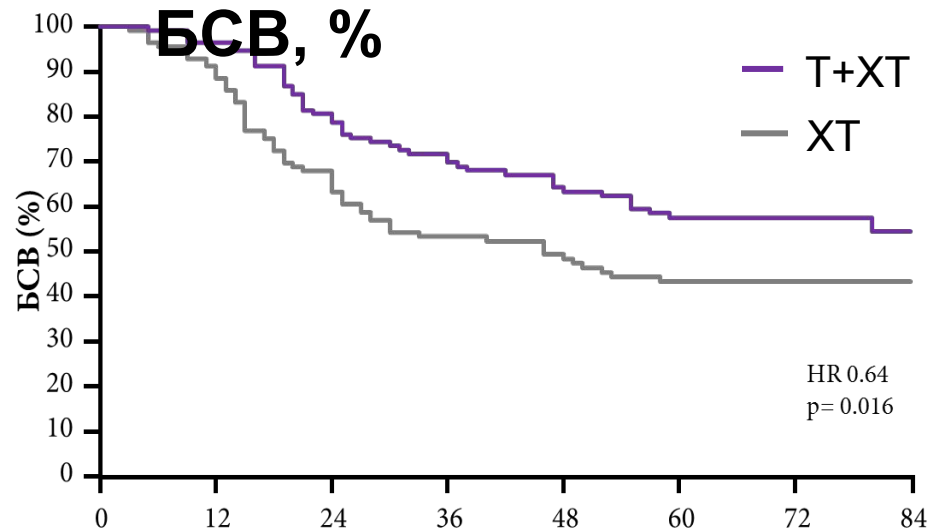
Схемы:
 АТ - Доксорубицин 60 мг/м² + Паклитаксел 150 мг/м²;
 П - Паклитаксел 175 мг/м²;
 Т - Трастузумаб 8→6 мг/кг в/в
 CMF – циклофосфамид #РЭ+иРП+/РП-=тамоксифен 20 мг/д адъювантно

ПОАП. значимое улучшение результатов при добавлении трастузумаба к ХТ

Частота pCR (%)

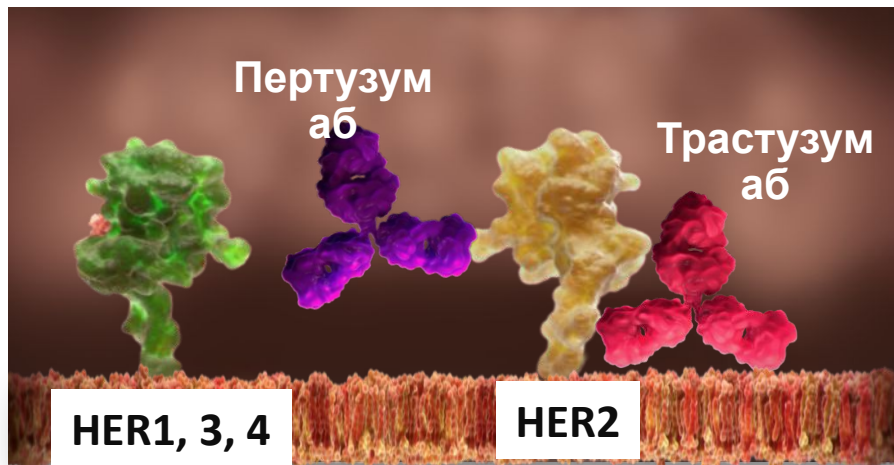


Частота 5-летней БСВ, %



Добавление трастузумаба к стандартной химиотерапии при HER2+ РМЖ достоверно увеличивало частоту полных патоморфологических ответов и 5 летнюю БСВ

Двойная блокада рецептора HER2



- Соединение HER2 с HER1, HER2, HER3 и HER4 или *димеризация* приводит к активации HER2-опосредованного сигнального пути
- **Пертузумаб – первый препарат из класса ингибиторов димеризации**
- Сочетанный механизм действия двух анти-HER2 агентов способствует более полной блокаде HER2-опосредованного сигнального пути

Пертузумаб и Трастузумаб имеют взаимодополняющие механизмы действия

ПЕРТУЗУМАБ	ТРАСТУЗУМАБ
связывается с субдоменом II ¹	связывается с субдоменом IV ²
Ингибирует процесс димеризации HER2 с HER 1,3,4 Блокирует лиганд-индуцированные сигнальные пути, активированные через рецепторы HER 1,3,4	Блокирует HER2-опосредованные сигнальные пути, активирует АЗКЦТ и предотвращает протеолитическое отщепление внеклеточного домена HER2 рецептора

NEOsphere

NEOadjuvant **S**tudy of **P**ertuzumab and **H**erceptin
in an **E**arly **R**egimen **E**valuation

Исследование **NEO**адьювантной Терапии
Пертузумабом и Герцептином для Оценки
Режимов Раннего Лечения

эффективности комбинации пертузумаба и трастузумаба в НА

HER2+ РМЖ:
-первично-операбельный (>2 см)
-местно-распространённый (вкл отёчно-инфильтративный)



Первичная цель:
pCR

Дополнительные:
Безопасность, частота объективного ответа, время до ОО
БРВ, БСВ, Биомаркеры, Частота органосохраняющих

NeoSphere: исследуемое лечение

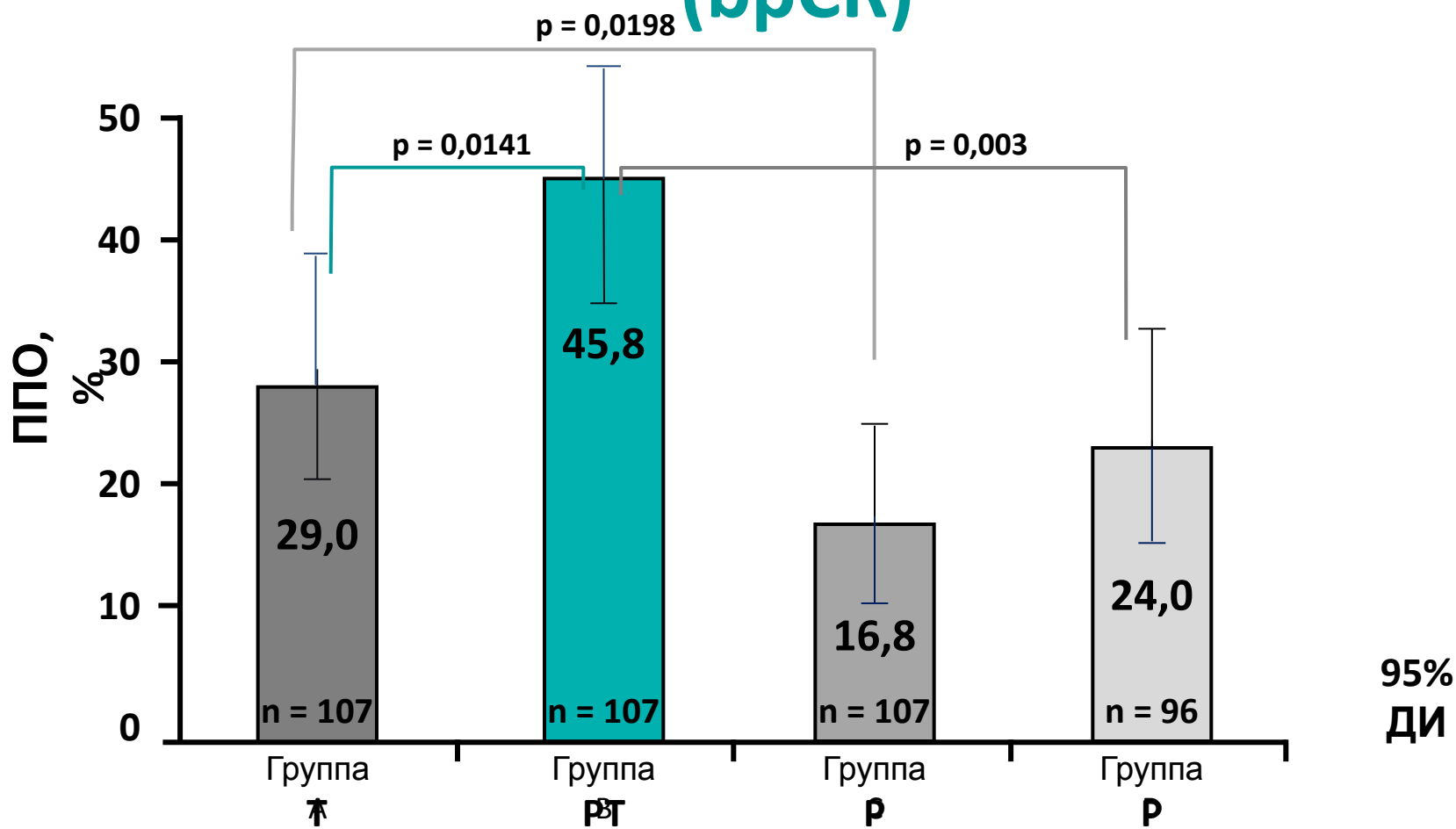
- **Пертузумаб**
 - Нагрузочная доза: 840 мг
 - Последующие дозы: 420 мг
 - Введение: в/в, 1 раз в 3 недели
- **Трастузумаб**
 - Нагрузочная доза: 8 мг/кг
 - Последующие дозы: 6 мг/кг
 - Введение: в/в, 1 раз в 3 недели
- **Доцетаксел**
 - 75 мг/м² с возможностью повышения до 100 мг/м²
 - Введение: в/в, 1 раз в 3 недели

