



ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
Научная лаборатория химиопрофилактики рака и онкофармакологии

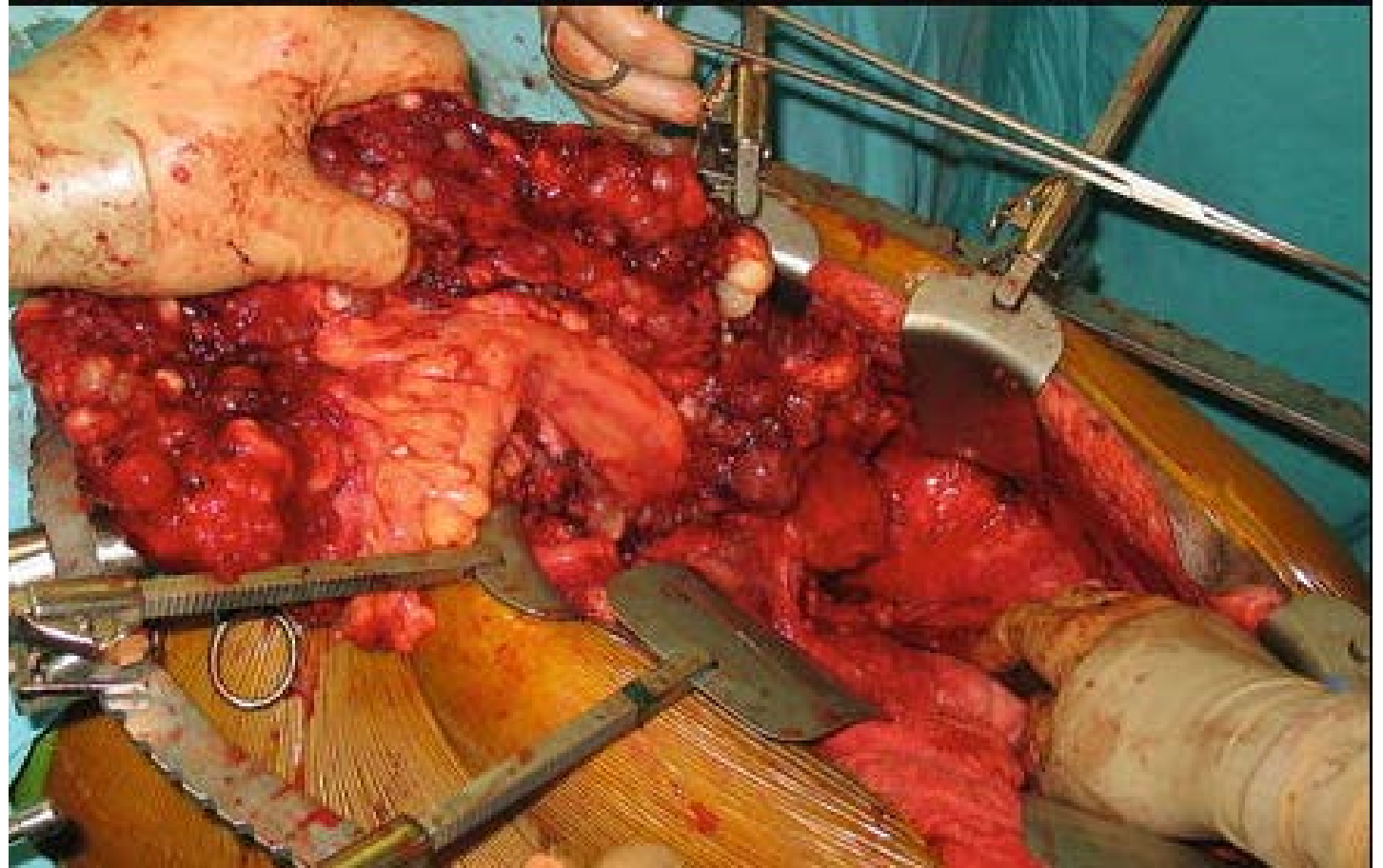
Доклинические испытания перфузионных технологий: дьявол в деталях

К вопросу о выборе конечных точек в экспериментальной

Муразов Ярослав Геннадьевич, н.с. научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России, член Российского общества онкоурологов, член Российского общества клинической онкологии, член Противоракового общества России

Перитонеальный канцероматоз – внутрибрюшинная диссеминация опухоли. Может быть как первичным заболеванием, так и результатом метастазирования опухолей ЖКТ или онкогинекологических ЗНО.

5-летняя ОВ
пациенток
с ЭРЯ и ПК
29%



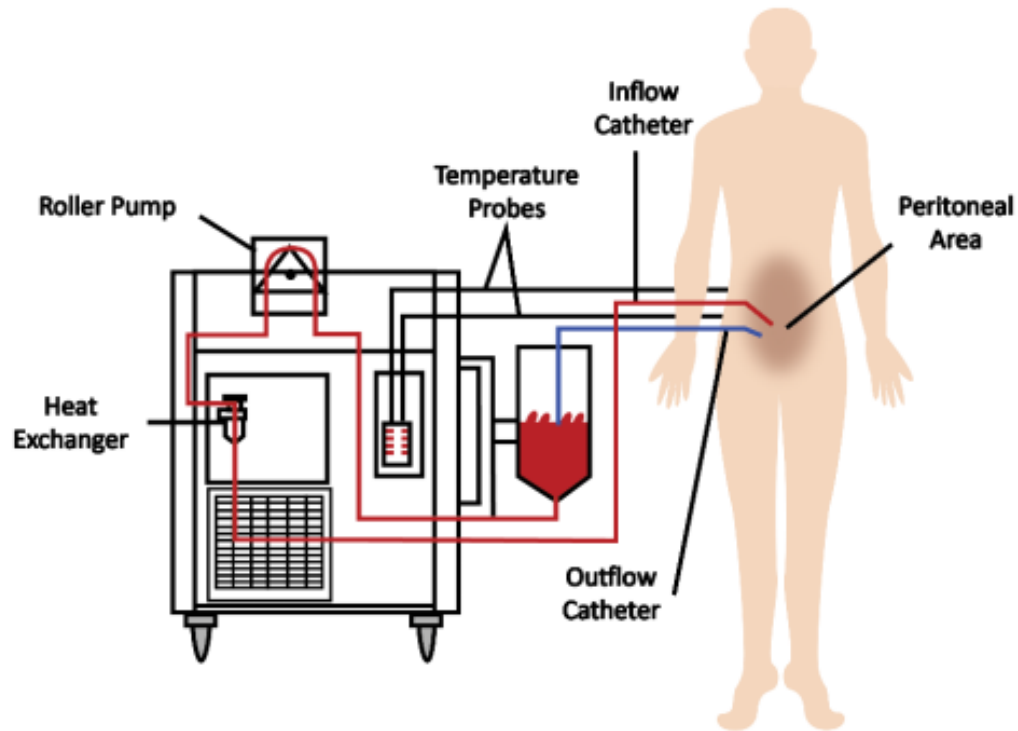
“It is what the surgeon does not see that kills the patient.”

