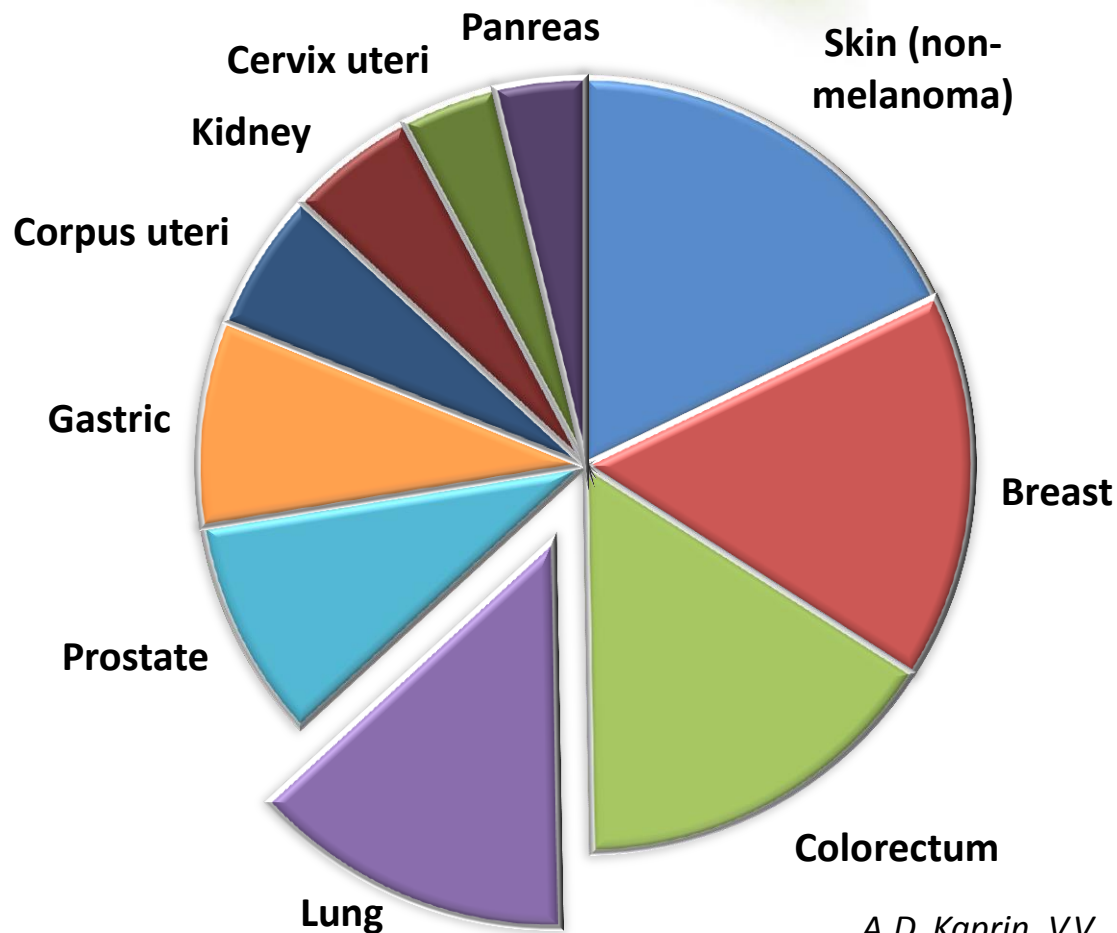


Проблемы и перспективы лечения мелкоклеточного рака легкого (МРЛ)

Проф. Горбунова В.А.
ФГБУ «НИМЦ онкологии Минздрава России

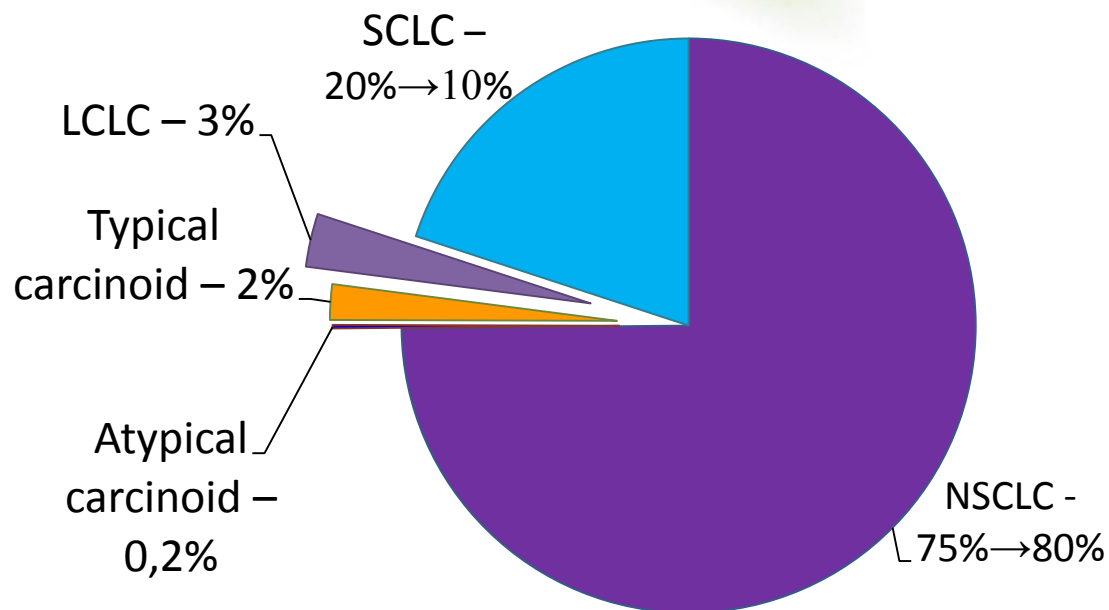
Рак легкого в Российской Федерации

Зарегистрировано 55,157 новых случаев рака легкого в 2015г., 60467 – в 2016г.



A.D. Kaprin, V.V., Starinskiy, 2016

Частота легочных НЭО



NET – rare tumours: 0,2-2/100 000/year at USA and Europe
Lung carcinoids comprised 1-2% from all malignant Lung tumours and
1/4-1/3 from all well differentiated NET's

Нейроэндокринные опухоли легких

I. Опухоли с нейроэндокринной морфологией

A. Типичный карциноид(низкая степень - Low Grade)

B. Атипичный карциноид(промежуточная степень - Intermediate Grade)

C. Крупноклеточный нейроэндокринный рак (высокозлокачественная опухоль, High Grade)

D. Мелкоклеточный рак (высокозлокачественная опухоль, High Grade)

II. Немелкоклеточный рак с нейроэндокринной дифференцировкой

III. Другие опухоли с нейроэндокринными возможностями

A. Легочная бластома

B. Примитивная нейроэндокринная опухоль

C. Десмопластическая крупноклеточная опухоль

D. Карцинома с рабдоидным фенотипом

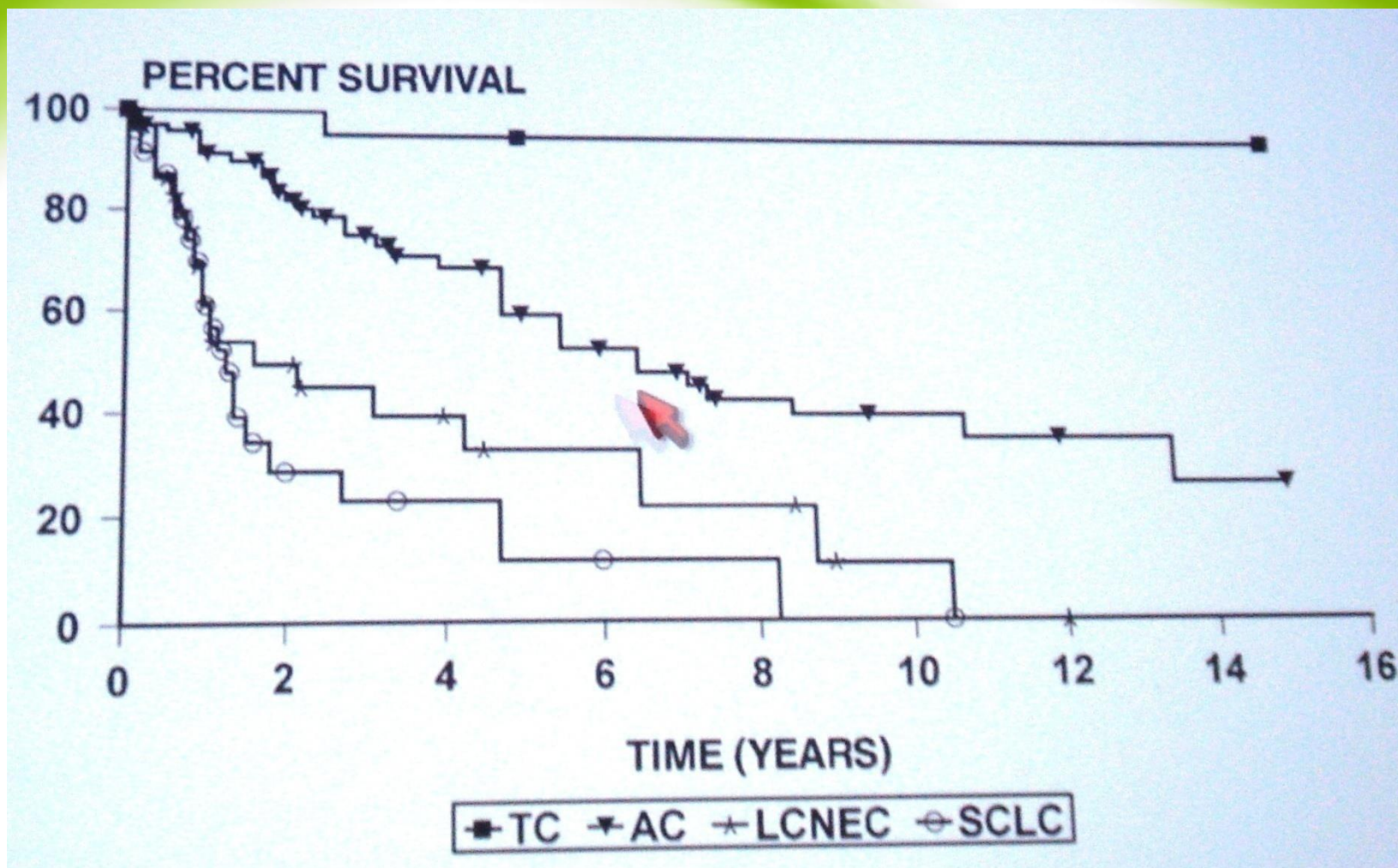
E. Параганглиома

WHO 2015 классификация НЭО легких.

WHO criteria	TC	AC	LCNEC	SCLC
Morphology	Carcinoid	Carcinoid	NE Morphology CgA/Syn+	NE Morphology
Cell characteristics	–	–	Non-small cell	Small cell
Mitosis/ 2 mm ²	G1 0 - 1	G2 2 - 10	G3 > 10 (~ 70)	G3 > 10 (~ 80)
Necrosis	no	no/ focal	yes/ extensive	yes/ extensive
Ki-67% (for diff. diagnostics with other criteria)	till 5%	till 20%	40 - 80%	50 - 100%

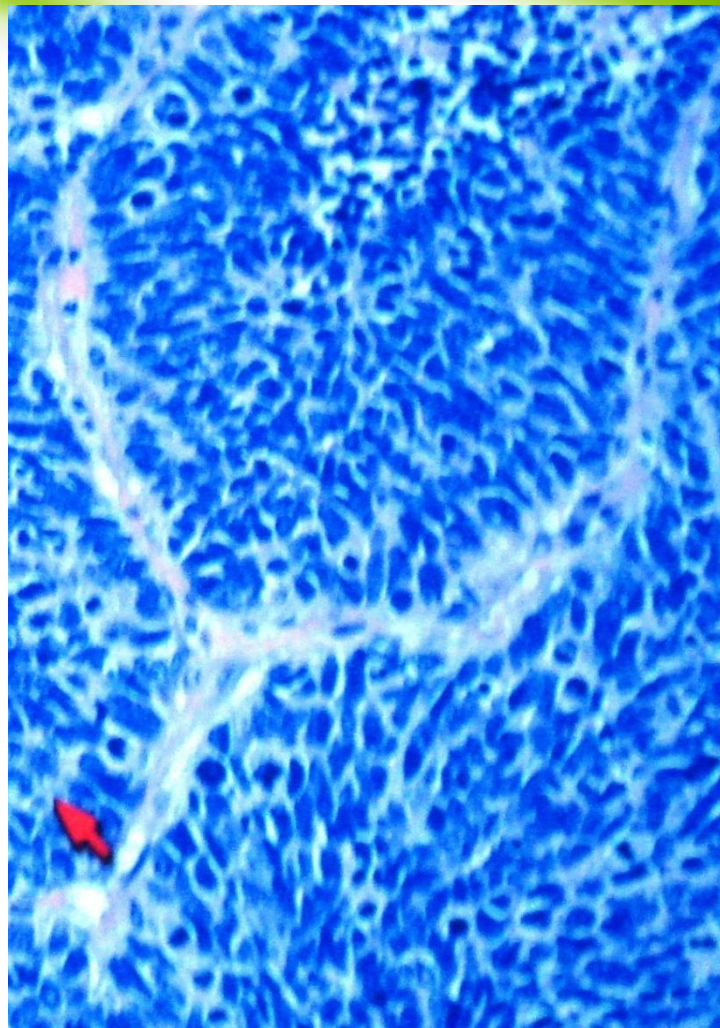
Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx, A., Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC; 2015

Выживаемость в зависимости от гистологической классификации



Мелкоклеточный рак легкого. Характеристики.