Характеристики пациентов

		ТД (n = 107)	РТД (n = 107)	РТ (n = 107)	РД (n = 96)
Средний возраст (лет, диапазон)		50 (32-74)	50 (28-77)	49 (22-80)	49 (27-70)
Общее состояние по ECOG, %	0 1	94* 6*	90 10	86 14	83 17
Статус гормональных рецепторов, %	ЭР + и/или ПР + ЭР - и ПР -	47 53	47 53	48* 52*	48 52
Характеристика опухолевого процесса, %	Операбельный Местно-распространённый Отёчно-инфильтративный	60 34 7	61 30 9	61 33 7	63 32 5
Статус лимфоузлов, n (%)	N0 N1 N2 N3	30 45 21 5	29* 50* 21* 0	30 43 22 5	29 43 23 5
Размер опухоли, мм (медиана/диапазон) при клиническом обследовании МЖ		50 (20-200)	55 (20-150)	50 (20-200)	50 (0-180)

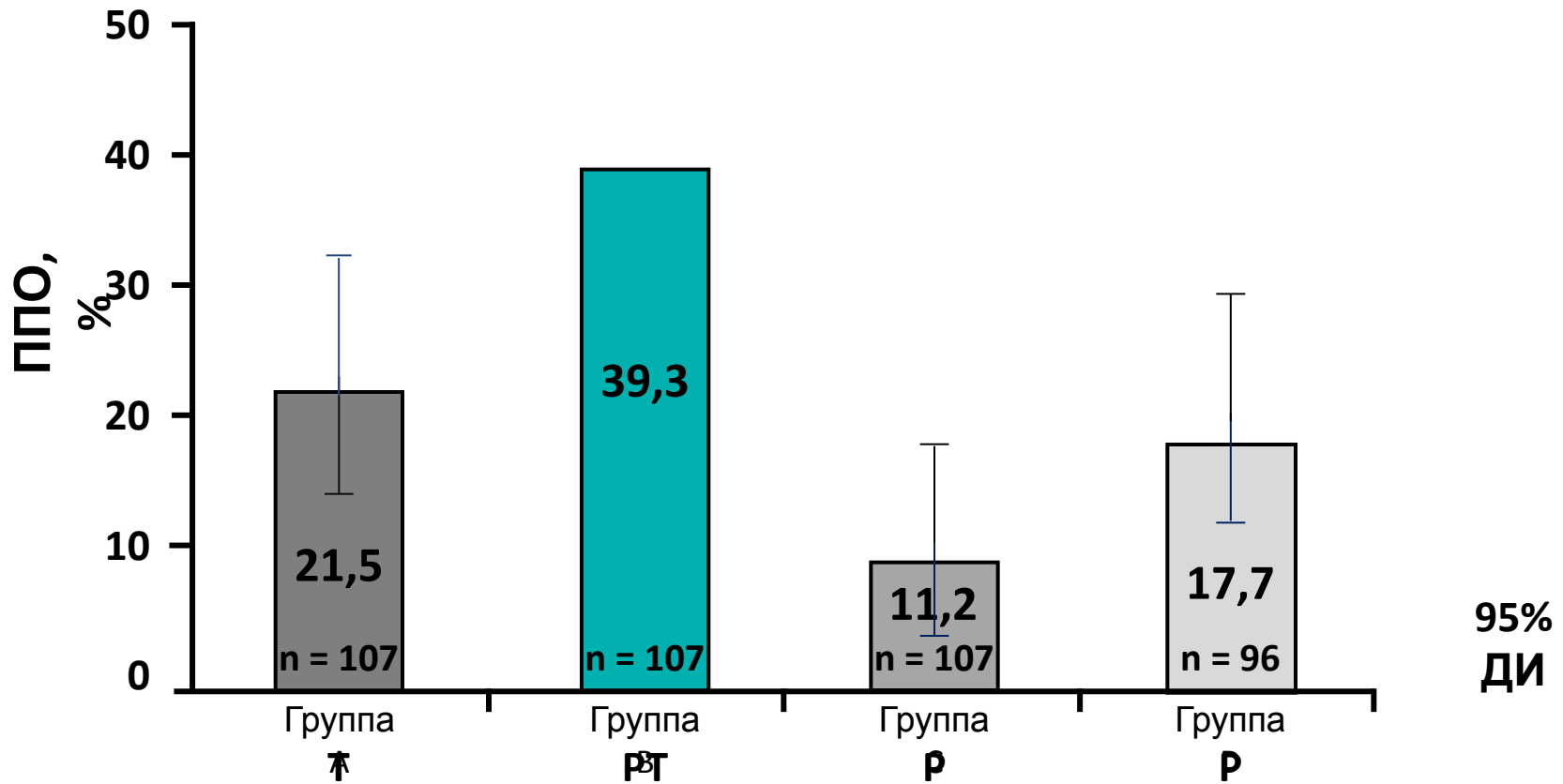
* Данных по 1 пациентке нет
ЭР - эстрогеновый рецептор; ПР - прогестероновый рецептор;
Т-трастузумаб; Р-пертузумаб; Д-доцетаксел

ППО в ткани молочной железы (bpCR)