• **Paul Sugarbaker**

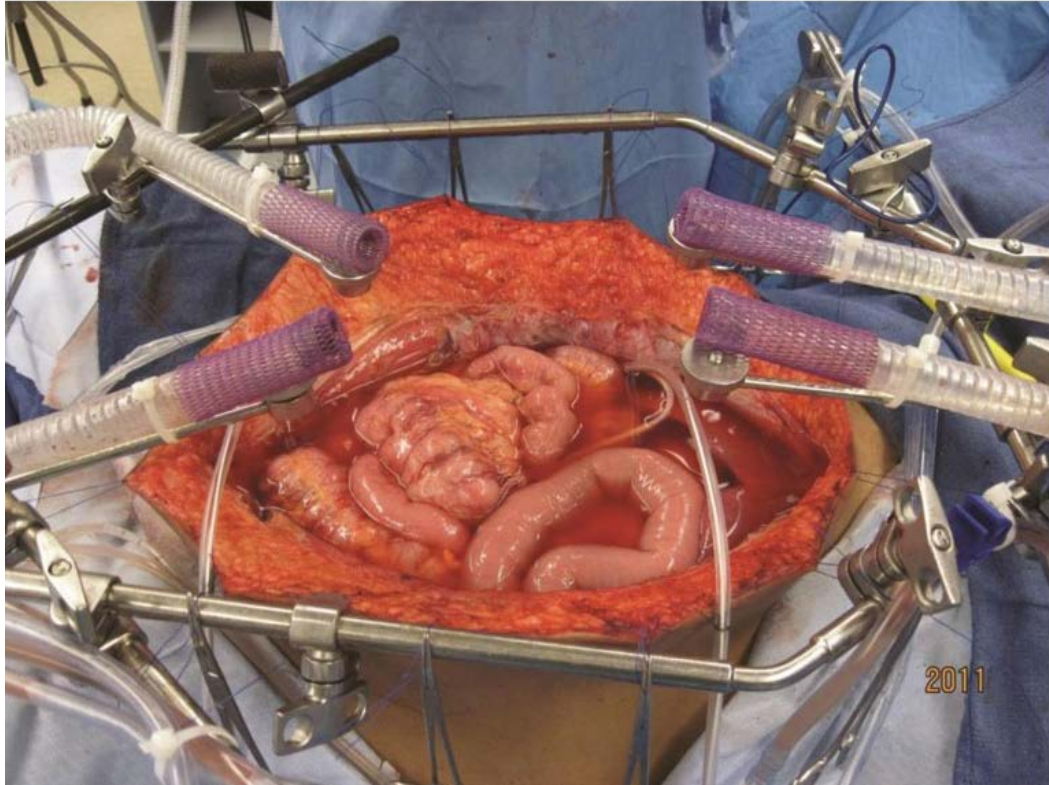
- Peritoneal metastases should not be equated with generalized disease.
- Involvement of the peritoneal surfaces **may occur in the absence of hematogeneous metastases** or it may represent the dominant clinical picture.
- Peritoneal metastases = **Locoregional disease**



The Sugarbaker Technique



Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (HIPEC) – метод локорегионарной химиотерапии в виде периоперационной перфузии нагретым (40,5-43°C) химиоперфузатом (раствор-носитель + цитостатик) брюшной полости