- Ассоциирован с курением
- Обычно центральной локализации
- Диссеминированный на момент установления диагноза
- Ассоциирован с паранеопластическим синдромом
- Чувствителен к химиотерапии
- Чрезвычайно агрессивен



Адьювантная ХТ увеличивает выживаемость больных МРЛ.

Анализ данных Национального ракового регистра США 2003-2011гг.

Du L., Wagar S.N., Morgensztern D. (USA), J. Thorac. Dis., 2016, 8, 1891

МРЛ p T1-2N0M0 Радикальная операция – 954 чел.	Число больных	Медиана ОВ	5-летняя выживаемость
Только операция	388(40,7%)	42,1 мес.	40,4%
Операция + адьювантная ХТ	566(59,3%)	66 мес. (p<0,01)	52,7% (p<0,04)
Всего	954		

Заключение: Больные с pT1-2N0M0 МРЛ, которые получали только хирургическое лечение, имеют худшие отдаленные результаты, чем больные, получавшие также и адьювантную ХТ

Активность отдельных цитостатиков при МРЛ (сводные данные)

Препараты	Активность
Циклофосфан	25-31%
Ифосфамид	20-25%
Доксорубицин	20-25%
Винкристин	25-40%
Цисплатин	18-20%
Карбоплатин	20-40%
Таксол	36-48%
Таксотер	25-30%
Гемцитабин	14-27%
Топотекан	20-39%
Иринотекан	26-47%
Навельбин	16-27%
Этопозид	28-50%

Результаты 1-й линии (моно- или комбинированная химиотерапия).

Table 1 Results of studies performed in first-line using combination treatment *vs.* monotherapy in patients with small cell lung cancer

Author [year]	Number of patients	Scheme	Results					
			ORR (%)	P value	Median OS (weeks)	P value	1-year survival (%)	P value
Lowenbraun <i>et al.</i> (56) [1979]	39	Cyclophosphamide	12.0	0.005	17.8	0.012	NR	–
	249	CAD	57.0		31.2		NR	
Girling <i>et al.</i> (57) [1996]	171	Etoposide (oral)	45.0	NR	18.5	0.03	11.0	0.03
	168	CAV	51.0		26.1		13.0	
Souhami <i>et al.</i> (58) [1997]	75	Etoposide (oral)	32.9	<0.01	19.2	NR	9.8	<0.05
	80	EP/CAV	46.3		23.6		19.3	
Ettinger <i>et al.</i> (59) [2002]	43	Ifosfamide	49.0	–	43	0.76	NR	–
	46	CAV	56.0		42		NR	
	46	Teniposide	43.0		38		NR	

CAD, cyclophosphamide, doxorubicin, dacarbazine; CAV, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine; EP, etoposide, cisplatin; ORR, overall response rate; NR, non-reported; OS, overall survival.

Изменение схем ХТ при МРЛ в историческом ракурсе

С 1946 г. Монохимиотерапия (эмбихин, циклофосфан, нитрозомочевины и др.)

С 1970 г. САУ (циклофосфан + доксорубицин + винкристин). *Первая эффективная схема ХТ при МРЛ (в СССР – САМ)*

С 2000 г. ЕР (этопозид + цисплатин). *Более эффективная схема vs САУ, особенно в комбинации с ЛТ*

С 2003 г. ЕС (этопозид + карбоплатин). *У пожилых и ослабленных больных*

С 2005 г. ІР (иринотекан + цисплатин). *Лучшие показатели ОВ и ОЭ и меньшая гематологическая токсичность vs ЕР*

Лечение мелкоклеточного рака легкого? Где мы сейчас?

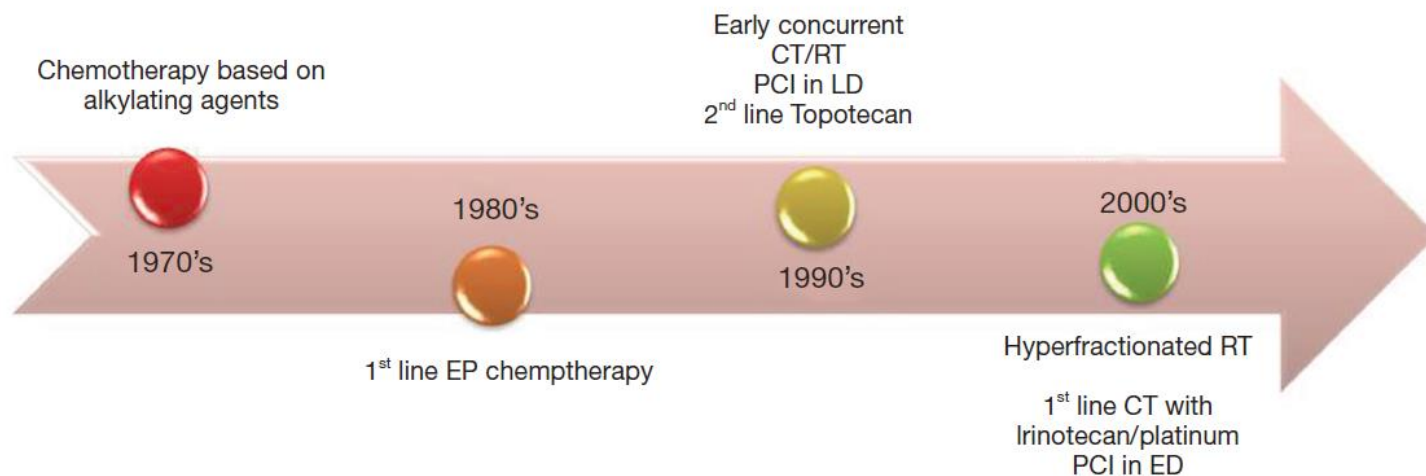


Figure 1 Timeline of the advances in the management of patients with SCLC. EP, etoposide + cisplatin; CT/RT, chemo-radiotherapy; PCI, prophylactic cerebral irradiation; LD, limited disease; ED, extended disease.

Оценка роли ПОМ при МРЛ (n=670) (данные NCI США, 1988-1997)

Выживаемость	Без ПОМ	С ПОМ	P
2 года	23%	42%	< 0,001
5 лет	11%	19%	< 0,001
10 лет	6%	9%	< 0,001

Patel S. et al., ECCO-14, 2007

ПОМ при распространенном РМРЛ. Мультицентровое исследование (Голландия, Великобритания, Бельгия)

	Больные с РМРЛ, без mts в мозг, после 4-6 курсов ХТ с эффектом. ЛТ СОД – 25-30 Гр	
	с ПОМ	без ПОМ
Число больных	134	142
Частота развития mts в мозг	16,8%	41,3%
Медиана выживаемости без прогрессирования	3,8 мес.	3 мес.
Медиана общей выживаемости	6,7 мес.	5,4 мес.
1-летняя выживаемость	27,1% (p=0,003)	13,3%
<p>Заключение: авторы считают, что ПОМ должно быть включено в стандарт лечения больных РМРЛ при эффективной ХТ</p>		

Slotman B. et al., N. Eng. J. Med., 2007, 16, 357

Профилактическое облучение мозга по сравнению с наблюдением у больных с распространенным МРЛ: мультицентровое, рандомизированное открытое исследование по III фазе клинических испытаний 2009-2013гг.

Takahashi T et al. Lancet Oncol., 2017, Mar 23.

47 клинических институтов Японии

Больные, которые имели любой эффект на платино-содержащих схемах ХТ	Число больных	Медиана ОВ	Токсичность III-IV ст.		
			Анорексия	Недомогание	Мышечная слабость
Профилактическое облучение мозга	113	11,6 мес.	6%	3%	1%
Наблюдение	111	13,7 мес.	2%	1%	5%
Всего	224				

Заключение: В этом японском исследовании показано, что ПОМ не увеличивает ОВ у больных с рМРЛ и что ПОМ не является обязательным методом лечения у больных с рМРЛ с любым ОЭ после ХТ, что подтверждается отсутствием метастазов в мозг, когда больным периодически проводится МРТ головного мозга.

Таргетная терапия при МРЛ

Мишень	Препарат	Фаза испытаний	Результат
Матриксные металлопротеиназы	Маримастат	III	Отрицательный
c-kit	Иматиниб	II	Отрицательный
EGFR	Гефитиниб	II	Отрицательный
Bcl-2	Облимерсен	II	Отрицательный
mTOR	Темсиролимус	II	Отрицательный
Ганглиозиды	Вакцина ВЕС-2	III	Отрицательный
EGFR + VEGF	Вандетаниб	II	Отрицательный
Ангиогенез	Бевацизумаб	II	Положительный
	Талидомид	III	Отрицательный

Для МРЛ в настоящее время еще не определен молекулярный патогенез. Для таргетной терапии были изучены многие варианты, однако большинство исследований были проведены у «нетаргетной популяции».

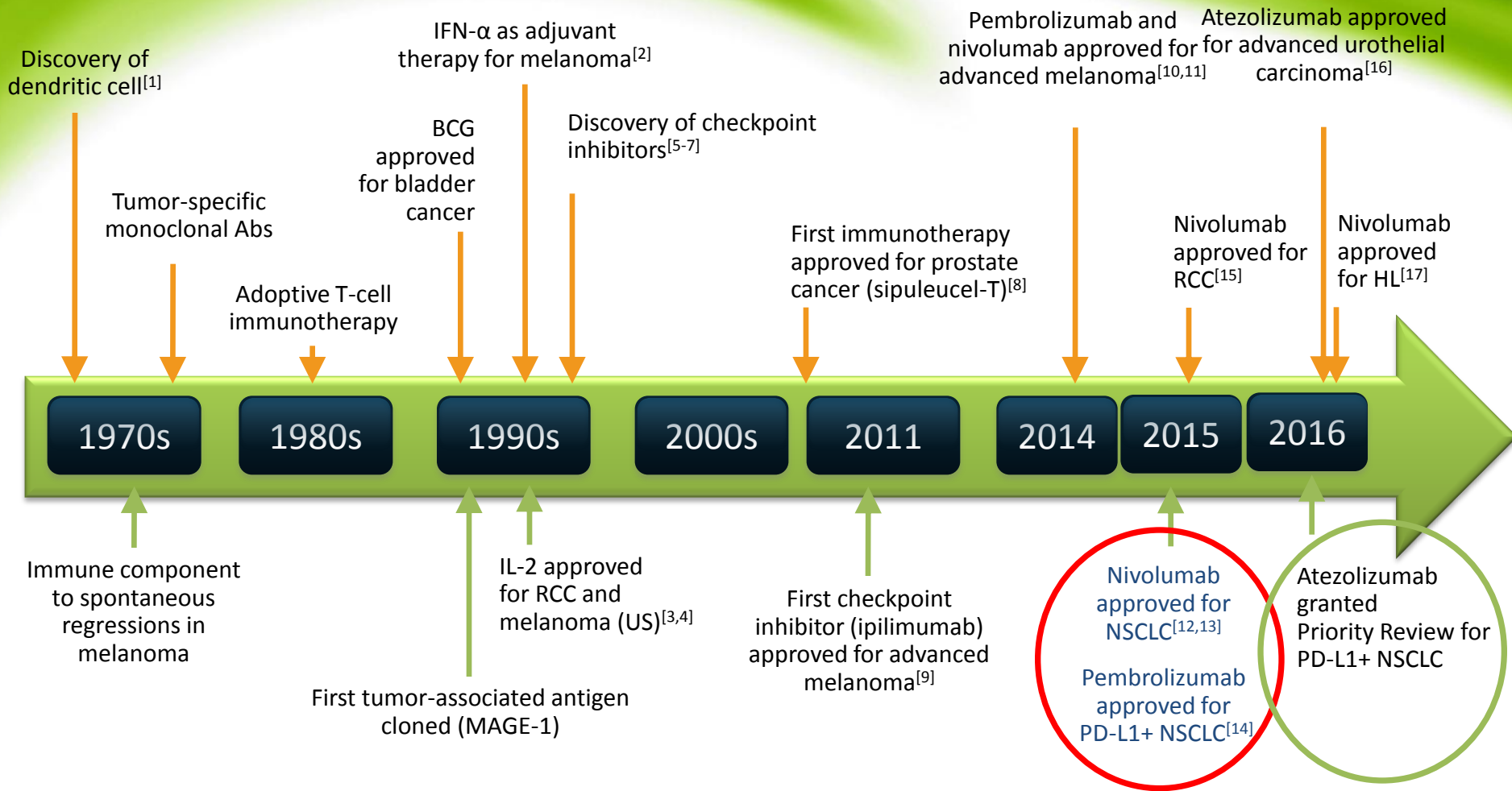
Table 2 Selected molecular targeted agents evaluated in clinical trials in SCLC treatment