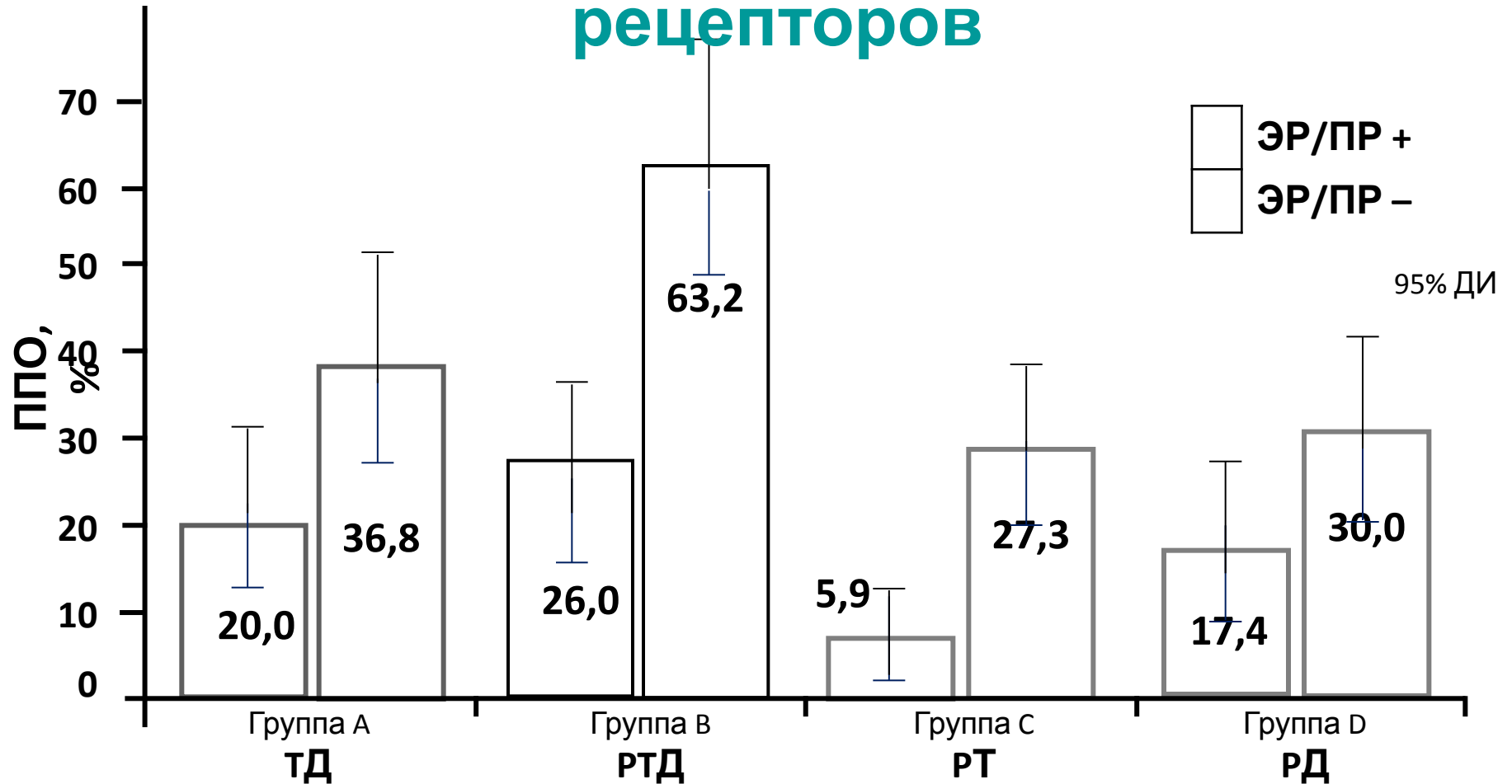
Практически у **половины пациенток** в группе пертузумаба и трастузумаба с доцетакселом достигнут ППО в ткани молочной железы (bpCR)

ППО в ткани молочной железы и лимфоузлах (tpCR)



ППО в ткани молочной железы и лимфоузлах (tpCR) отличался практически **в 2 раза чаще** в группе пертузумаба и трастузумаба с доцетакселом по сравнению со стандартной терапией трастузумабом и доцетакселом

пПО в ткани молочной железы (brCR) в зависимости от статуса гормональных рецепторов



Увеличение частоты пПО (brCR) отмечалось **вне зависимости от статуса ЭР/ПР** в группе пертузумаба и трастузумаба с доцетакселом по сравнению со стандартной терапией трастузумабом и доцетакселом

Профиль безопасности HA терапии

Количество пациентов, %	Группа А ТД (n = 107)	Группа В РТД (n = 107)	Группа С РТ (n = 108)	Группа D РД (n = 94)
Алоpecia	65	64	1	67
Нейтропения	63	50	1	63
Диарея	34	46	28	54
Тошнота	36	38	14	36
Утомляемость	27	26	12	26
Сыпь	21	26	11	29
Воспаление слизистых оболочек	21	26	3	26
Боль в мышцах	22	22	9	20
Астения	18	21	3	16
Головная боль	11	11	14	13

Частота распространённых НЯ **была полностью сопоставима** между группой пертузумаба и трастузумаба с доцетакселом и группой стандартной терапии трастузумабом и доцетакселом

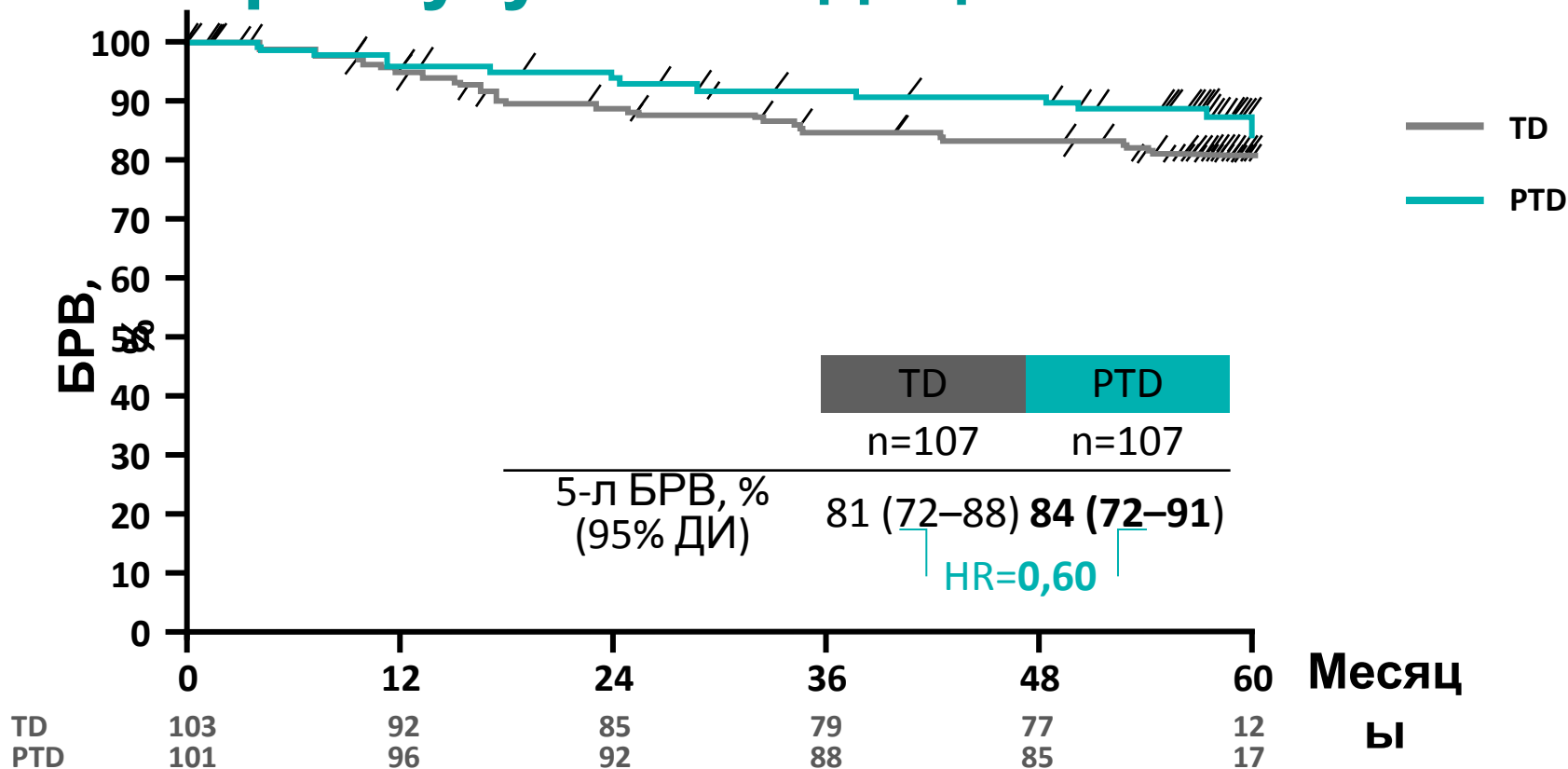
* десять наиболее распространённых НЯ

неoadъювантном и адъювантном периоде (НЯ ≥3-й ст)

Количество пациентов, n (%)	Группа А ТД	Группа В РТД	Группа С РТ	Группа D РД
Период НА терапии	n = 107	n = 107	n = 108	n = 94
Нейтропения	57,0	44,9	0,9	55,3
Фебрильная нейтропения	7,5	8,4	0	7,4
Лейкопения	12,1	4,7	0	7,4
Диарея	3,7	5,6	0	4,3
Анемия	0	0	0	1,1
Тромбоцитопения	0	0	0	0
Рвота	0	0	0	1,1
Период адъювантной терапии	n = 103	n = 102	n = 94	n = 88
Нейтропения	22,3	24,5	42,6	22,7
Фебрильная нейтропения	2,9	2,9	5,3	11,4
Тромбоцитопения	1,0	0	5,3	1,1
НЯ ≥3-й степени частотой > 5% в любой группе в периоды неoadъювантной и адъювантной терапии				