**Открытая методика
HIPEC («Колизей»)**

Закрытая методика HIPEC



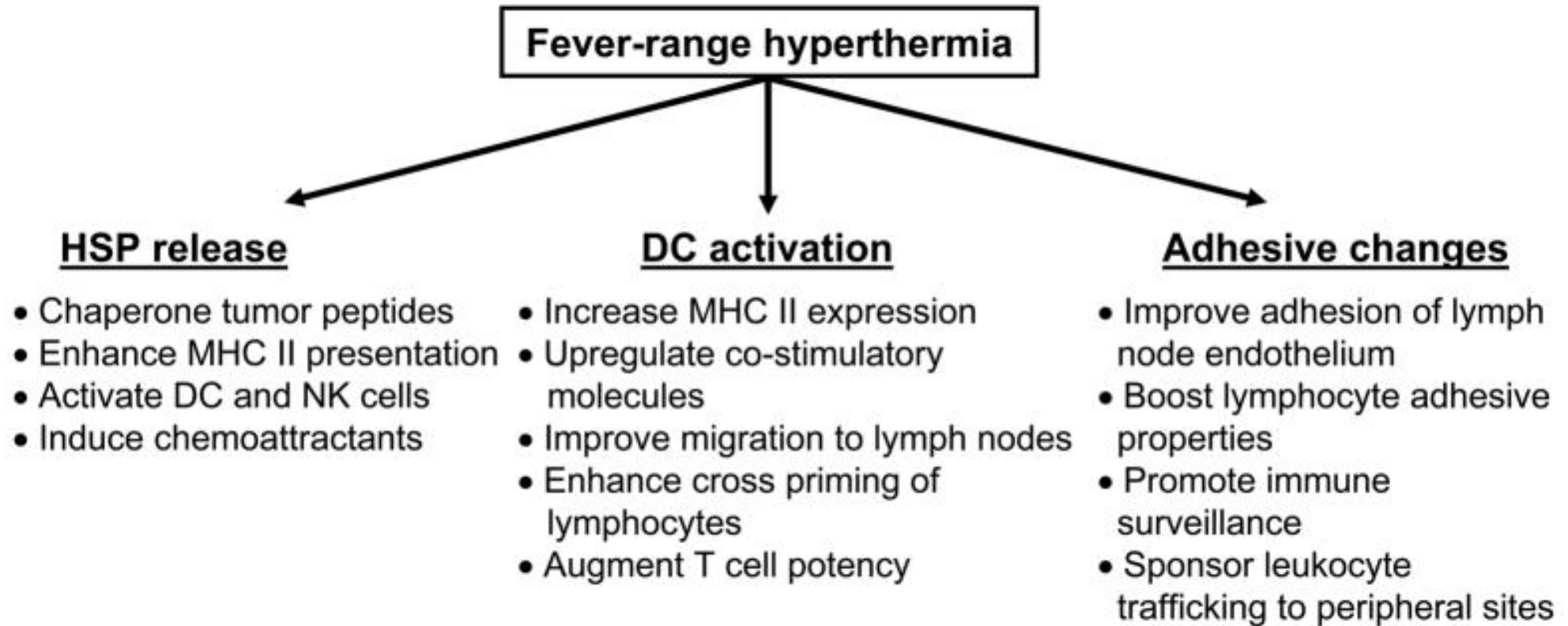


>44 °C - апоптоз в нормальных клетках

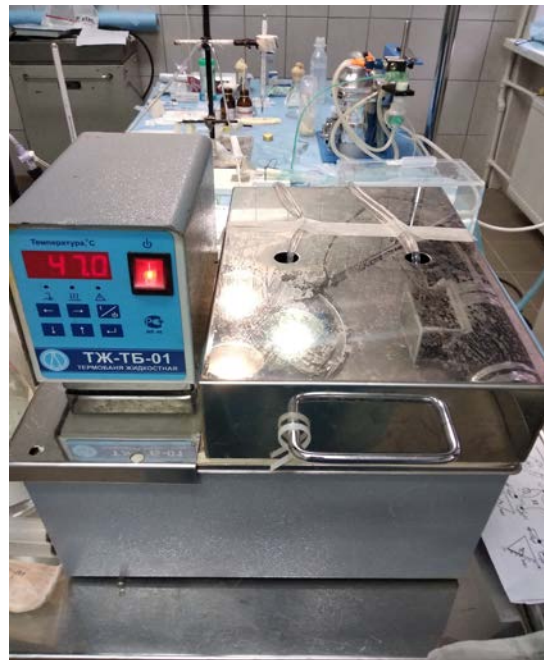
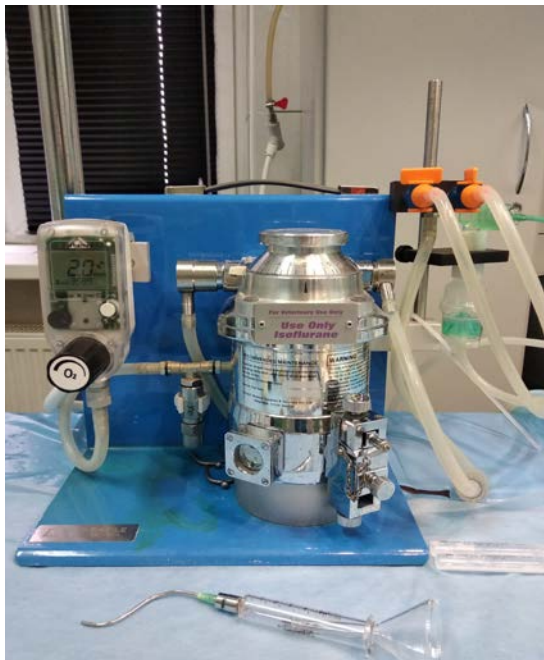
40-41°C – прямые цитотоксические и цитостатические эффекты гипертермии