Agent	Target	Clinical trial	Phase/line	Result
Bevacizumab	VEGF	Pujol <i>et al.</i> (67)	II-III/1 st	No benefit
Aflibercept	VEGF	Allen <i>et al.</i> (68)	IV/2 nd	No benefit in OS
Thalidomide	Immunomodulatory/angiogenesis	Lee <i>et al.</i> (69)	III/1 st , maintenance	No benefit
Sunitinib	Multiple kinases, VEGFR	Ready <i>et al.</i> (70)	IV/maintenance	Benefit in PFS
Sorafenib	Multiple kinases, VEGFR	Gitlitz <i>et al.</i> (71)	II ¹ /2 nd	Insufficient efficacy
Imatinib	C-kit	Schneider <i>et al.</i> (72)	II ¹ /maintenance	Insufficient efficacy ²
Gefitinib	EGFR	Moore <i>et al.</i> (74)	II ¹ /2 nd	Insufficient efficacy
Dasatinib	C-kit, c-Src	Miller <i>et al.</i> (75)	II ¹ /2 nd	Insufficient efficacy
Temsirolimus	mTORC1	Pandya <i>et al.</i> (73)	IV/maintenance	Insufficient efficacy ³
Everolimus	mTORC1	Tarhini <i>et al.</i> (76)	II ¹ /2 nd	Insufficient efficacy
Cixutumumab	IGF-1R	Belani <i>et al.</i> (77)	IV/1 st	No benefit ⁴
Vismodegib	SMO	Belani <i>et al.</i> (77)	IV/1 st	No benefit ⁴
Tipifarnib	Farnesyl transferase	Heymach <i>et al.</i> (78)	II ¹ /2 nd	Insufficient efficacy
Marimastat	Matrix metalloproteinase	Shepherd <i>et al.</i> (79)	III/maintenance	No benefit
Oblimersen	Bcl-2	Rudin <i>et al.</i> (80)	IV/1 st	No benefit
Navitoclax	Bcl-2 and Bcl-x(L)	Rudin <i>et al.</i> (81)	II ¹ /2 nd	Limited activity, potential biomarker
Bortezomib	Proteasome	Lara <i>et al.</i> (82)	IV/≥2 nd	Insufficient efficacy
Vandetanib	RET, VEGFR, EGFR	Arnold <i>et al.</i> (83)	IV/maintenance	Insufficient efficacy
Romidepsin	HDAC	Otterson <i>et al.</i> (84)	II ¹ /2 nd	Insufficient efficacy
AT-101 (Gossypol)	Small molecules in apoptosis ⁵	Baggstrom <i>et al.</i> (85)	II ¹ /2 nd	Insufficient efficacy
Pazopanib	VEGFR	Kotsakis <i>et al.</i> (86)	II ¹ /2 nd	Moderate efficacy ⁴

¹, Non-randomized trial; ², biomarker-driven study; ³, both study arms were experimental; ⁴, data presented in conference abstract;

⁵, inhibitor of the antiapoptotic Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W, and Mcl-1 proteins and inducer of the pro-apoptotic noxa and puma proteins. SCLC, small cell lung cancer; VEGF, vascular endothelial growth factor; OS, overall survival; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor; PFS, progression-free survival; EGFR, epidermal growth factor receptor; IGF-1R, insulin-like growth factor type-1 receptor; SMO, smoothed receptor; HDAC, histone deacetylase.

Исторические ключевые этапы развития противоопухолевой иммунотерапии



References in slidenotes.

Slide credit: clinicaloptions.com

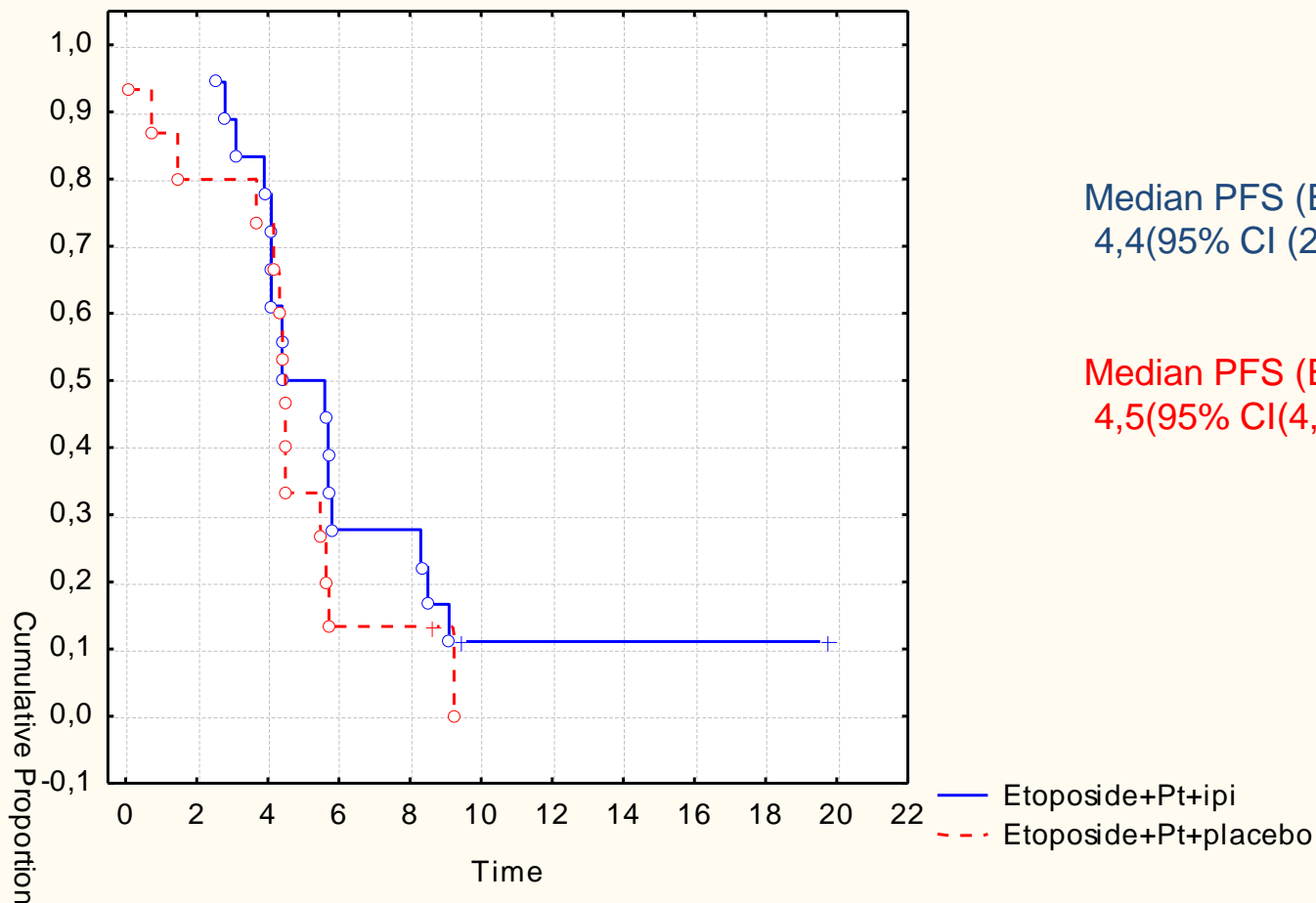
**Фаза III рандомизированного исследования
ипилимумаба + этопозиды и платины по
сравнению плацебо + этопозид и платина у
больных с распространенным МРЛ (CA184-156)
Собственный опыт, 2016г.**

- 33 больных
Средний возраст 62 года
- 17 больных получали
ипилимумаб + химиотерапию
- 16 больных лечили
химиотерапией + плацебо
- (Кузьминов А.Е.)

Выживаемость без прогрессирования (CA184-156, локальный опыт). Нет значимых различий

Progression-free survival (CA184-156, local experience)

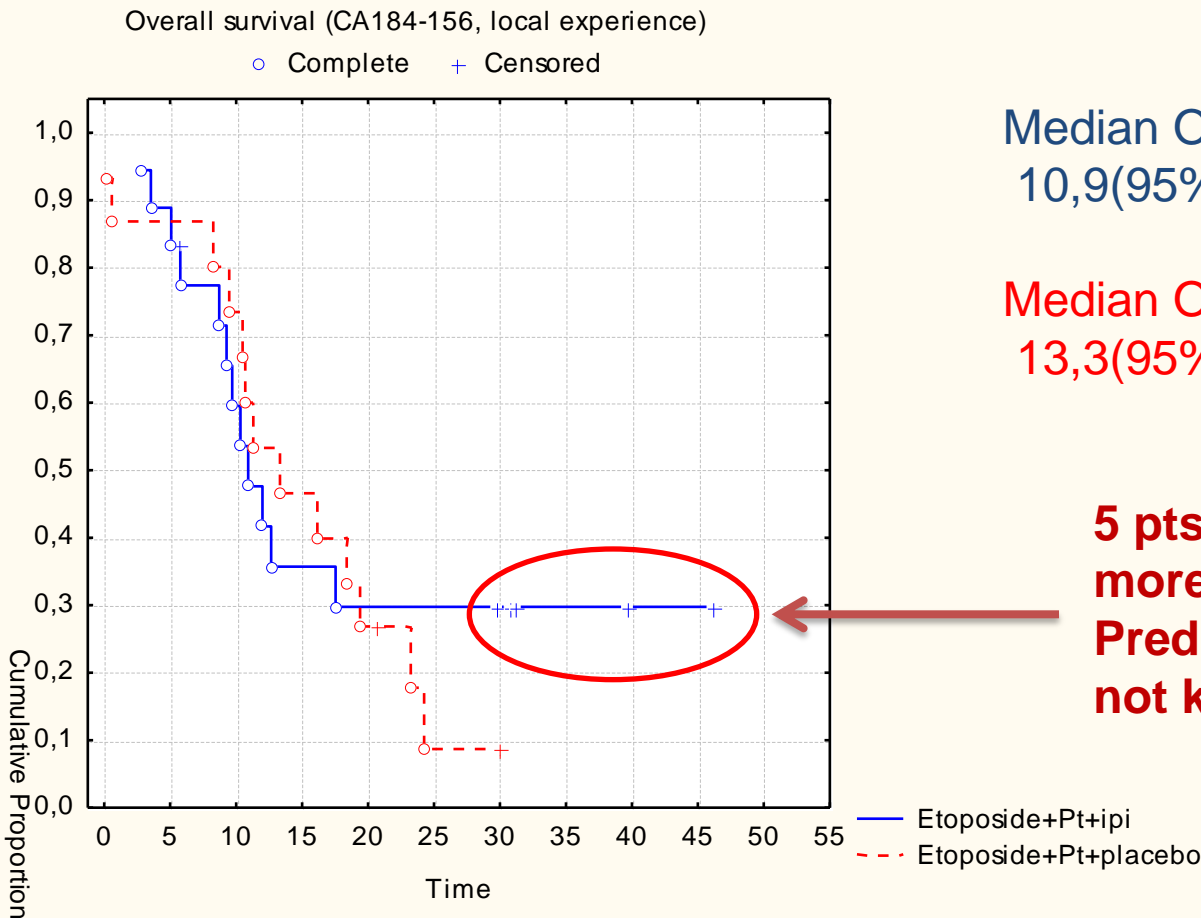
○ Complete + Censored



Median PFS (Eto+Pt+ipi)
4,4(95% CI (2,321-6,479))

Median PFS (Eto+Pt+placebo)
4,5(95% CI(4,321-4,679))

Общая выживаемость (CA184-156, локальный опыт). Нет значимых различий.