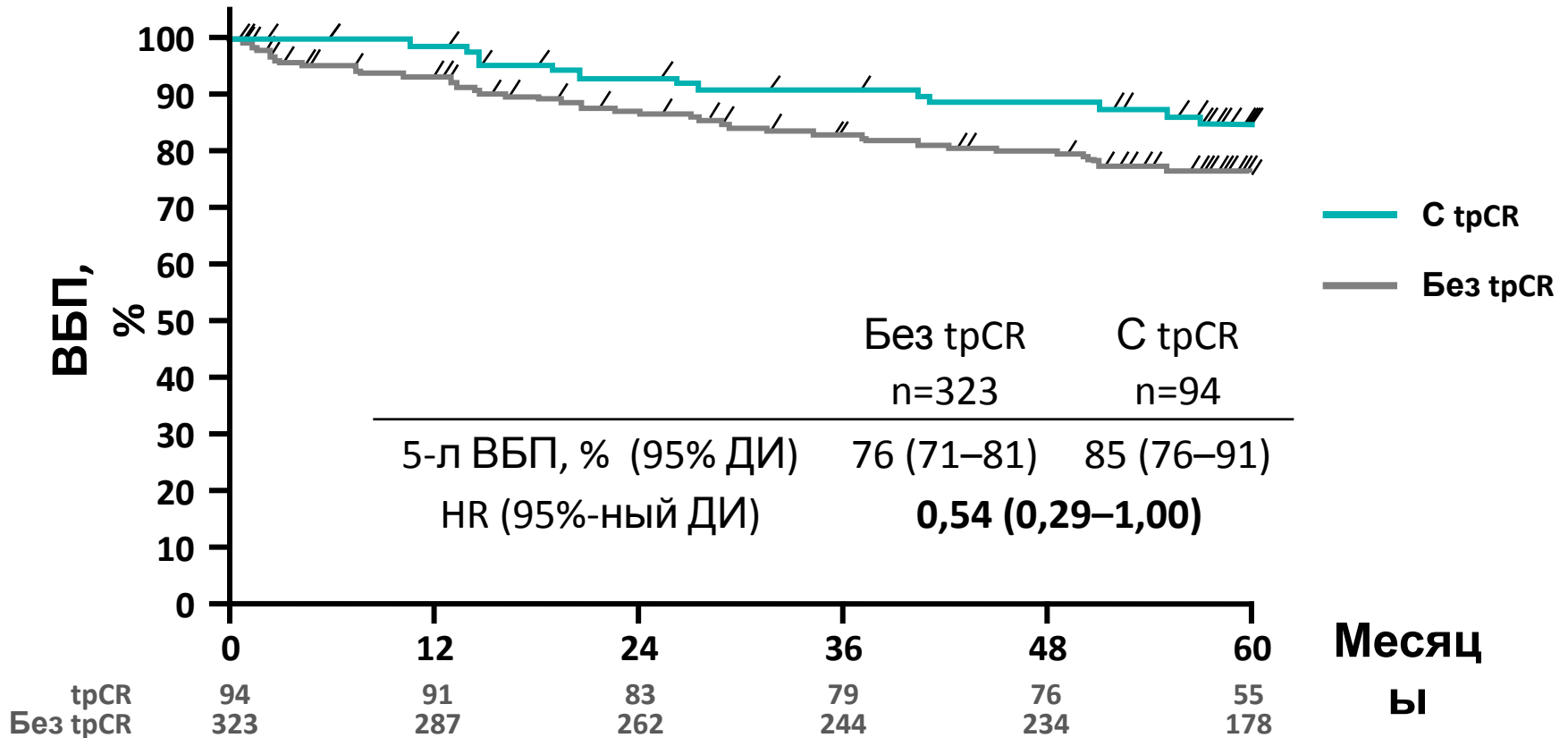
Частота распространённых НЯ была сопоставима между группой пертузумаба, трастузумаба и доцетакселом и группой стандартной терапии трастузумабом и доцетакселом во всех периодах терапии (неoadъювантном и адъювантном)

Увеличение частоты 5-летней БРВ в группе комбинации пертузумаба и трастузумаба с доцетакселом



Снижение относительного риска рецидива на 40% при терапии комбинацией с пертузумабом по сравнению со стандартной терапией трастузумабом и доцетакселом

достижения пПО (tpCR) во всех подгруппах



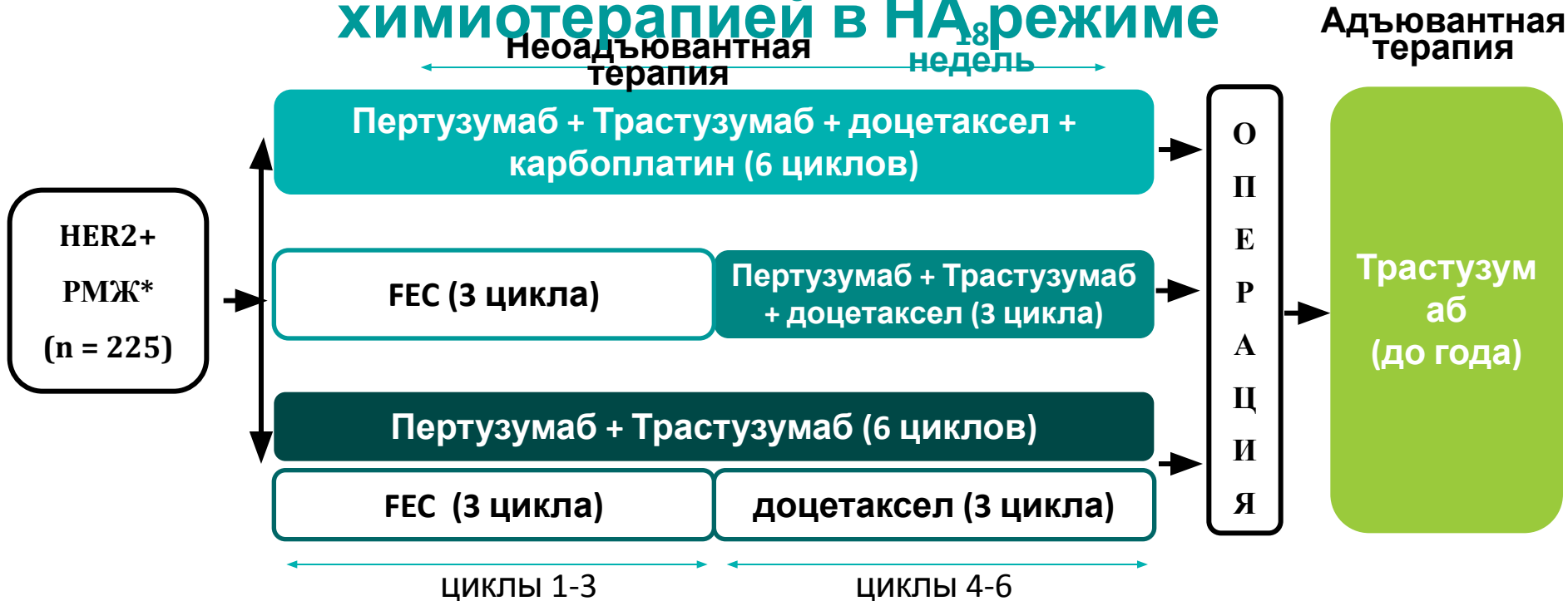
Частота 5-летней БСВ была выше в подгруппе пациенток, достигших пПО в ткани молочной железы и лимфоузлах (tpCR)

TRYPHAENA

Tolerability of Pertuzumab, Herceptin and Anthracyclines in Neo-Adjuvant breast cancer

**Переносимость Пертузумаба, Герцептина и Антрациклинов в Неoadьювантной Терапии
Рака Молочной Железы**

ТРУРНАЕНА (II фаза): рандомизирано исследоване за безбедност на терапија комбинација на пертузумаб и трастузумаб со хемиотерапија во Н₁ режим



*-первично-операбелен (>2 см)
-местно-распространен (вклучувајќи отечен-инфилтративен)