39°C - 43°C – синергизм гипертермии и цитостатиков

Синергизм гипертермии и противоопухолевого ИММУННОГО ОТВЕТА



Аппаратурное оснащение для открытой ЭК



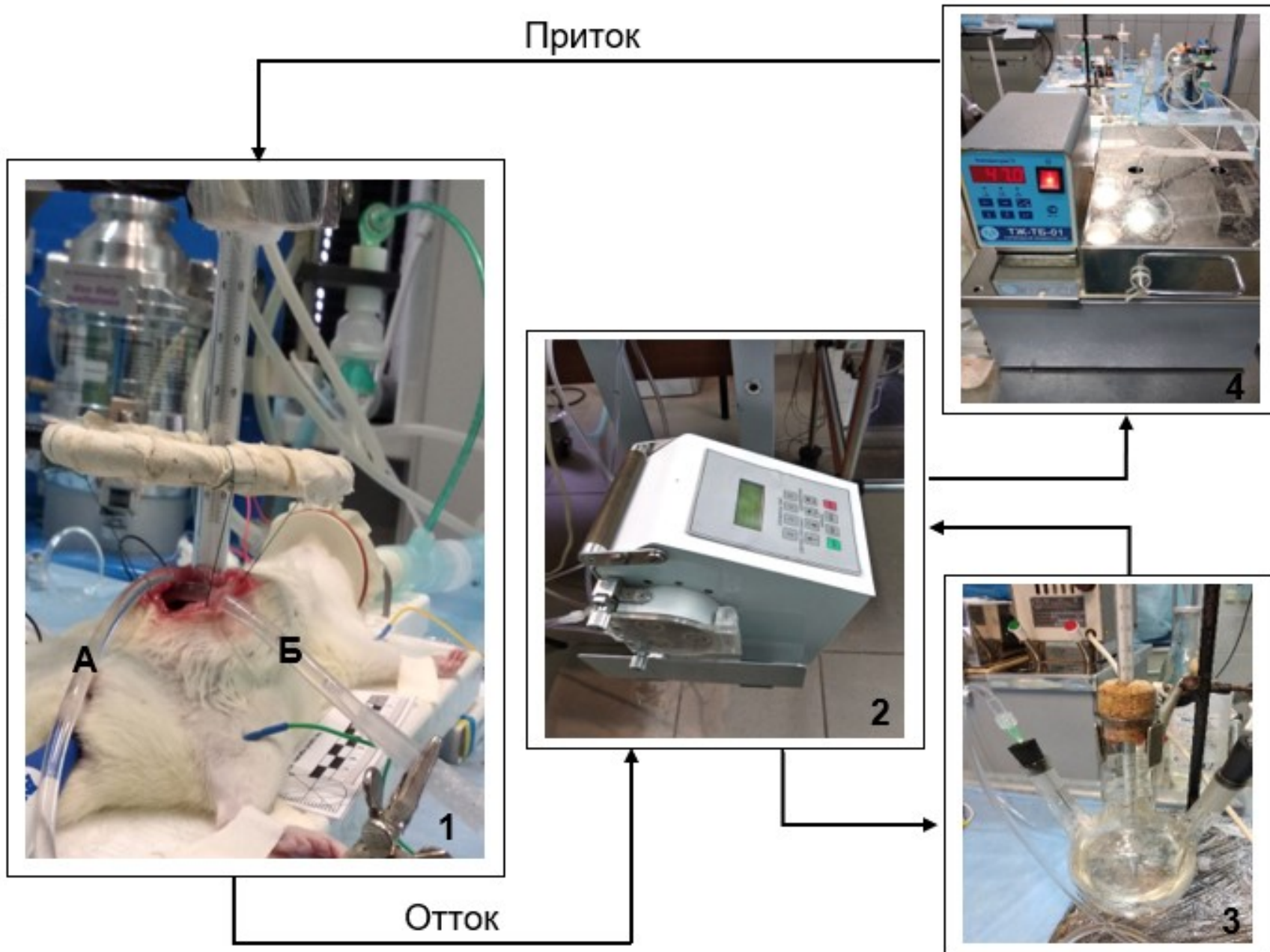
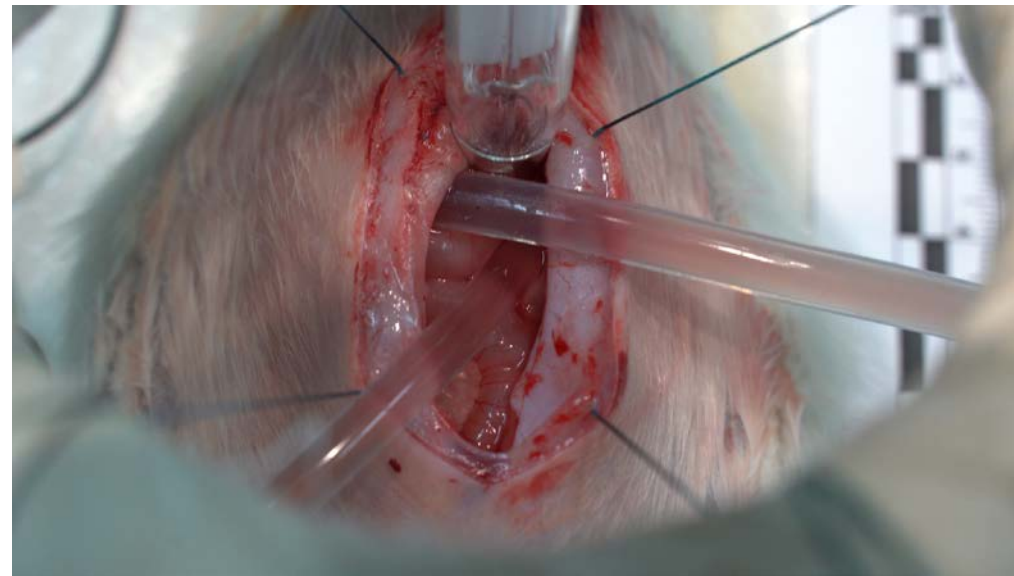