Median OS (Eto+Pt+ipi)
10,9(95% CI (7,8 - 13,9))

Median OS (Eto+Pt+placebo)
13,3(95% CI(6,4- 20,1))

**5 pts on ipi were alive for more than 30 months
Predictive biomarker is not known**



Nivolumab ± Ipilimumab in Advanced Small Cell Lung Cancer: First Report of a Randomized Cohort From CheckMate 032

Общие сведения

- Для лечения пациентов с рецидивирующим МРЛ имеется немного вариантов и выживаемость в этой группе достаточно низкая¹⁻⁶
- Первые результаты исследования CheckMate 032 показали, что терапия ниволумабом ± ипилимумабом при МКРЛ приводит к устойчивому ответу на лечение и дает обнадеживающую выживаемость⁷⁻⁹
 - Уровни 2-летней ОВ: ниволумаб + ипилимумаб - 26 %; ниволумаб - 14 %⁹
 - Данные, поддерживающие включение терапии препаратами ниволумаб-ипилимумаб в руководства NCCN по лечению МКРЛ

CheckMate 032 Дизайн исследования



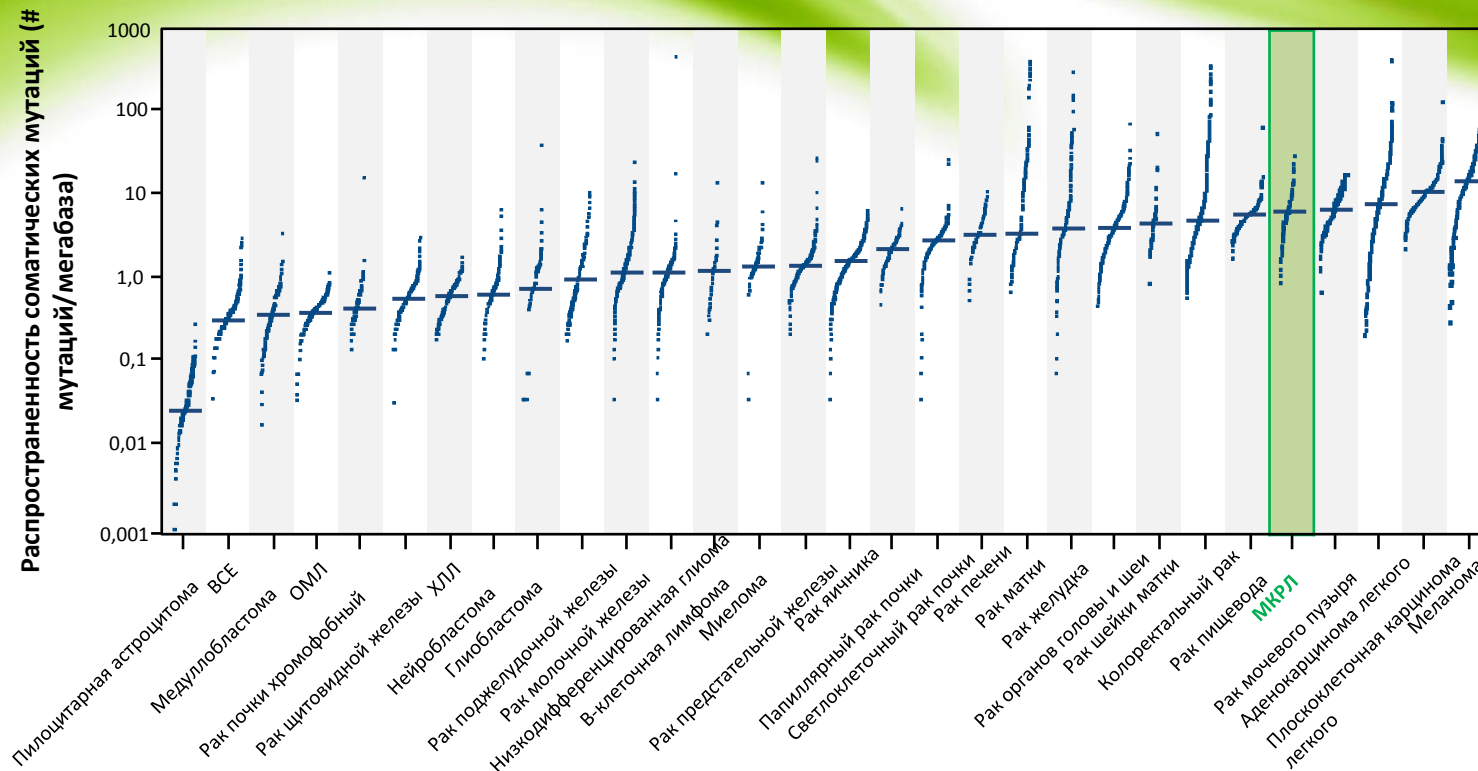
Заккрытие базы данных: 30 марта 2017 года

Пациенты (ITT, N = 401)^e получали или монотерапию ниволумабом (n = 245) или схему ниволумаб + ипилимумаб (n = 156)

DOR = длительность ответа на лечение; EQ-5D = балл по шкале EuroQoL-5; ЧОО = частота объективного ответа; ОВ = общая выживаемость; PD-L1 = лиганд-1 белка программируемой гибели клеток; ВБП = выживаемость без прогрессирования заболевания

^aМедиана последующего наблюдения 23,3 месяца; ^bМедиана последующего наблюдения - 28,6 месяцев; ^cМедиана последующего наблюдения 10,8 месяцев; ^dМедиана последующего наблюдения - 11,2 месяцев; ^e На основании данных, полученных с предыдущего закрытия базы данных, для дальнейшего изучения применения препаратов при МРЛ были выбраны только пациенты в когортах 1 мг/кг ниволумаба + 3 мг/кг ипилимумаба и 3 мг/кг ниволумаба в режиме монотерапии

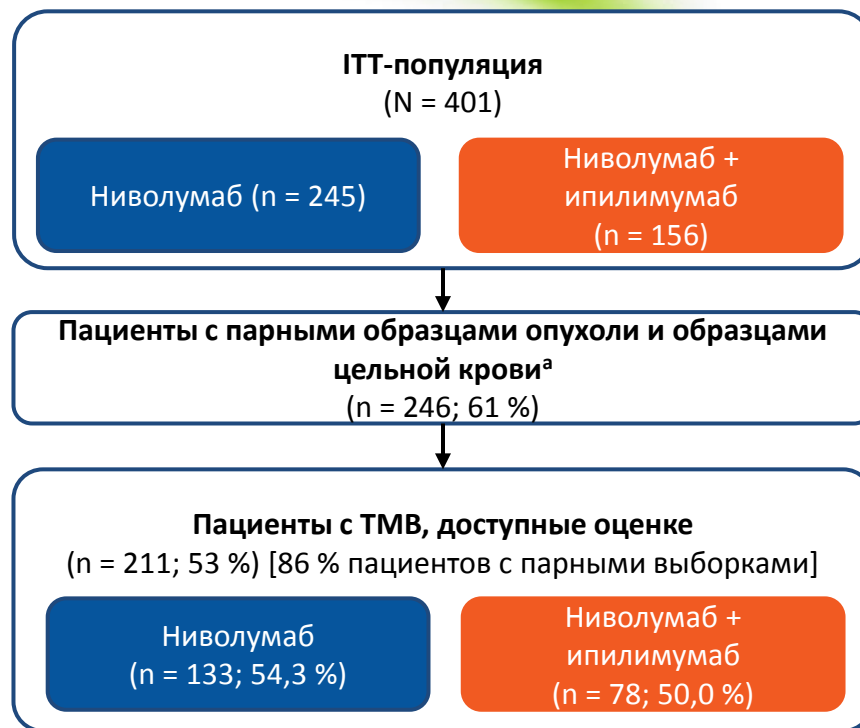
Обоснование оценки TMB при МРЛ



- МРЛ встречается почти исключительно у пациентов с курением в анамнезе и характеризуется высокой TMB^{1,2}
- Связь между TMB и эффективностью была замечена при применении ниволумаба при НМРЛ и раке мочевого пузыря и при применении ипилимумаба при меланоме³⁻⁵
- **Гипотеза: высокая TMB может быть связана с повышенным преимуществом терапии ниволумабом ± ипилимумабом при МКЛ**



Методы и поток образцов для предварительного анализа TMB



- TMB определяли по всей последовательности секвенирования экзома^б и рассчитывали как общее количество миссенс-мутаций в опухоли
- Для предварительных анализов пациенты были разделены на 3 подгруппы на основании тертиля TMB

^аДля секвенирования зародышевой линии; ^бДНК секвенировали на аппарате Illumina HiSeq 2500 с использованием 2 × 100-bp спаренных концов

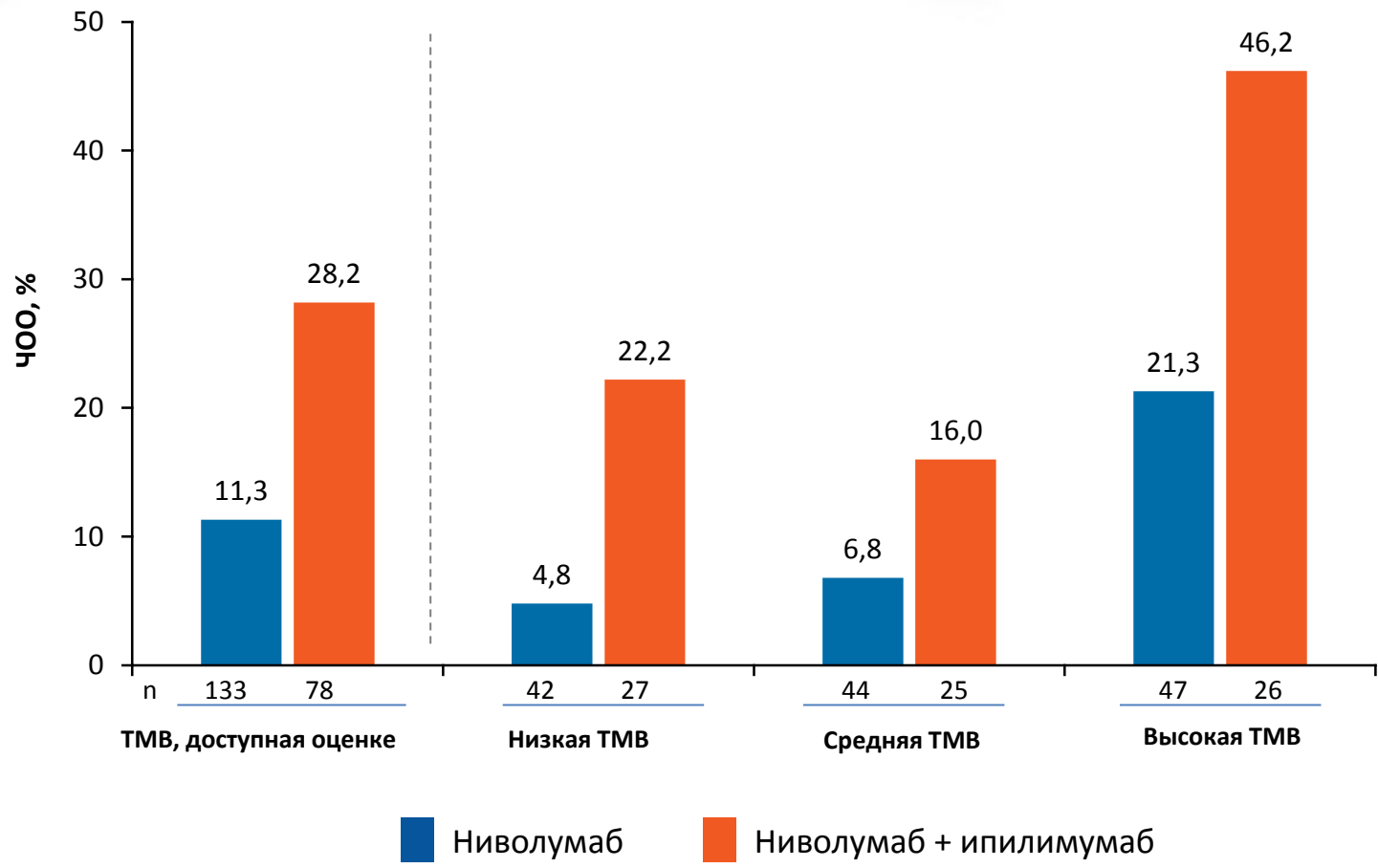


Исходные характеристики CheckMate 032

Поисковый анализ ТМВ Nivo ± Ipi у пациентов с МРЛ, получавших лечение ранее

	Ниволумаб		Ниволумаб + ипилимуаб	
	ITT (n = 245)	ТМВ, доступная оценке (n = 133)	ITT (n = 156)	ТМВ, доступная оценке (n = 78)
Возраст, медиана (диапазон), лет	63 (29–83)	63 (29–83)	65 (37–91)	65 (37–80)
Мужчины, n (%)	60	59	61	67
Статус курения, %				
Курильщик в настоящее время/в прошлом	94	95	94	94
Никогда не курил	5	5	5	6
ОС по ECOG, %				
0	30	32	31 68	30
1	70	68		69
Экспрессия PD-L1 в опухоли, %				
≥1 %	10	13	12	10
<1 %	61	67	58	65
Неизвестно	29	20	30	24
Когорта исследования, %				
Нерандомизированная	40	38	39	32
Рандомизированное	60	62	61	68