Цели: примарна - кардиобезбедност
Дополнителни: pCR, честота на објективен одговор, време до ОО, БРВ, ОВ, Честота на органосохранни операции

Исследуемые комбинации

- FEC** 5-фторурацил 500 мг/м², эпирубицин 100 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м²
- D** Доцетаксел 75 мг/м² (возможно повышение дозы до 100 мг/м² в группах 2 и 3 в случае переносимости)
- DCT** Доцетаксел 75 мг/м², карбоплатин AUC6, трастузумаб 8 мг/кг цикл 1, затем 6 мг/кг
- T** Трастузумаб - нагрузочная доза 8 мг/кг, затем 6 мг/кг
- P** Пертузумаб - нагрузочная доза 840 мг, затем 420 мг

Характеристики пациентов

	PTDC x6 (n = 77)	FEC x3 → PT x3 (n = 75)	FEC + PT x3 → PHD x3, (n = 73)
Медиана возраста, годы (диапазон)	50,0 (30–81)	49,0 (24–75)	49,0 (27–77)
Общее состояние по ECOG PS, %			
0	88,3	88,0	90,4
1	11,7	12,0	8,2
Неизвестно	0	0	1,4
Статус рецепторов гормонов			
ЭР+ и/или ПР+, %	51,9	46,7	53,4
ЭР- и ПР-, %	48,1	53,3	46,6
Тип заболевания, %			
Операбельный	63,6	72,0	72,6
Местно-распространенный	31,2	22,7	20,5
Отёчно-инфильтративный	5,2	5,3	6,8
HER2 ИГХ, %			
0 и 1+	0	0	1,4
2+	2,6	1,3	6,8
3+	97,4	98,7	91,8
HER2 (FISH), %			
FISH-позитивный	94,8	92,0	94,5
FISH-негативный	2,6	1,3	0,0
Неизвестно	2,6	6,7	5,5

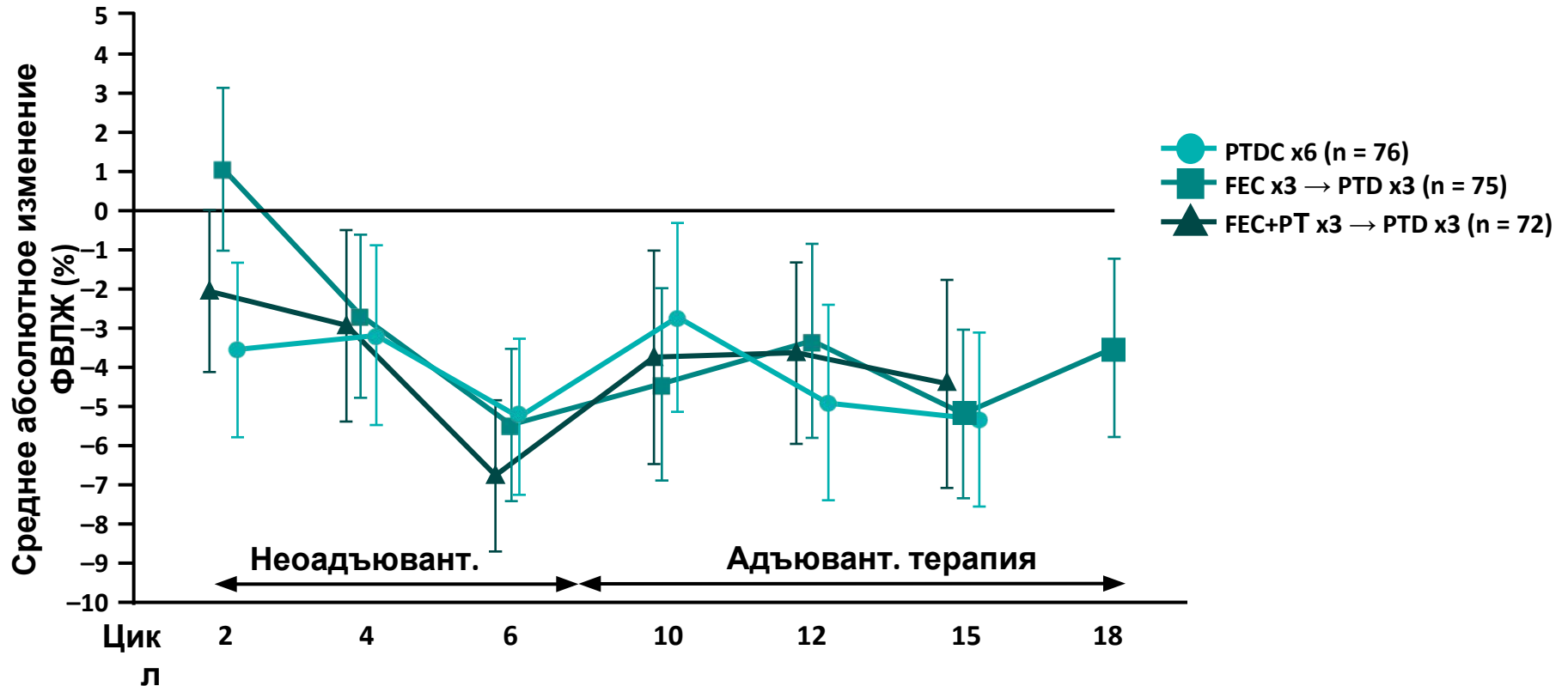
Кардиологическая безопасность была сопоставима во всех группах

Пациенты, %	PTDC x6	FEC x3 → PTD x3	FEC + PT x3 → PTD x3
Период неоадьювантной терапии	n = 76	n = 75	n = 72
СДЛЖ (все степени тяжести)	2,6	4,0	5,6
Симптомная СДЛЖ (≥3-й степени тяжести, СНЯ)	0	2,7	0
Снижение исходной ФВЛЖ на ≥10%, не <50%	3,9	5,3	5,6
Период адьювантной терапии	n = 67	n = 65	n = 68
СДЛЖ (все степени тяжести)	4,5	7,7	5,9
Симптомная СДЛЖ (≥3-й степени тяжести, СНЯ)	1,5	0	0
Снижение исходной ФВЛЖ на ≥10%, не <50%	4,5	12,3	5,9
Период последующего наблюдения	n = 74	n = 75	n = 70
СДЛЖ (все степени тяжести)	1,4	2,7	1,4
Симптомная СДЛЖ (≥3-й степени тяжести, СНЯ)	0	1,3	0
Снижение исходной ФВЛЖ на ≥10%, не <50%	2,7	5,3	4,3

С, карбоплатин; FEC, 5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид; Т, трастузумаб; ФВЛЖ, фракция выброса левого желудочка; СДЛЖ, систолическая дисфункция левого желудочка;

Р, пертузумаб; СНЯ, серьезное нежелательное явление; D, доцетаксел

Кардиологическая безопасность



Период неоадьювантной терапии, %	PTDC x6 (n = 76)	FEC x3→PTD x3 (n = 75)	FEC + PT x3→PTD x3 (n = 72)
СДЛЖ (все степени тяжести)	2,6	4,0	5,6
Симптомная СДЛЖ (≥3-й ст, СНЯ)	0	2,7	0
Снижение исходной ФВЛЖ от ≥10% до <50%	3,9	5,3	5,6