Схема перфузионного контура для открытой НИРЕС в эксперименте. 1 – положение животного во время процедуры (А – приносящая магистраль, Б – выносящая магистраль, диаметр 4 мм); 2 – роликовый перфузионный насос; 3 – резервуар-приемник для перфузата; 4 – термостатируемая водяная баня.

Вид после установки в/б термометра и маг

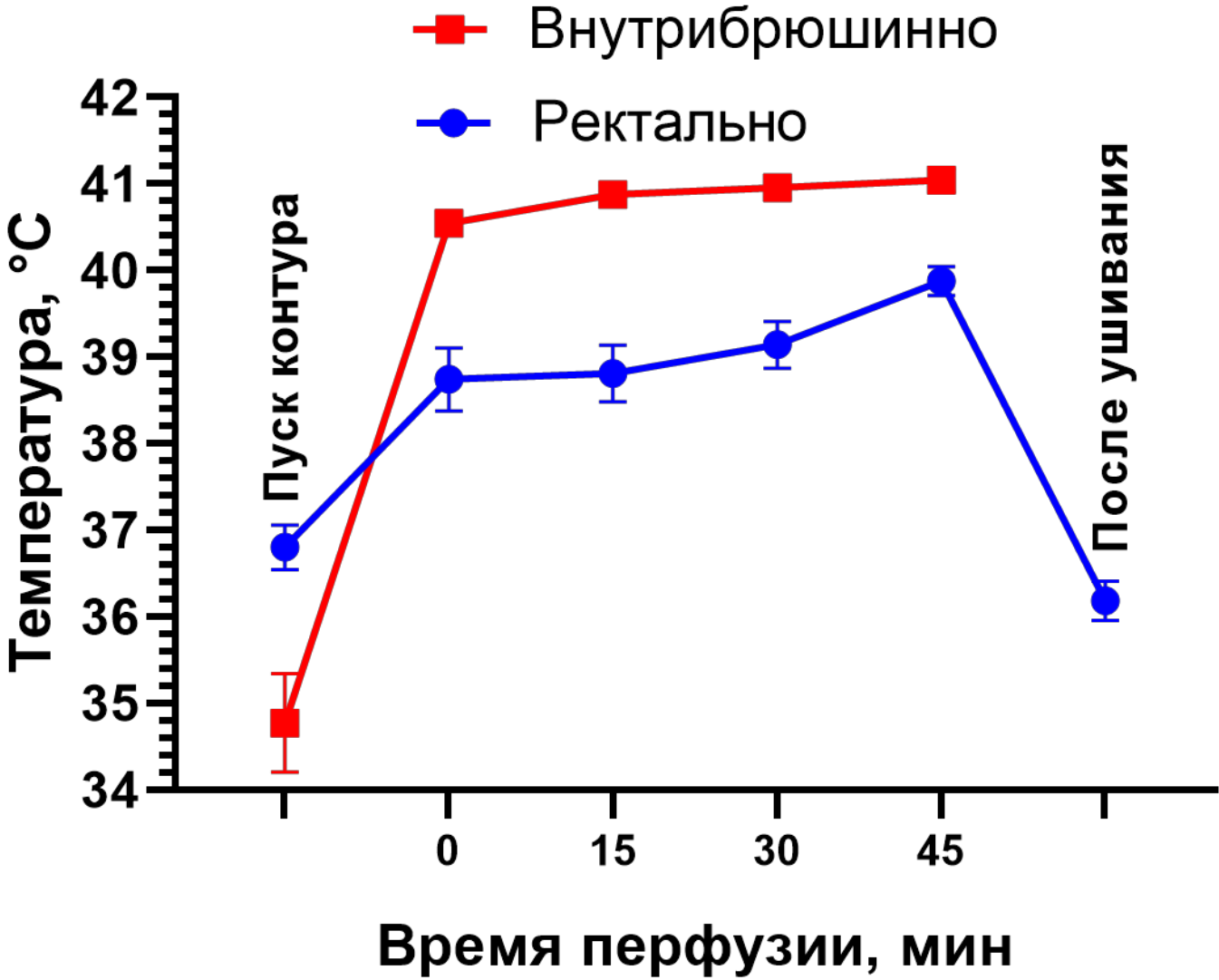


Во время процедуры
без нагревания крысы
отсутствует системной
гипертермии

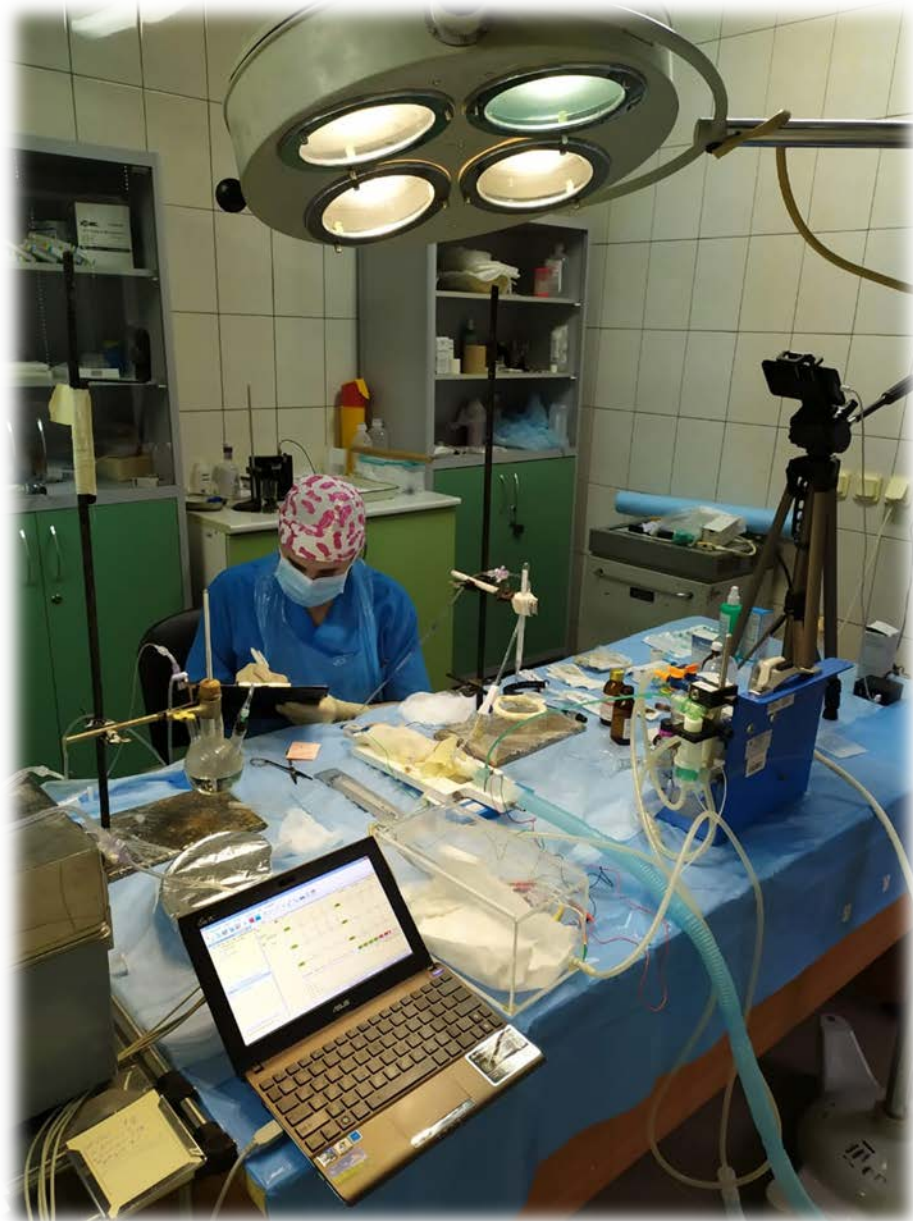
Параметры экспериментальной НІРЕР

Параметр	Значение
Растворитель (носитель)	физиологический раствор
Препарат(ы)	-
Время перфузии, мин	45
Объем перфузата, мл	210
Скорость потока, мл/мин	30
Температура водяной бани, °С	47
Среднее время анестезии, мин	115 (min-max: 100-142)