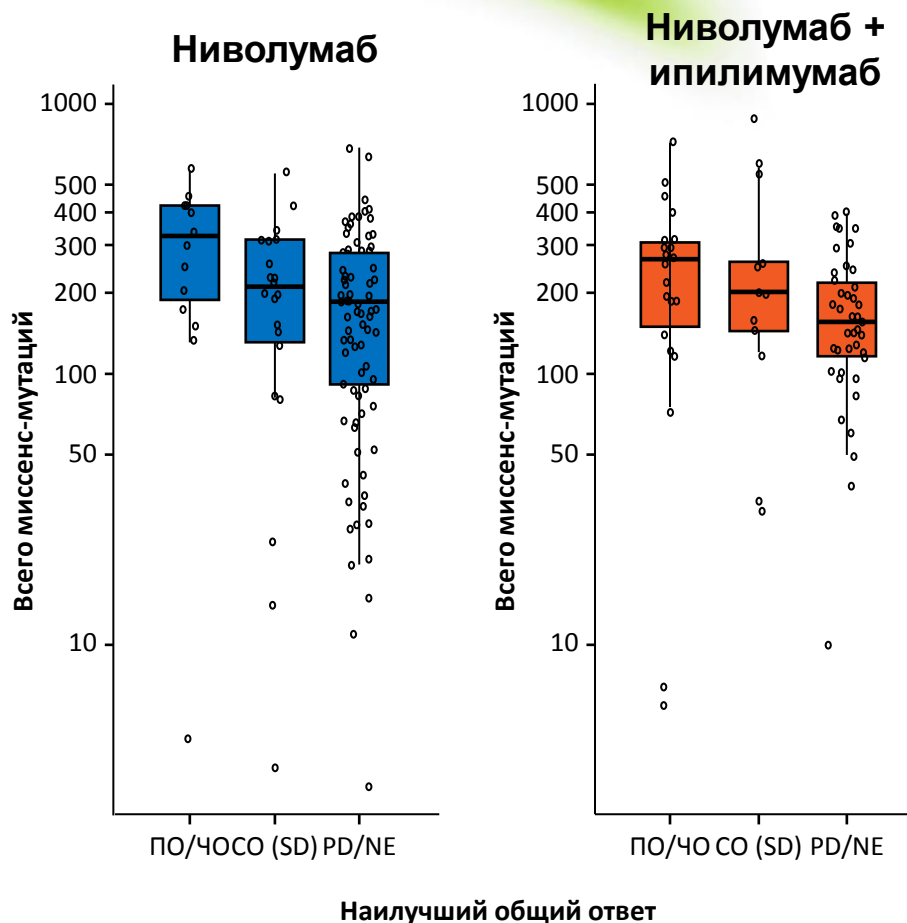
ЧОО по подгруппам мутационной нагрузки опухоли CheckMate 32 Предварительный анализ TMB Nivo ± Ipi у пациентов с МРЛ, ранее получавших лечение





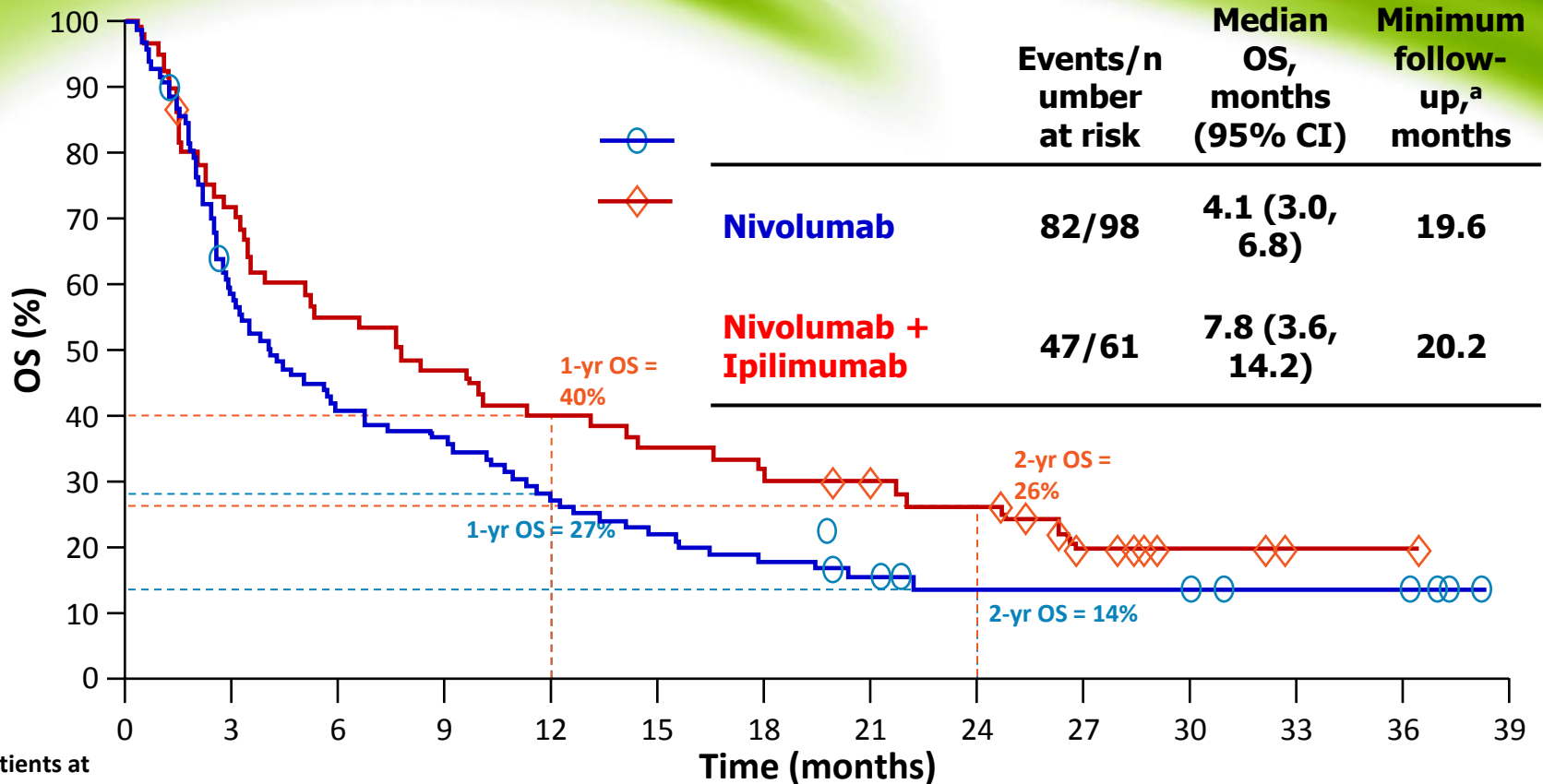
ТМВ по наилучшему общему ответу CheckMate 32

Предварительный анализ ТМВ Nivo ± Ipi у пациентов с МРЛ, получавших ранее лечение



Медиана количества миссенс-мутаций для ниволумаба: ПО/ЧО = 325; СО = 211,5; PD/NE = 185,5 Медиана количество миссенс-мутаций для ниволумаба + ипилиумаба: ПО/ЧО = 266; СО = 202; PD/NE = 156

CheckMate 032: Nivolumab ± Ipilimumab in Advanced SCLC OS – Non-Randomized Cohort



	Events/n umber at risk	Median OS, months (95% CI)	Minimum follow- up, ^a months
Nivolumab	82/98	4.1 (3.0, 6.8)	19.6
Nivolumab + Ipilimumab	47/61	7.8 (3.6, 14.2)	20.2

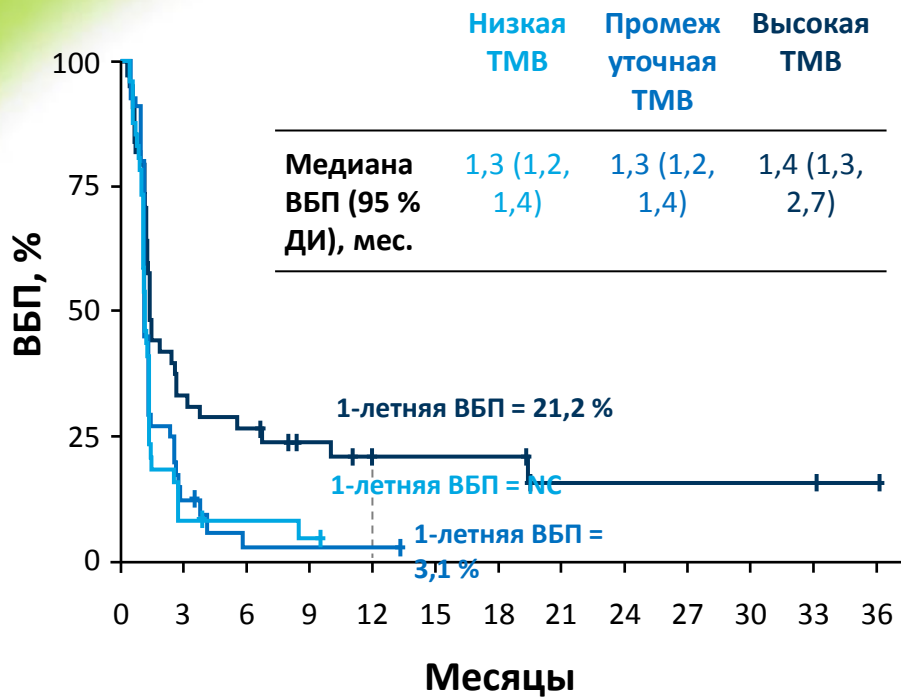
Number of patients at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Nivolumab	98	56	39	35	26	21	17	12	7	7	6	4	4	0
Nivolumab + Ipilimumab	61	43	33	28	24	21	19	16	14	7	3	1	1	0

OS = overall survival; aBetween first dose and database lock; follow-up shorter for patients who died prior to database lock

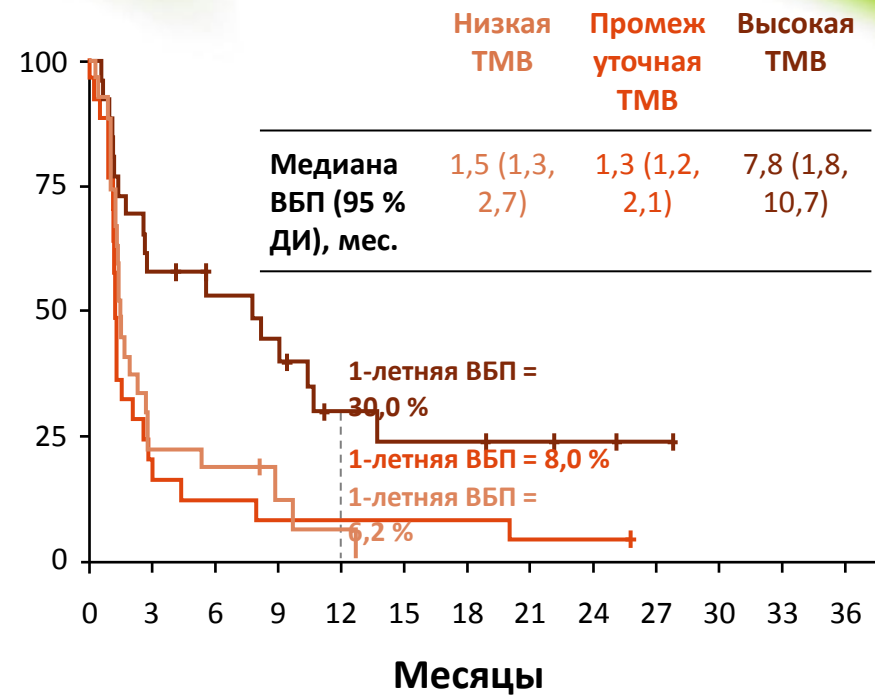


ВБП по подгруппам мутационной нагрузки опухоли CheckMate 32 Предварительный анализ TMB Nivo ± Ipi у пациентов с МРЛ, ранее получавших лечение

Ниволума б



Ниволумаб + ипилимуаб



К-во пациентов в группе риска

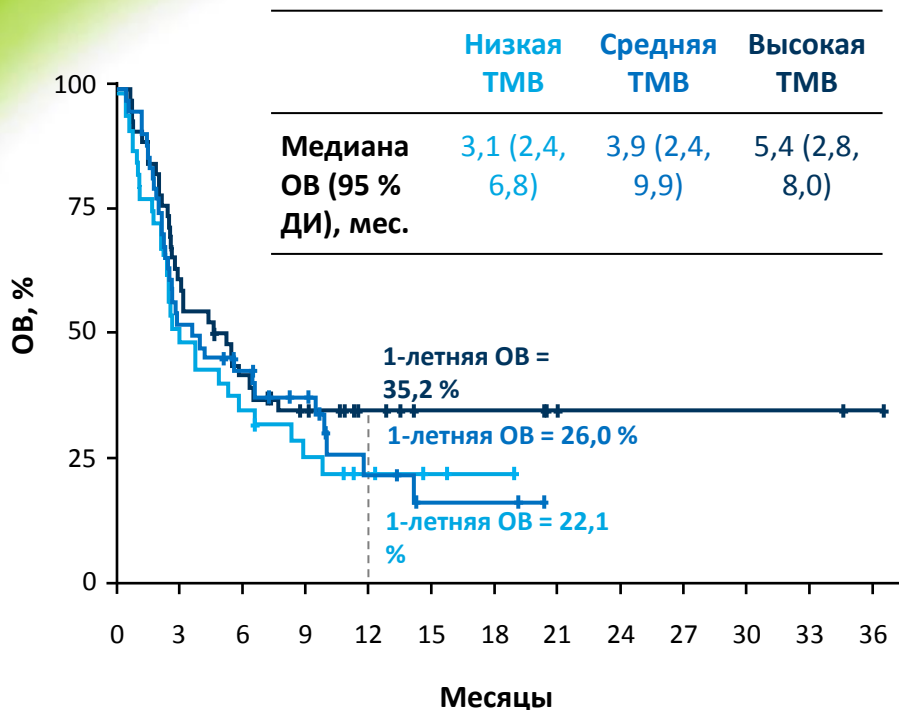
Группа риска	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Низкий	42	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Промежуточная	4	5	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Высокий	47	15	12	8	5	5	5	2	2	2	2	2	1