Кардиологическая безопасность была сопоставима во всех группах

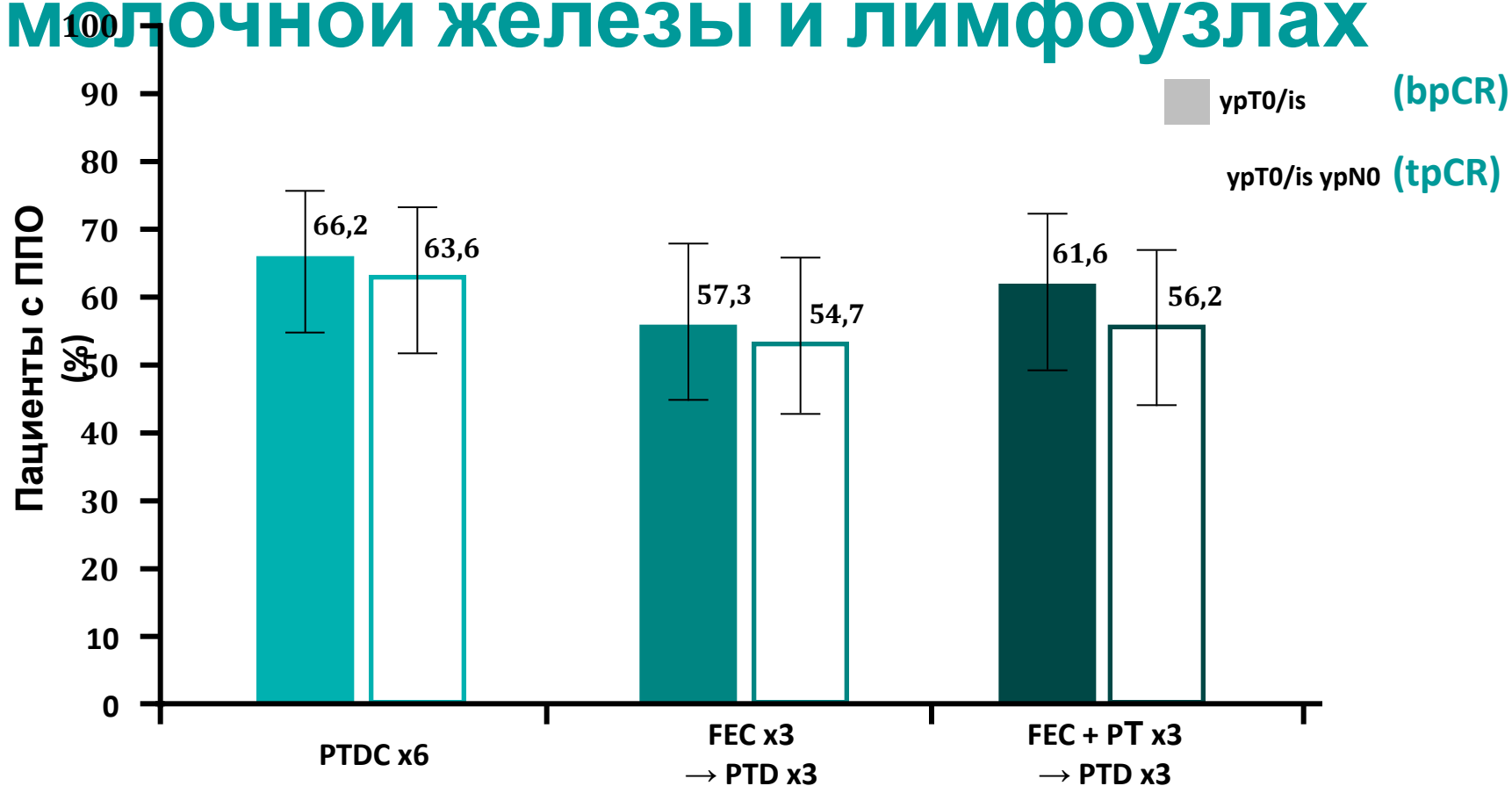
Самые частые НЯ ≥ 3 -й степени в группах во все периоды терапии

Пациенты, %	PTDC x6	FEC x3 → PTD x3	FEC + PT x3 → PTD x3
Период неоадъювантной терапии*	n = 76	n = 75	n = 72
Нейтропения	46,1	42,7	47,2
Фебрильная нейтропения	17,1	9,3	18,1
Лейкопения	11,8	12,0	19,4
Диарея	11,8	5,3	4,2
Анемия	17,1	2,7	1,4
Тромбоцитопения	11,8	0	0
Рвота	5,3	2,7	0
Период адъювантной терапии[‡]	n = 67	n = 65	n = 68
Нейтропения	1,5	4,6	4,4
Пневмония	0	0	2,9
Эритема	0	0	2,9

* Явления, отмеченные у $\geq 5\%$ пациентов в любой группе [‡]Явления, отмеченные у ≥ 1 пациентов в целом

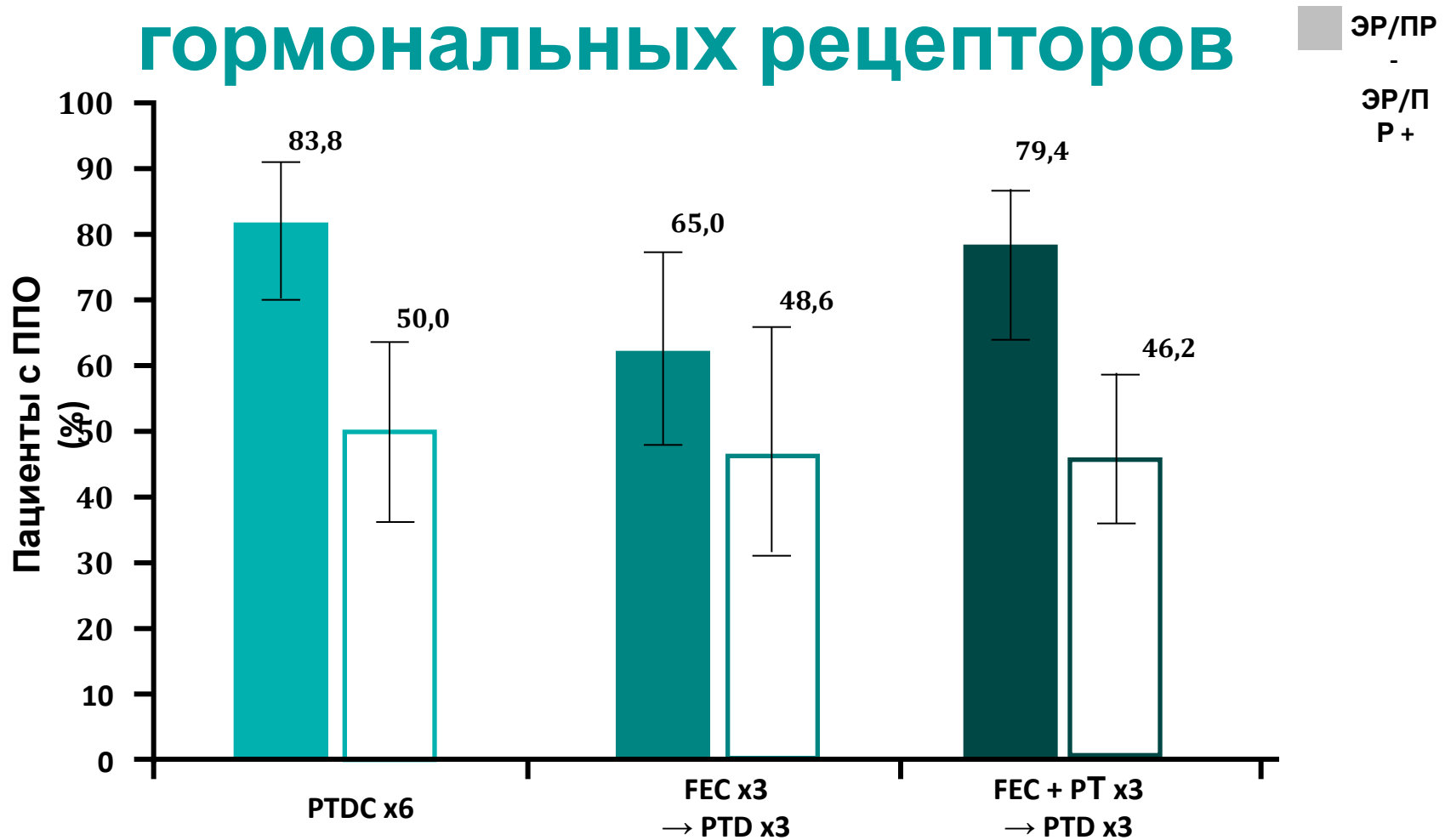
Частота распространённых НЯ между подгруппами во все периоды (неоадъювантный и адъювантный) соответствовала режимам ХТ