Динамика внутрибрюшинной и ректальной температуры во время процедуры НІРЕР



Контрольный лист НИР



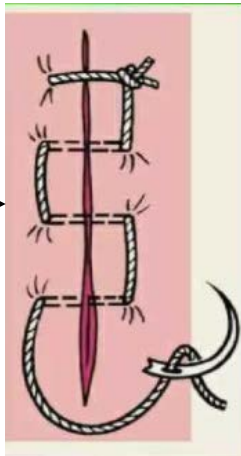
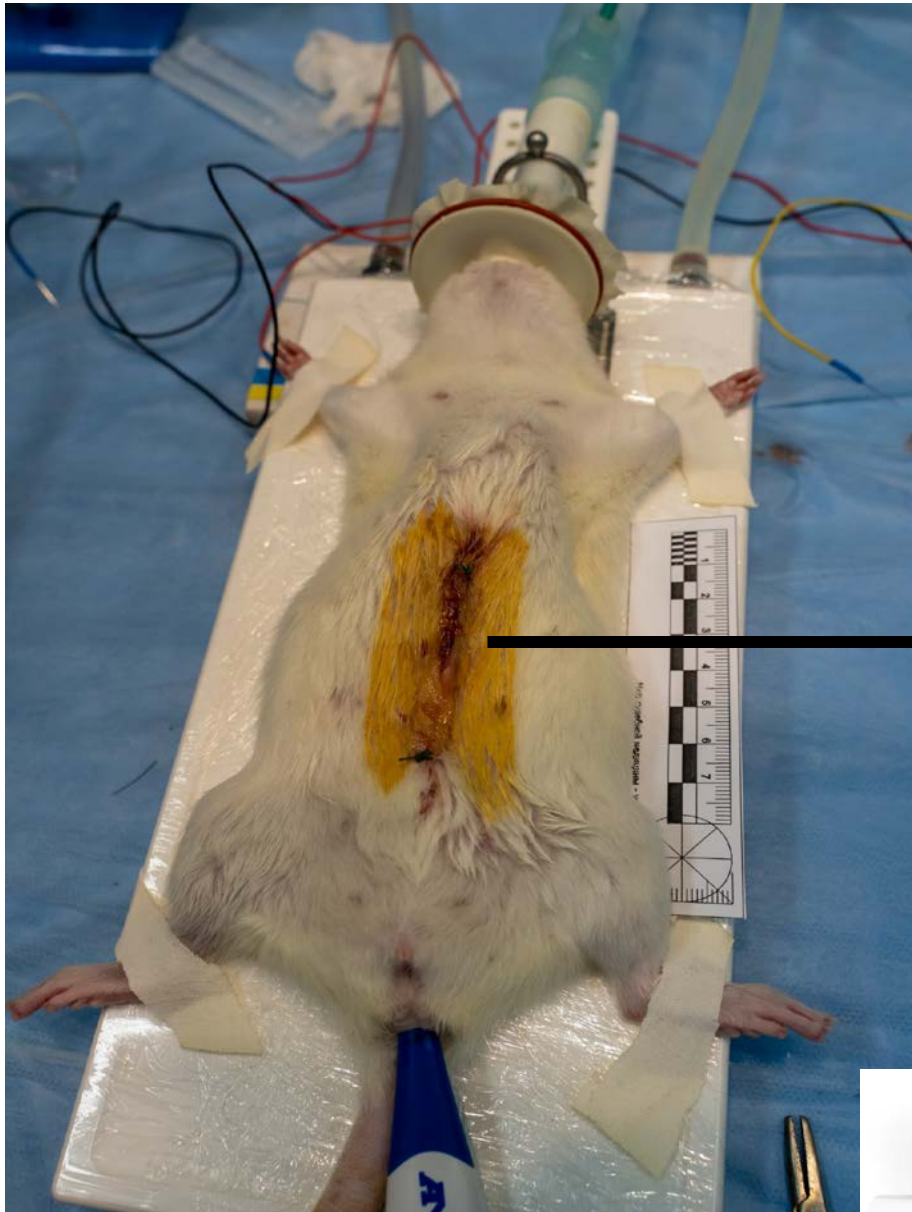
КОНТРОЛЬНЫЙ ЛИСТ ЗАПИСИ ПАРАМЕТРОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ (НИРЕС)

Дата заполнения: «...» 202_г

Заполнил (ФИО): _____

ПАРАМЕТР	ЗНАЧЕНИЕ							
ЖИВОТНОЕ								
Масса тела, г	До перфузии	После перфузии						
ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ								
Температура ректально, °С,	До лапаротомии	0	15	30	45	После ушивания		
Температура в брюшной полости, °С	установлены магистрали	5 мин	10 мин	0	15	30	45	
АД, мм рт.ст.	До лапаротомии	0	15	30	45	После ушивания		
Частота дыхания в минуту	До лапаротомии	0	15	30	45	После ушивания		
рН	установлены магистрали	0 (набрана температура)					45	
ПАРАМЕТРЫ ПЕРФУЗИОННОЙ СИСТЕМЫ							ЗАМЕТКИ	
Растворитель								
Препарат(ы)								
Время перфузии, мин								
Объем перфузата, мл								
Скорость потока, мл/мин								
Температура водяной бани, °С								
Время анестезии, мин								

Подпись /ФИО/ _____





**Регидратация (10 мл 0.9% NaCl
п/к) + нормотермия = снижение
летальности**



Мелоксикам 2 мг/кг п/к – дни 0-2 два раза в день

Цефепим 60 мг/кг в/м – после процедуры, далее раз в сутки до 5

Из 12 крыс, которым была проведена ГИПП с физиологическим раствором на этапе отработки методики, пред- и постоперационного контроля осложнений:

- Выжило более 45 дней – 7 крыс;
- Пало во время ГИПП из-за перегрева – 2 крысы;
- Пало в поздний послеоперационный период из-за инфекционных осложнений (32 день) – 1 крыса;
- Пало из-за расхождения швов и эвисцерации кишечника – 2 крысы.

Isolated effects of regional hyperthermic perfusion on the development of peritoneal metastasis and overall survival in rats with transplanted high-grade ovarian carcinoma

Iaroslav Gennadevich Murazov¹, Anna Sergeevna Artemyeva², Anna Olegovna Niuganen², Konstantin Yurjevich Senchik³

¹Scientific Laboratory of Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology, FSBI «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

²Department of Pathology, FSBI «N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

³Department of Soft Tissue and Bone Tumors, FSBI «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