Медиана (95 % ДИ) ВБП, общая популяция пациентов с TMB, доступной оценке: 1,4 (1,3, 1,4) месяца для ниволумаба и 1,7 (1,4, 2,7) месяцев для ниволумаба + ипилимумаба
 NS = не поддается расчету

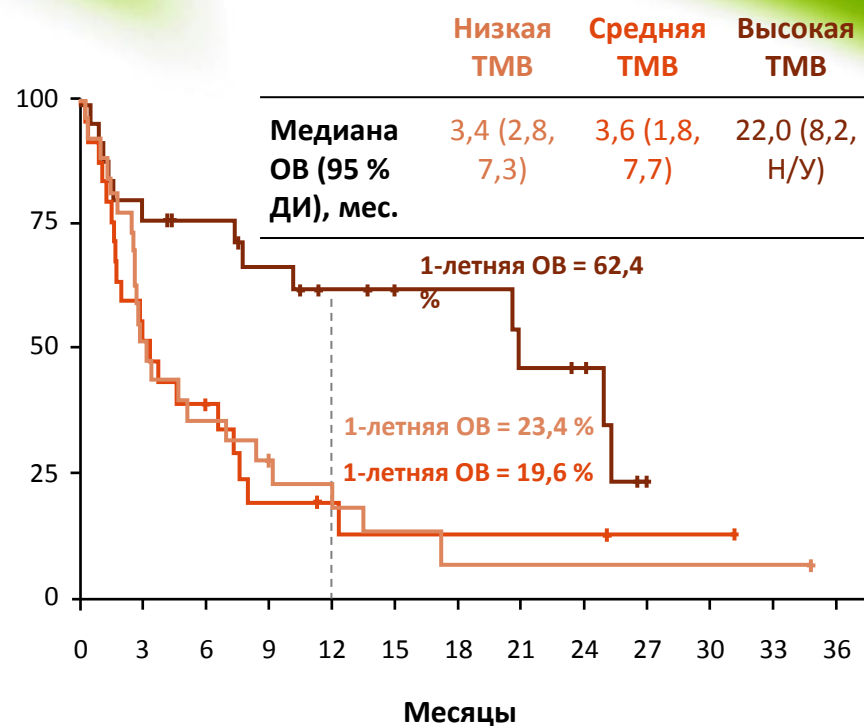
ОВ по подгруппам мутационной нагрузки опухоли CheckMate 32 Предварительный анализ TMB Nivo ± Ipi у пациентов с МРЛ, ранее получавших лечение



Ниволумаб



Ниволумаб + ипилимуаб



К-во пациентов в группе риска

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Низкий	42	19	13	9	4	3	1	0	0	0	0	0	0
Промежуточная	44	23	17	12	6	2	2	1	0	0	0	0	0
Высокий	47	29	20	14	8	5	5	5	2	2	2	2	2

CheckMate 032: Nivolumab ± Ipilimumab in Advanced SCLC

Summary of Safety – Pooled Cohorts

	Nivolumab (n = 245)		Nivolumab + Ipilimumab (n = 156)	
	Any grade, %	Grade 3–4, %	Any grade, %	Grade 3–4, %
Any TRAEs	55	12	73	37
TRAEs leading to discontinuation	3	2	13	10
Select TRAEs by category				
Skin	16	<1	36	6
Endocrine	8	0	21	3
Hepatic	6	2	12	6
Gastrointestinal	5	0	24	8
Hypersensitivity/infusion reaction	5	0	1	0
Pulmonary	3	2	4	3
Renal	1	<1	1	0
Grade 3–4 select TRAEs that resolved, % ^a	45		78	

- Median time to resolution of grade 3–4 select TRAEs ranged from 1.8 wk (gastrointestinal events) to 16.3 wk (hepatic events) in the nivolumab + ipilimumab arm and from 3.4 wk (pulmonary events) to not reached (renal and hepatic events) in the nivolumab arm
- There were a total of 5 treatment-related deaths^b
 - 4 with nivolumab + ipilimumab (due to myasthenia gravis, pneumonitis, seizures/encephalitis, and autoimmune hepatitis)^c
 - 1 with nivolumab (due to pneumonitis)

TRAE = treatment-related adverse event; ^aPercentage of total number of grade 3–4 select TRAEs across categories (nivo + ipi, n = 40; nivo, n = 11); ^bIn addition, there was one death in the nivo + ipi arm for which both disease progression and colitis were felt to be contributing factors; ^cA previously reported death due to renal failure was subsequently determined to not be related to treatment

Заключение CheckMate 32 Поисковый анализ ТМВ Nivo ± Ipi у пациентов с МРЛ, получавших ранее лечение



- Пациенты с МРЛ с высоким ТМВ имели улучшенные показатели ЧОО, ВБП и ОВ по сравнению с низкой/промежуточной ТМВ для монотерапии ниволумабом и схемы ниволумаб + ипилимумаб
- По-видимому, схема ниволумаб + ипилимумаб обеспечивает больший клинический эффект по сравнению с монотерапией ниволумабом при высоком тертиле ТМВ
 - Это первое исследование для оценки влияния ТМВ на исходы при проведении комбинированной иммунотерапии
- Оптимизация пограничных значений ТМВ и проспективное исследование ТМВ гарантированы
- ТМВ может быть соответствующим прогнозирующим биомаркером при всех опухолях легких

KEYNOTE-028 (NCT02054806): Phase 1b Multicohort Study of Pembrolizumab for PD-L1–Positive Advanced Solid Tumors



^А **Оценка ответа:** каждые 8 недель первые 6 месяцев; затем каждые 12 недель

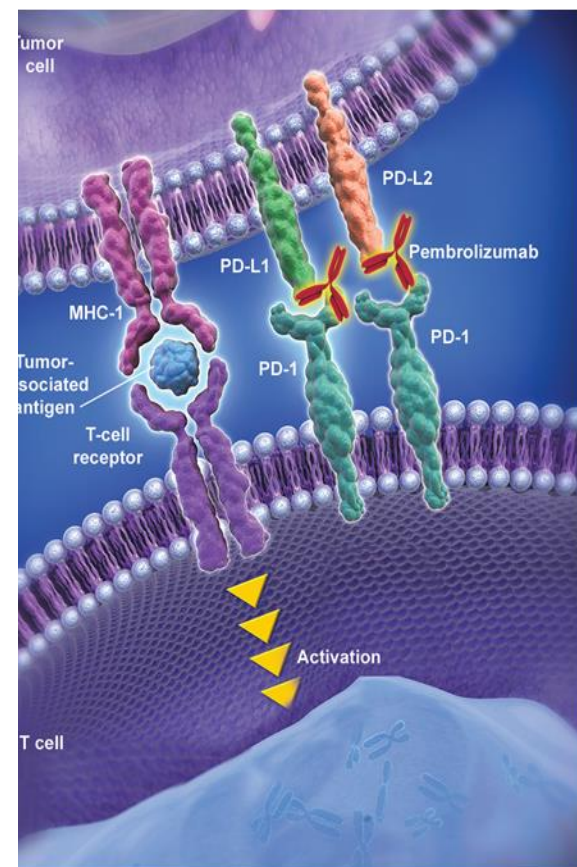
Первичные конечные точки: ORR (RECIST v 1.1 по оценке исследователя) и безопасность

Вторичные конечные точки: ВБП, ОВ, длительность ответа

Secondary end points: PFS, OS, duration of response

Предпосылки

- Медиана ОВ у больных распространенным НМРЛ составляет 8 – 12 месяцев¹
 - Ответ на терапии топотеканом² во второй линии составляет 15-20%, а однолетняя выживаемость не превышает 30%
- Опухоль может использовать сигнальный путь PD-1 с целью ухода от Т-клеточного иммунного ответа
- Пембролизумаб является высокоаффинным моноклональным антителом, блокирующим взаимодействие рецепторов PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2³
- Пембролизумаб одобрен в более, чем 50 стран для использования при меланоме и НМРЛ, а также в США при опухолях головы и шеи^{4,5}



Исходные характеристики больных

Характеристика, n (%)	N=24	Характеристика, n (%)	N=24
Возраст, медиана (годы), диапазон	60,5 (41-80)	Ранее проводимая терапия ^a	
Мужчины	14 (58,3)	ХТ	24 (100)
Раса		ЛТ	1 (4,2)
Европейцы	13 (54,2)	ИТК	1 (4,2)
Азиаты	3 (12,5)	другая	1 (4,2)
Не установлена	8 (33,3)	Ранее проводимая терапия особого интереса ^{a,b}	
ECOG		Цисплатин/карбоплатин+этопозид	24 (100)
0	7 (29,2)	Иринотекан или топотекан	11 (45,8)
1	17 (70,8)	Таксаны	7 (29,2)
Мтс г.м. (без прогрессирования)	5 (20,8)	Кол-во линий терапии ^c	
Гистология		1	3 (12,5)
Мелкоклеточный	23 (95,8)	2	12 (50)
Нейроэндокринный	1 (4,2)	≥3	9 (37,5)

НЯ, связанные с лечением

Любой степени, наблюдаемые у ≥ 3 пациентов	N=24 n (%)	3 - 5 степени, наблюдаемые у ≥ 1 пациента	N=24 n (%)
Любое	16 (66,7)	Любое	2 (8,3)
Артралгия	4 (16,7)	Астения ^a	1 (4,2)
Астения	4 (16,7)	Гипербилирубинемия	1 (4,2)
Сыпь	4 (16,7)	Колит ^a	1 (4,2)
Диарея	3 (12,5)	Ишемия кишечника ^a	1 (4,2)
Утомляемость	3 (12,5)	иоНЯ, наблюдаемые у ≥ 1 пациента	N=24 n (%)
Медиана длительности наблюдения		Любые	3 (12,5)
<ul style="list-style-type: none"> 9,8 месяцев (0,5-24 месяца) НЯ в виде пневмонита не было 		Аутоиммунный тиреоидит	1 (4,2)
		Реакции в месте введения	1 (4,2)
		Синдром выброса цитокинов ^a	1 (4,2)
		Колит ^a	1 (4,2)

Ответы на терапию (RECIST v1.1, подтвержденные ответы по оценке исследователя)

Лучший общий ответ	n	%	95 ДИ
ПО	1	4,2	0,1 - 21,1
ЧО	7	29,2	12,6 – 51,1
СЗ	1	4,2	0,1 - 21,1
ПЗ	13	54,2	32,8 – 74,4
Не оценивалось	2	8,3	1,0 – 27,0

Продолжительность ответа, медиана (диапазон), месяцы^b 19,4 (3,6+ до 20+)