Частота полного патоморфологического ответа в ткани молочной железы и лимфоузлах



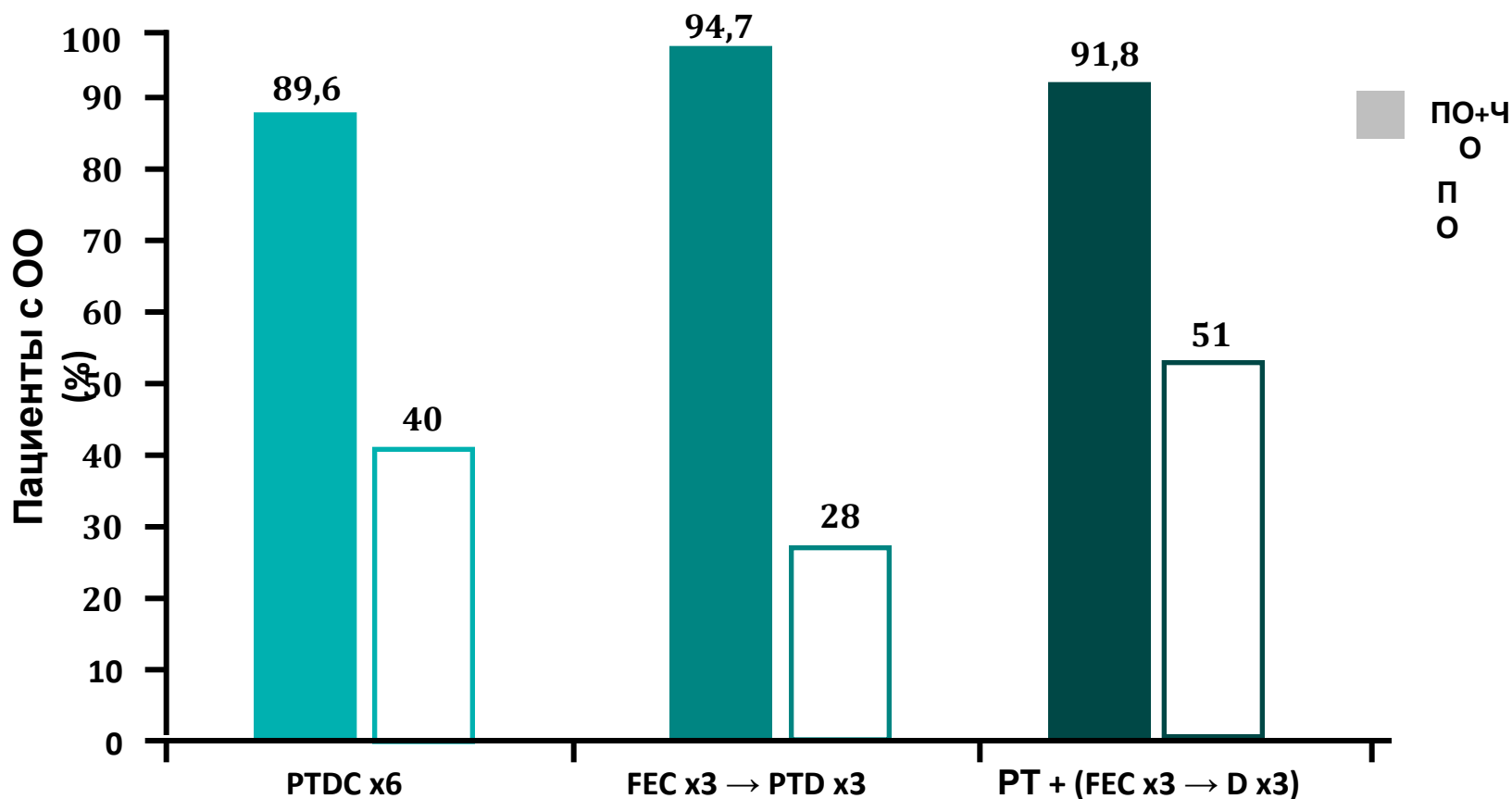
Комбинация пертузумаба и трастузумаба показывает высокую эффективность со всеми схемами ХТ по всем критериям оценки pCR

патоморфологического ответа brCR в зависимости от статуса гормональных рецепторов



Комбинация пертузумаба и трастузумаба показывает максимальную эффективность при гормононегативном типе РМЖ, однако эффективность показана и при гормонопозитивном HER2+ РМЖ

Частота объективного ответа



У 90-95% пациенток

отмечался **объективный ответ** на терапии комбинацией пертузумаба и трастузумаба с различными схемами химиотерапии

Основные результаты анти-HER2 терапии

	Длительность НА терапии	b pCR	t pCR	ЧОО	3-летн. БСВ	5-летн. БСВ
NeoSphere ^{1,2} <i>Трастузумаб+ пертузумаб+ доцетаксел</i>	4 цикла	45,8	39,3	88,1	90	86
ТРУРНАЕНА ³ <i>Трастузумаб+ пертузумаб+ доцетаксел + FEC или карбоплатин</i>	6 циклов	66,2	63,6	94,7	-*	-*
НОАН ^{4,5} <i>Трастузумаб+ доксорубицин&паклитаксел → паклитаксел→CMF</i>	10 циклов	43,0	39,0	89,0	71	58

* результаты пока не
опубликованы

В исследованиях NeoSphere и TRYRNAENA комбинация пертузумаба и трастузумаба с ХТ в НА терапии HER2+РМЖ показала значимое преимущество:

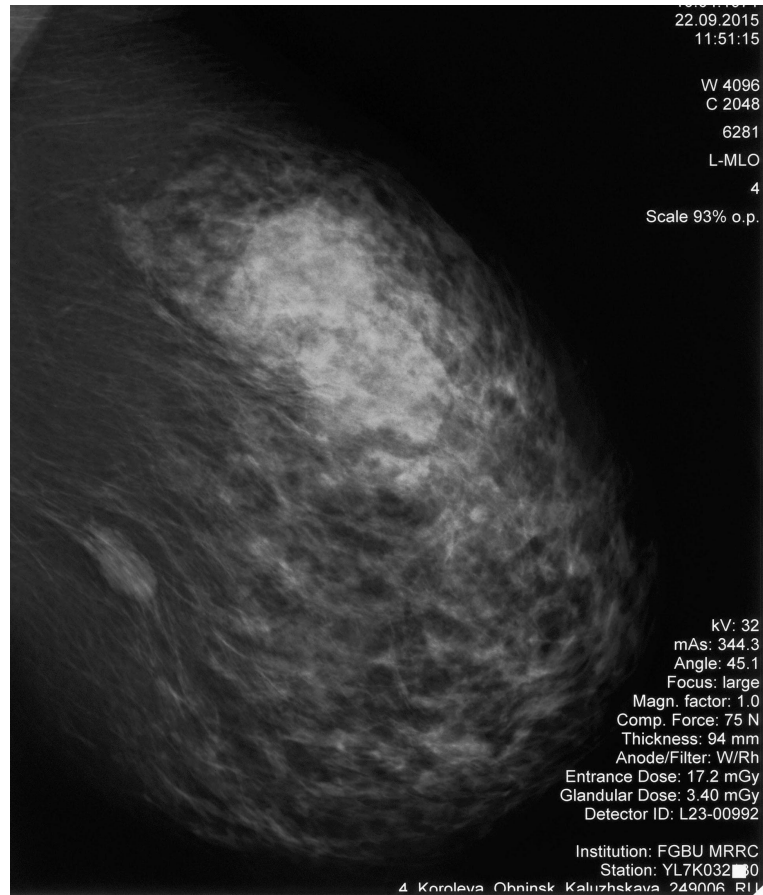
- эффективность при первично-операбельном и местнораспространенном РМЖ (включая отечно-инфильтративные формы)
- частота полного патоморфологического ответа – brCR & trCR 66% и 64% в общей популяции
- частота объективного ответа 95%
- снижение риска БРВ на 40 % при использовании пертузумаба
- снижение риска ВБП на 46% при достижении pCR
- общая и кардиологическая безопасность двойной блокады

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТКИ

- Больная 1960 г.р. (55 лет)
- Диагноз: рак левой молочной cT3M2M0, st IIIa. Люминальный B Her-2 позитивный вариант.
- Гистология: инвазивный протоковый рак II степени злокачественности. RE - 7б, RP - 0б, Her2/neu 3+, ki 67 – 35%.
- Физикальный осмотр: в верхнее – наружном квадранте левой молочной железы пальпируется плотное подвижное образование без четких контуров 7 см в диаметре, в левой подмышечной области конгломерат лимфатических узлов размером до 4 см.