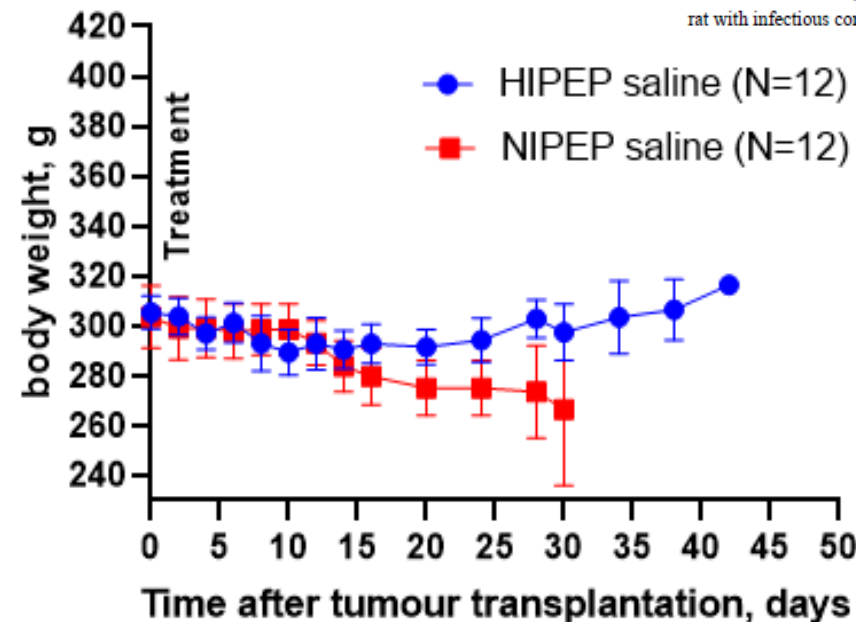
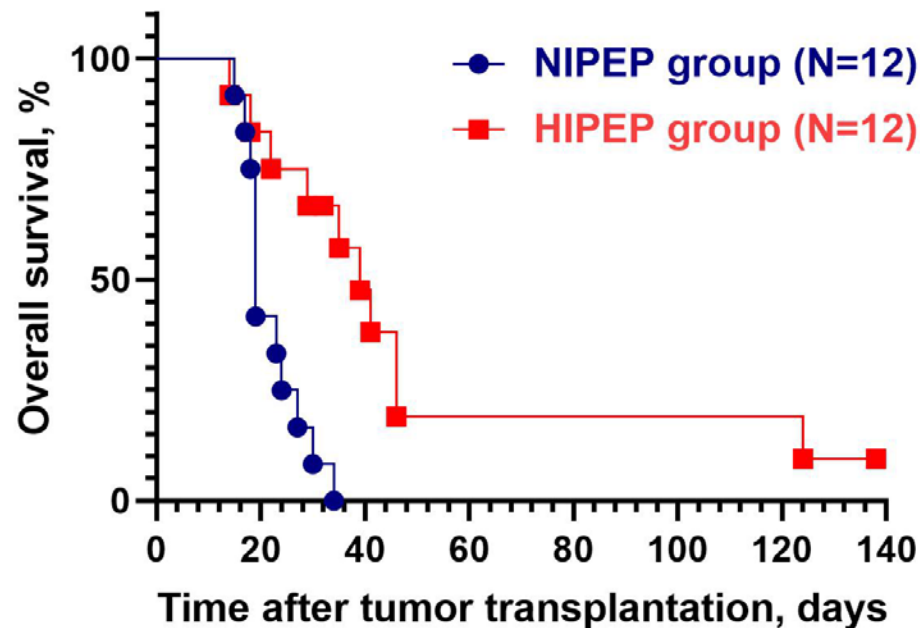
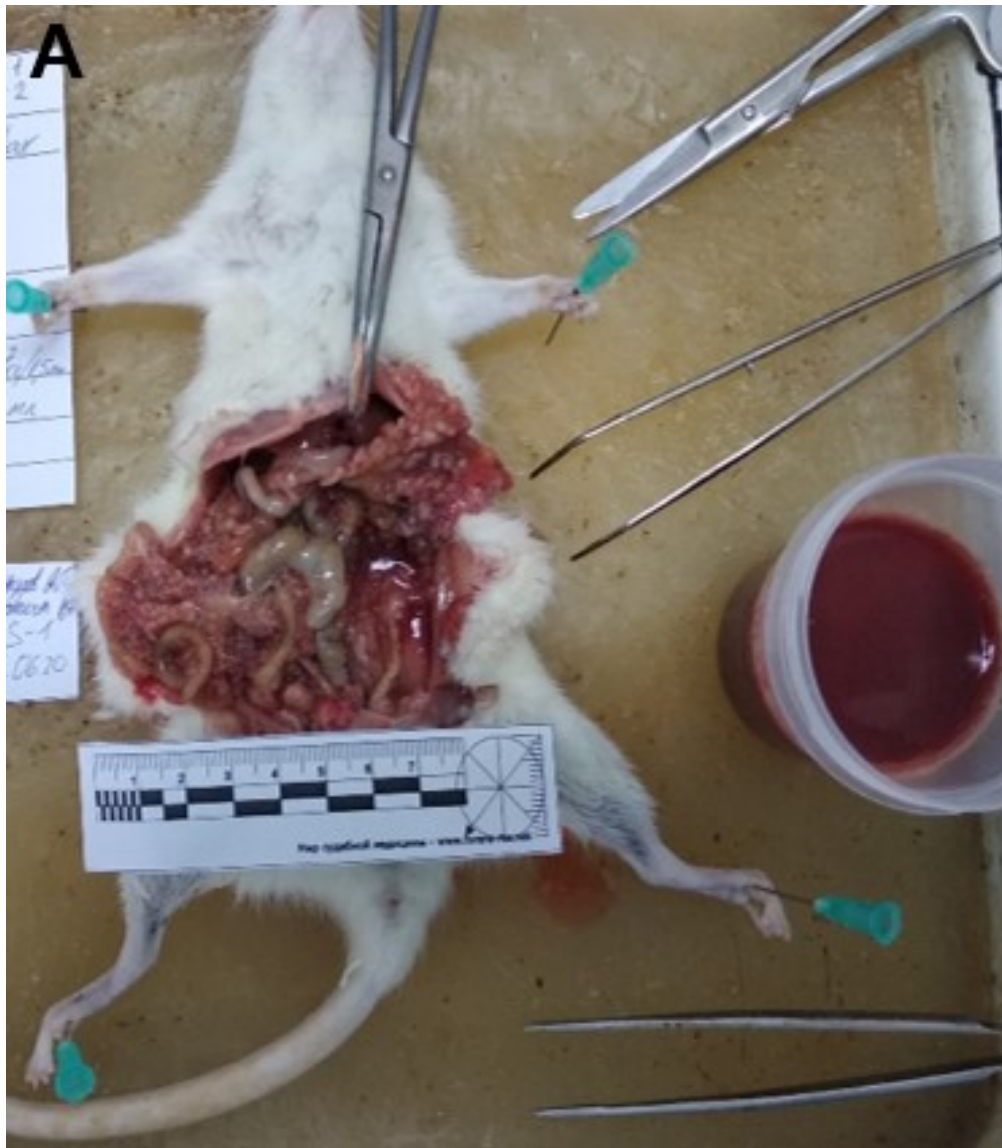


Table 1. Influence of HIPEP with normal saline on the spread of transplanted ovarian carcinoma and the ascites weight on autopsy.

Tumor score per site ^a	NIPEP group (N=12)	HIPEP group (N=12) ^b	P value
Greater omentum	3 (3-3)	1 (0-3)	
Space between the liver and the diaphragm	3 (0-3)	0 (0-3)	
Liver hilum	3 (0-3)	0 (0-3)	
Mesentery	3 (0-3)	0 (0-3)	
Diaphragm	0 (0-3)	0 (0-3)	
Ovaries	1 (0-3)	0 (0-2)	
Parietal peritoneum	0 (0-2)	0 (0-3)	
Uterine horns and body with perigonadal fat pads	2,5 (0-3)	0 (0-3)	
Total PCI ^c	14 (2)	5 (2)	Mann-Whitney test, P=0.0155
Ascites weight, g ^b	67.4 (31.5-100.5)	24.6 (11.1-80.1)	Mann-Whitney test, P=0.1206
Grade of ascites haemorrhagia ^b	2 (2-2)	3 (2-3)	Mann-Whitney test, P=0.0379
Intrathoracic tumor spread with malignant pleural effusion, n	0	3	Fisher's exact test, P=0.0932