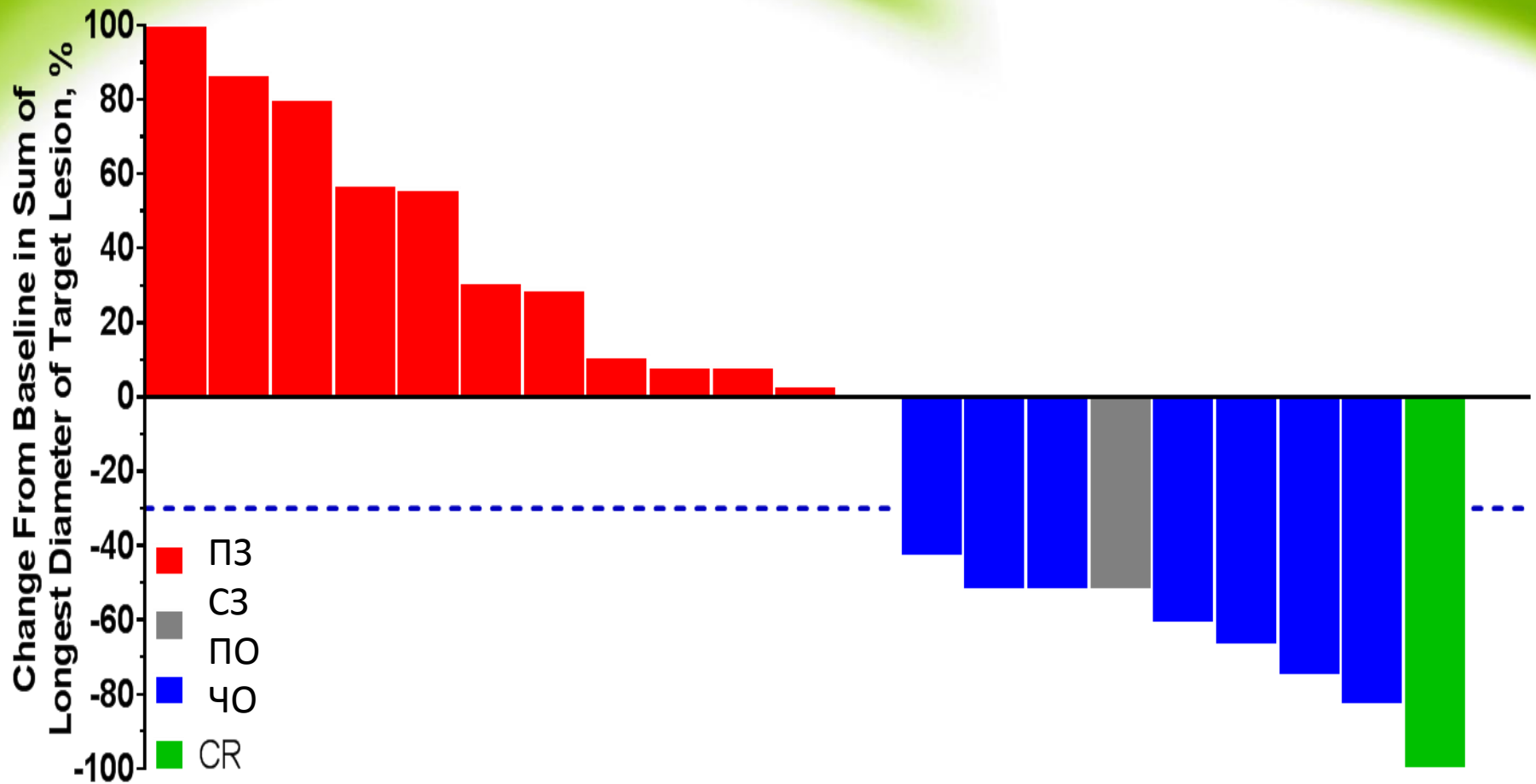
Уровень объективного ответа: 33,3% (95 ДИ: 15,6% - 55,3%)

Уровень клинического эффекта (ПО+ЧО+СЗ≥ 6 мес): 33,3% (95 ДИ: 15,6% - 55,3%)

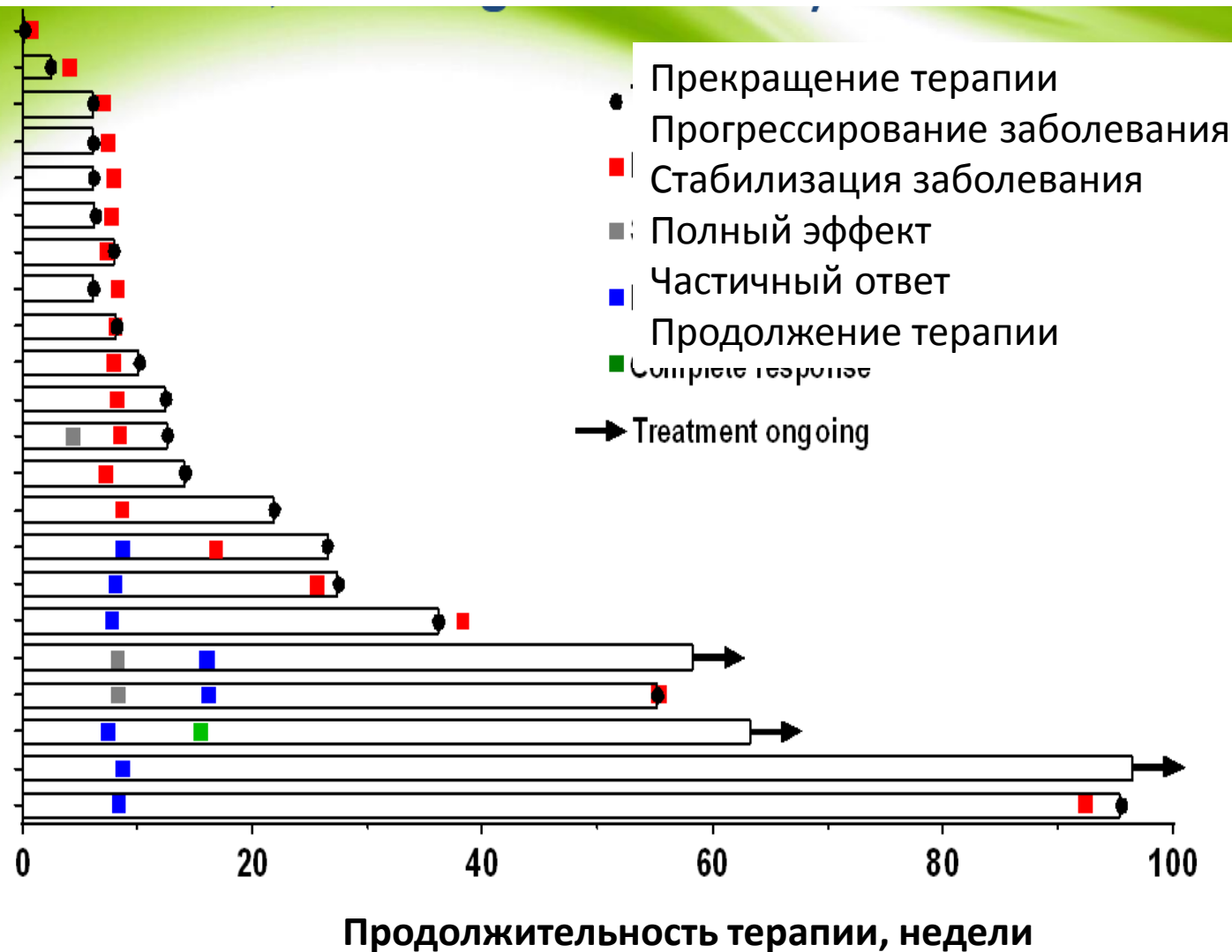
^b Calculated using the Kaplan-Meier method for censored data.

Data cutoff date: June 20, 2016.

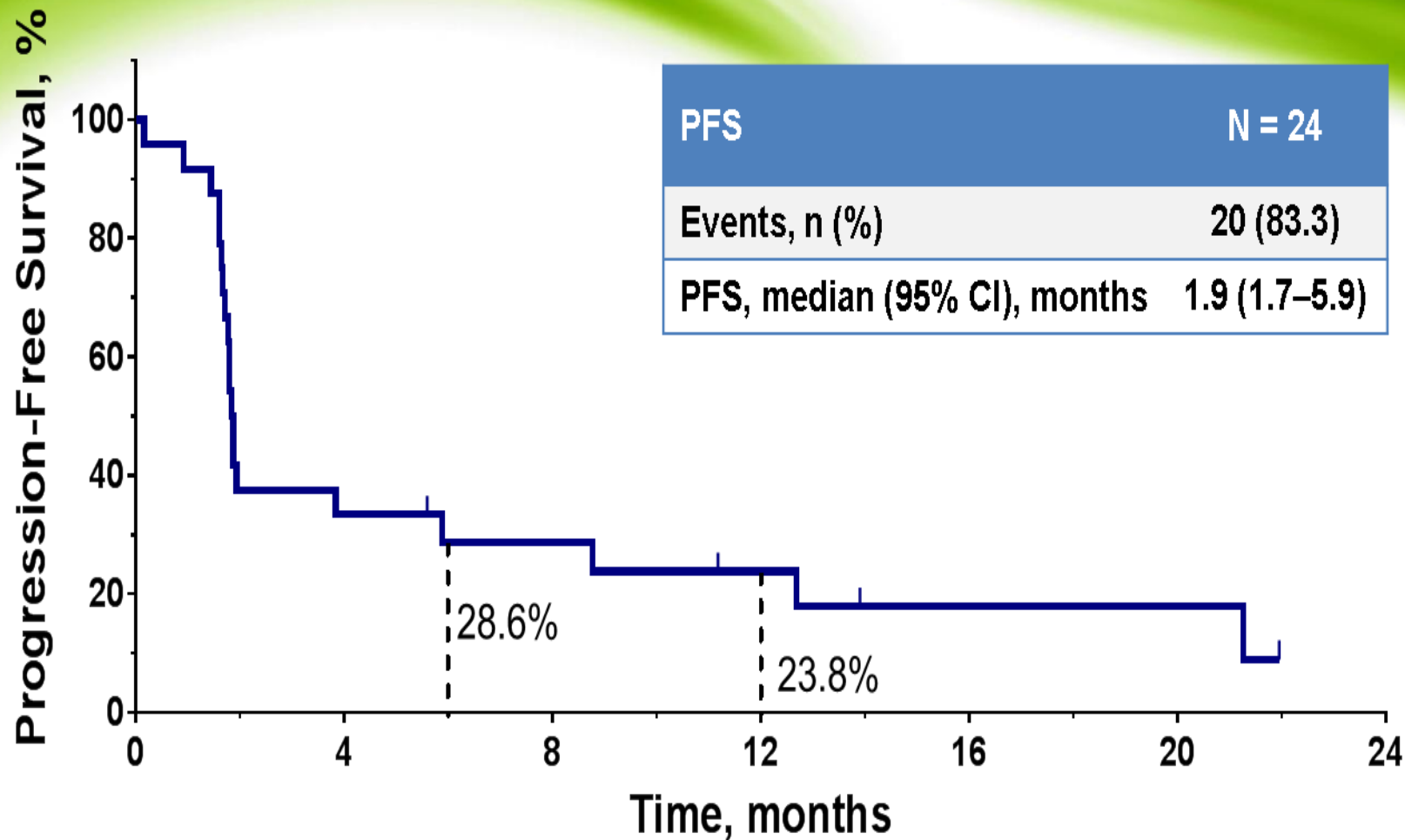
Изменение размера опухоли от исходного (REIST v1.1 по оценке исследователя)



Продолжение терапии и длительность ответа (REIST v1.1 по оценке исследователя)

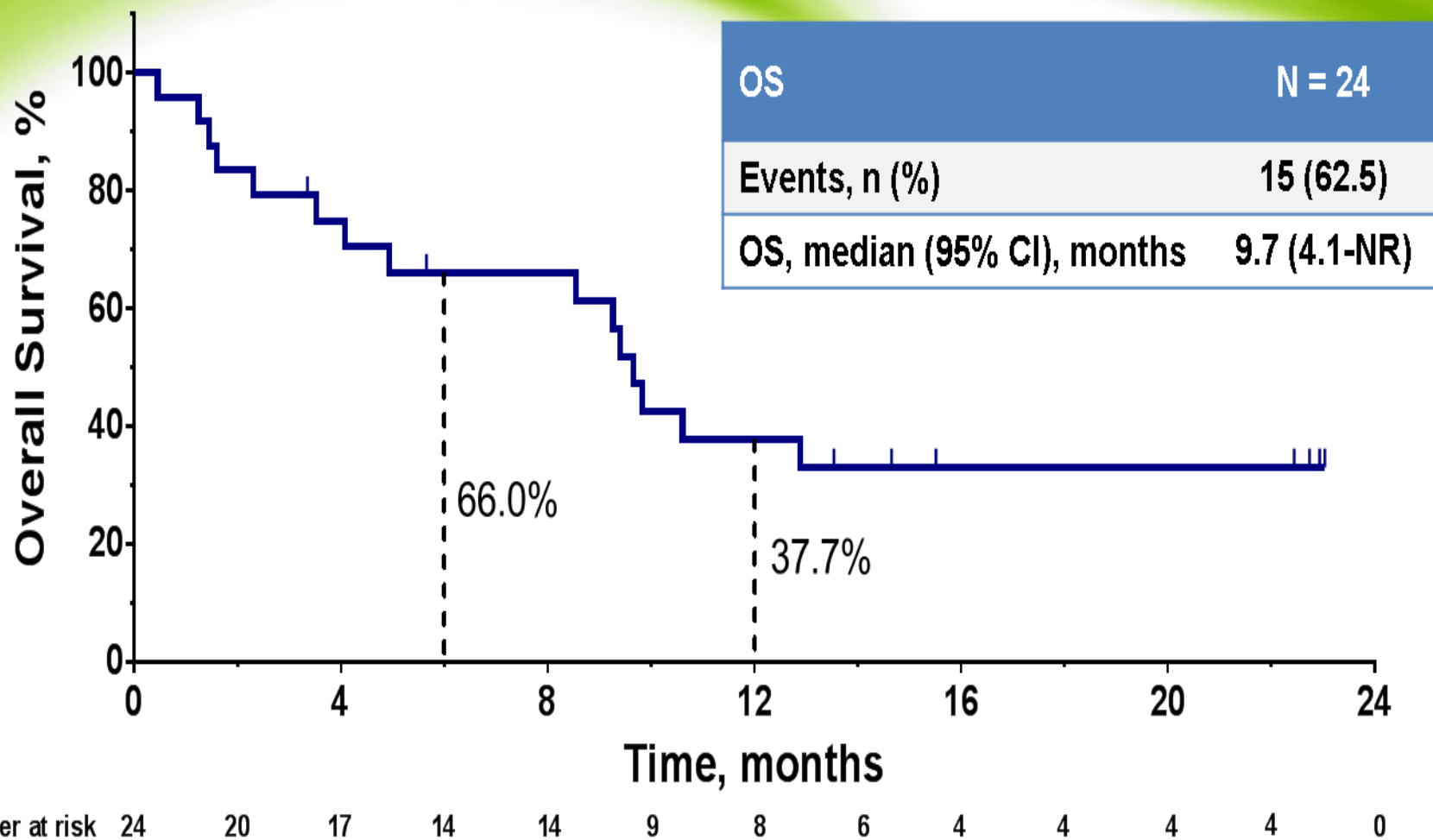


Выживаемость без прогрессирования (по оценке исследователя)