Маммография (до лечения)

Сентябрь 2015

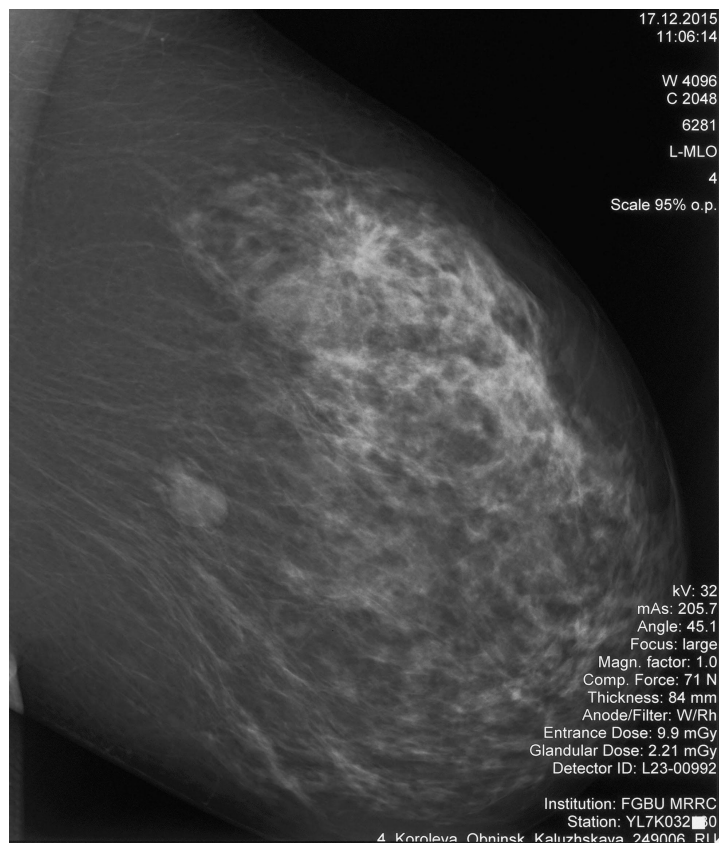


РЕЖИМ ХИМИОТЕРАПИИ

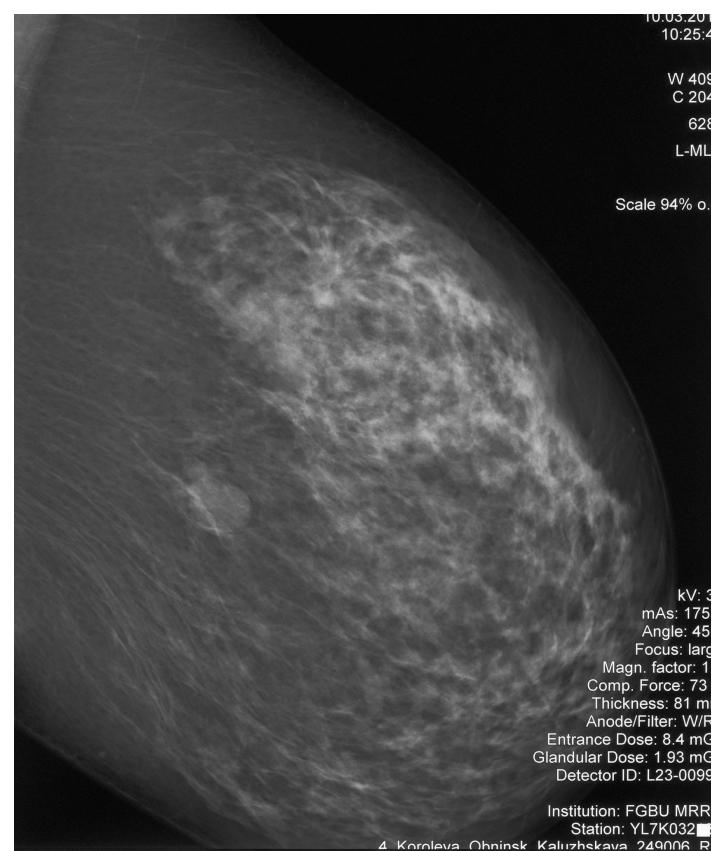
- 6 курсов химиотерапии с включением таргетной терапии: пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел. Лечение проводилось в стандартном режиме – пертузумаб 840 мг в нагрузочной дозе, далее 420 мг, трастузумаб 8 мг/кг нагрузочная доза, далее 6 мг/кг, доцетаксел 75 мг/м² с интервалом 21 день.
- При контрольном обследовании после 3 циклов химиотерапии (УЗИ молочных желез и путей л/оттока, маммография) отмечена частичная регрессия опухоли и подмышечных л/узлов.

Маммография

после 3 циклов



после 6 циклов



Хирургический этап лечения

- Больной выполнена радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц с одномоментной пластикой экспандером-расширителем.
- Гистологическое исследование операционного материала: микроскопически в верхне - наружном квадранте участок рака неспецифического типа с признаками лечебного патоморфоза III степени. В 1 (1уровня) из 15 лимфоузлов метастаз рака также с признаками лечебного патоморфоза III степени, остальные л\узлы с реактивными изменениями.

АДЪЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- Проведен послеоперационный курс лучевой терапии на надподключичную зону, РОД 2,7 Гр, СОД 40,5 Гр.
- Назначена таргетная терапия трастузумабом в течение 1 года в комбинации с гормонотерапией нестероидными ингибиторами ароматазы.
- При контрольном обследовании в сентябре 2016 г данных за прогрессирование опухолевого процесса не получено

Современные рекомендации для неoadъювантной терапии HER2+ РМЖ

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОМАММОЛОГОВ



- ROOM рекомендует использование комбинации пертузумаба и трастузумаба в сочетании с доцетакселом / доцетакселом и карбоплатином в качестве предпочтительной НА терапии ПО и МР HER2+ РМЖ¹



National
Comprehensive
Cancer
Network®

- NCCN рекомендует использовать схемы терапии с включением пертузумаба в качестве предпочтительных для неoadъювантного лечения HER2+ РМЖ²



- AGO (Рабочая группа по онкогинекологии) поддерживает использование комбинации пертузумаба и трастузумаба с химиотерапией в качестве неoadъювантного режима при HER2+ РМЖ³



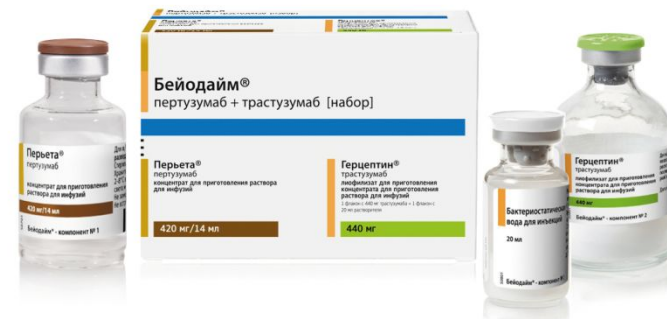
European Society for Medical Oncology

- ESMO считает приемлемым использование двойной анти-HER2 блокады пертузумабом и трастузумабом с химиотерапией в неoadъювантном режиме у пациентов HER2+ РМЖ с высоким риском⁴



- St.Gallen голосование показало, что большинство экспертов поддерживают назначение пертузумаба, трастузумаба и таксана при II стадии HER2+ РМЖ⁵

На территории РФ – набор БЕЙОДАЙМ®



- Компонент №1 - **Пертузумаб (Перьета™)** по 420 мг/14 мл
- Компонент №2 - **Трастузумаб (Герцептин®)** по 440мг
- Компонент №3 - **Бактериостатическая вода для инъекций** (растворитель для препарата Герцептин®) по 20 мл

Регистрационное показание:

Неoadъювантная терапия рака молочной железы в комбинации с доцетакселом при местно-распространенном, отечно-инфильтративном или раннем раке молочной железы (диаметр опухоли более 2 см) с гиперэкспрессией HER2 в составе схемы лечения, содержащей фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид (FEC) или карбоплатин

Набор БЕЙОДАЙМ включен в список ЖВНЛС 2016 года