Number at risk 24 9 8 6 6 5 4 2 2 2 2 0

Общая выживаемость



Заключение и выводы

- Пембролизумаб продемонстрировал высокую эффективность у больных МРЛ, ранее получавших терапию, при PD-L1 позитивном фенотипе опухоли
 - 33,3% ORR (1 ПО, 7 ЧО) и 37,7% однолетняя общая выживаемость
 - Ответы были длительными, со средней продолжительностью 19,4 месяца
- Профиль безопасности соответствовал опыту применения пембролизумаба в предыдущих исследованиях
 - Профиль безопасности не зависел от длительности наблюдения
- Продолжающиеся исследования пембролизумаба у больных распространенным МРЛ
 - NCT02359019: исследование фазы 2 по поддерживающей терапии пембролизумабом после комбинированной химиотерапии
 - NCT02580994: исследование фазы 2 по сравнительной оценке комбинации этопозиды с цис/карбоплатином с или без пембролизумаба у больных распространенным МРЛ, ранее не получавших терапию

Исследование фазы II по оценке пембролизумаба в поддерживающей терапии у больных распространенным мелкоклеточным раком легкого

Shirish M. Gadgeel^{1†}, Jaclyn Ventimiglia¹, Gregory P. Kalemkerian²,
Mary J. Fidler³, Wei Chen¹, Ammar Sukari¹, Balazs Halmos⁴, Julie
Boerner¹, Antoinette Wozniak¹, Cathy Galasso¹, Nathan A. Pennell⁵

1. Karmanos Cancer Institute/Wayne State University, Detroit, MI; 2. University of Michigan, Ann Arbor, MI; 3. Rush University Medical Center, Chicago, IL; 4. Montefiore Einstein Center for Cancer Care, Bronx, NY; 5. Cleveland Clinic, Cleveland, OH.

† Currently at University of Michigan, Ann Arbor, MI

PRESENTED AT: **ASCO ANNUAL MEETING '17** | **#ASCO17**

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

Дизайн исследования

Критерии включения

- Распространенный МРЛ
- ПО, ЧО, СЗ после 4-6 курсов EP/EC¹
- Рестадирирование по КТ через 3 недели после пембро
- ECOG PS 0-1
- Мтс в г.м. без клиники

Дополнительные обследования

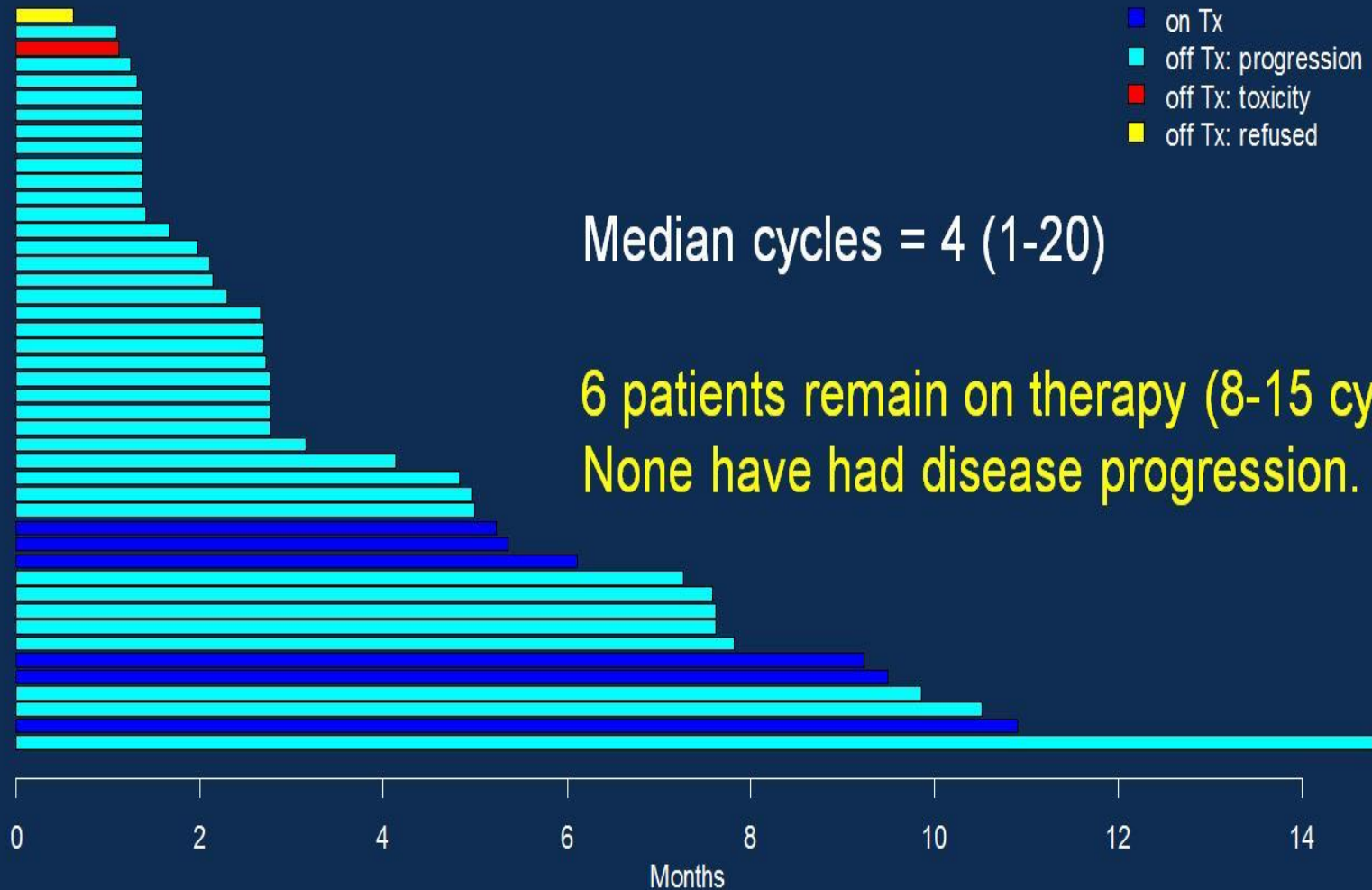
- PD-L1 (Daco 22C3)
- ЦОК в крови перед циклами 1, 2, 3

Лечение

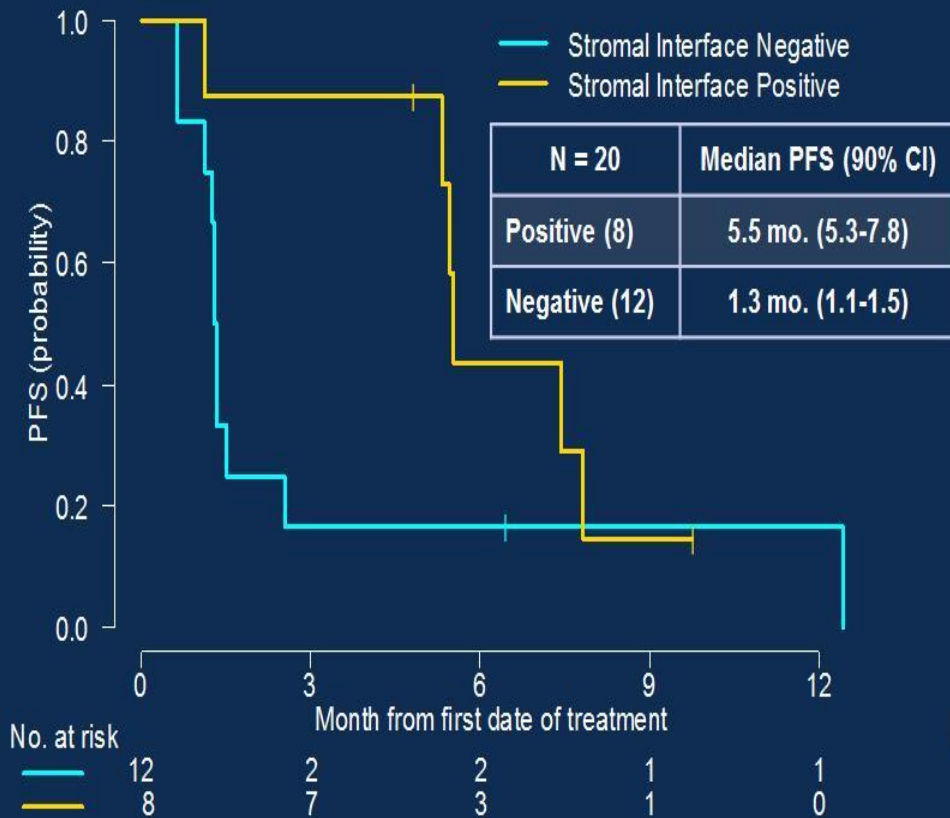
- Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 3 недели * 24 месяца или до прогрессирования
- Начало пембролизумаба ≤8 недель после ХТ
- Оценка очагов через каждые 2 цикла

1. EP – этопозид/цисплатин; EC – этопозид/карбоплатин

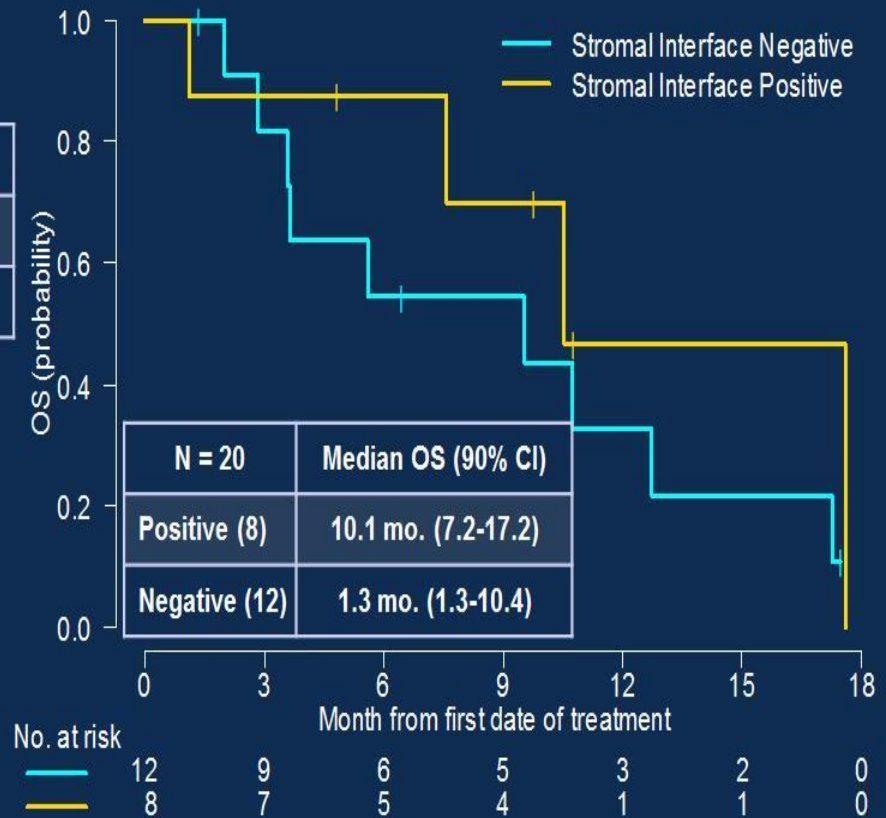
Duration of Therapy



PD-L1 Staining at Stromal Interface (N=20)



Progression Free Survival



Overall Survival

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Поддерживающая терапия пембролизумабом не приводила к увеличению ВБП
- У ряда больных был отмечен клинический эффект от терапии
 - RR 11,8%, 6-месячная ВБП 21%, ОВ 9,4 месяца
- Предварительный анализ показал, что у больных при PD-L1 \geq 1% на клетках стромы наблюдаются лучшие исходы заболевания; медиана ВБП=5,5 месяцев против 1,3 месяца, ОВ=10,1 месяц против 7,2 месяца. Менее 10% опухолей были PD-L1 позитивными
- Продолжающиеся исследования пембролизумаба позволят определить роль препарата в терапии больных МРЛ

- Спасибо за внимание