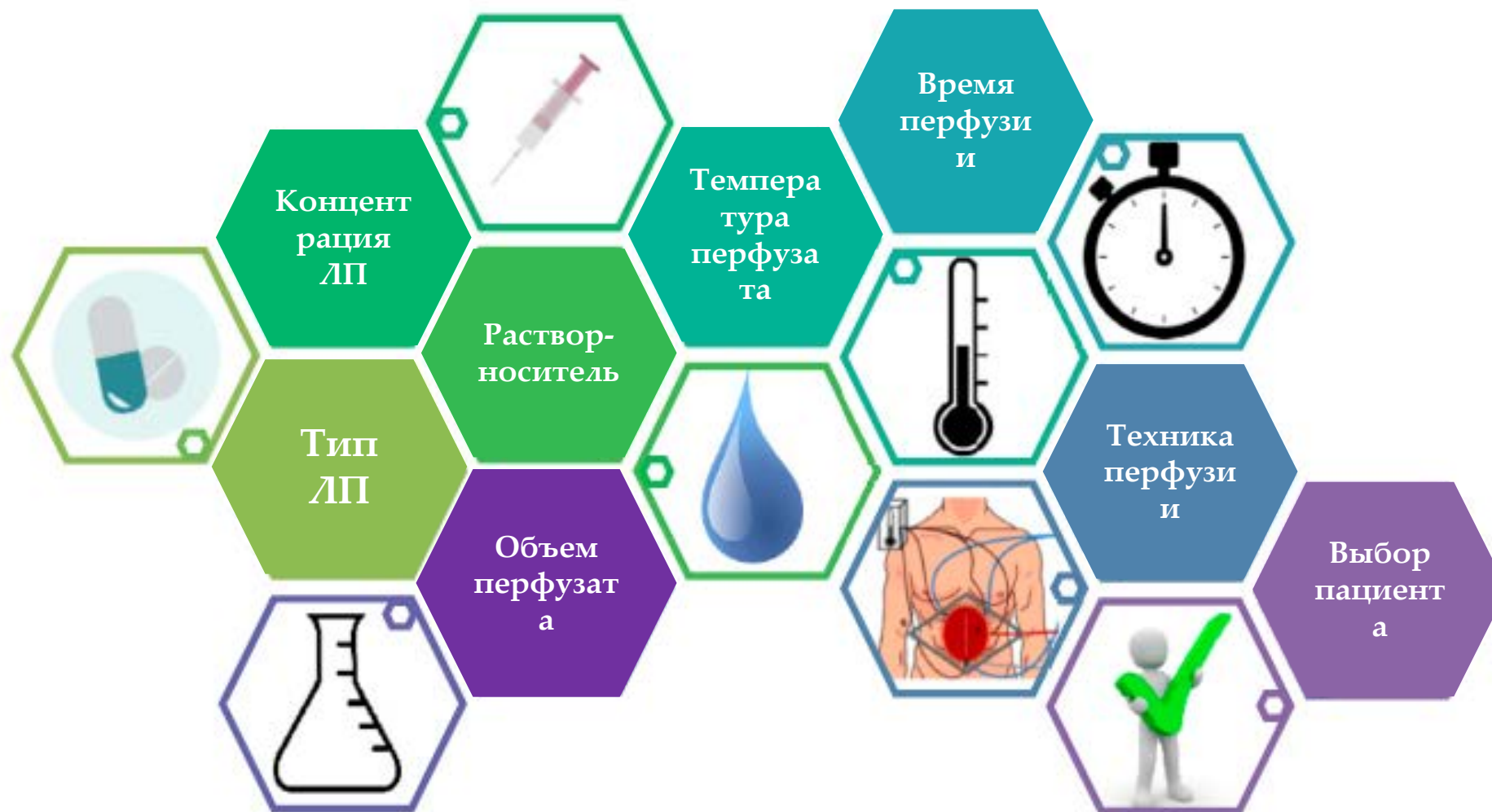
^a Values are median (Q1-Q3) and ^c mean (SEM). ^b 3 animals with malignant pleural effusion and 1 rat with infectious complications were excluded from PCI calculation.



А – ПК и геморрагический асцит;

Б – брыжейка кишечника, тело и рога матки, парагонадная клетчатка, большой сальник и диафрагма, пораженные опухолью.

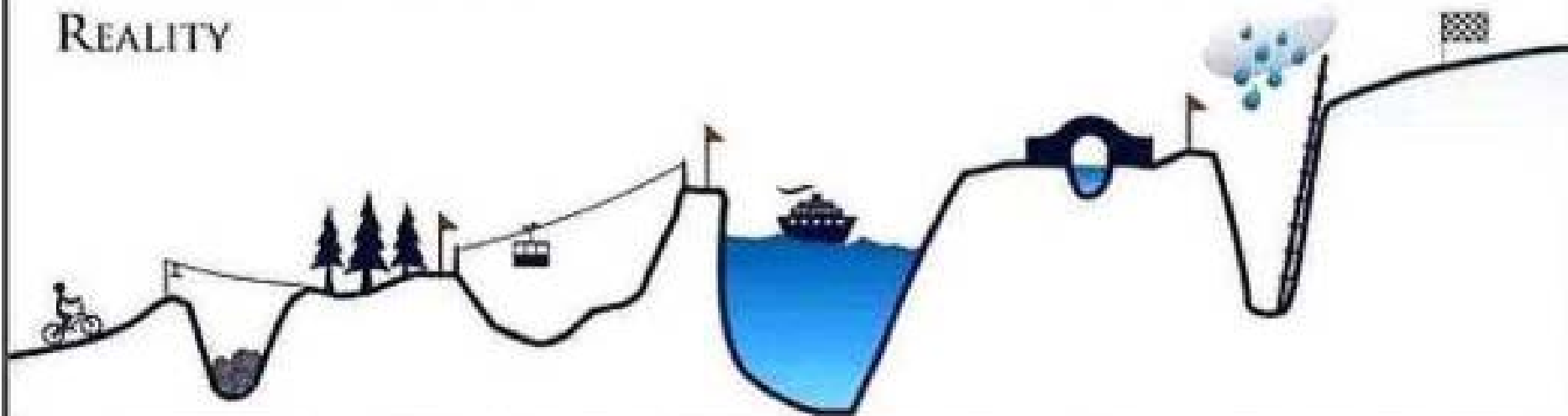
Основные параметры НІРЕС



YOUR PLAN



REALITY

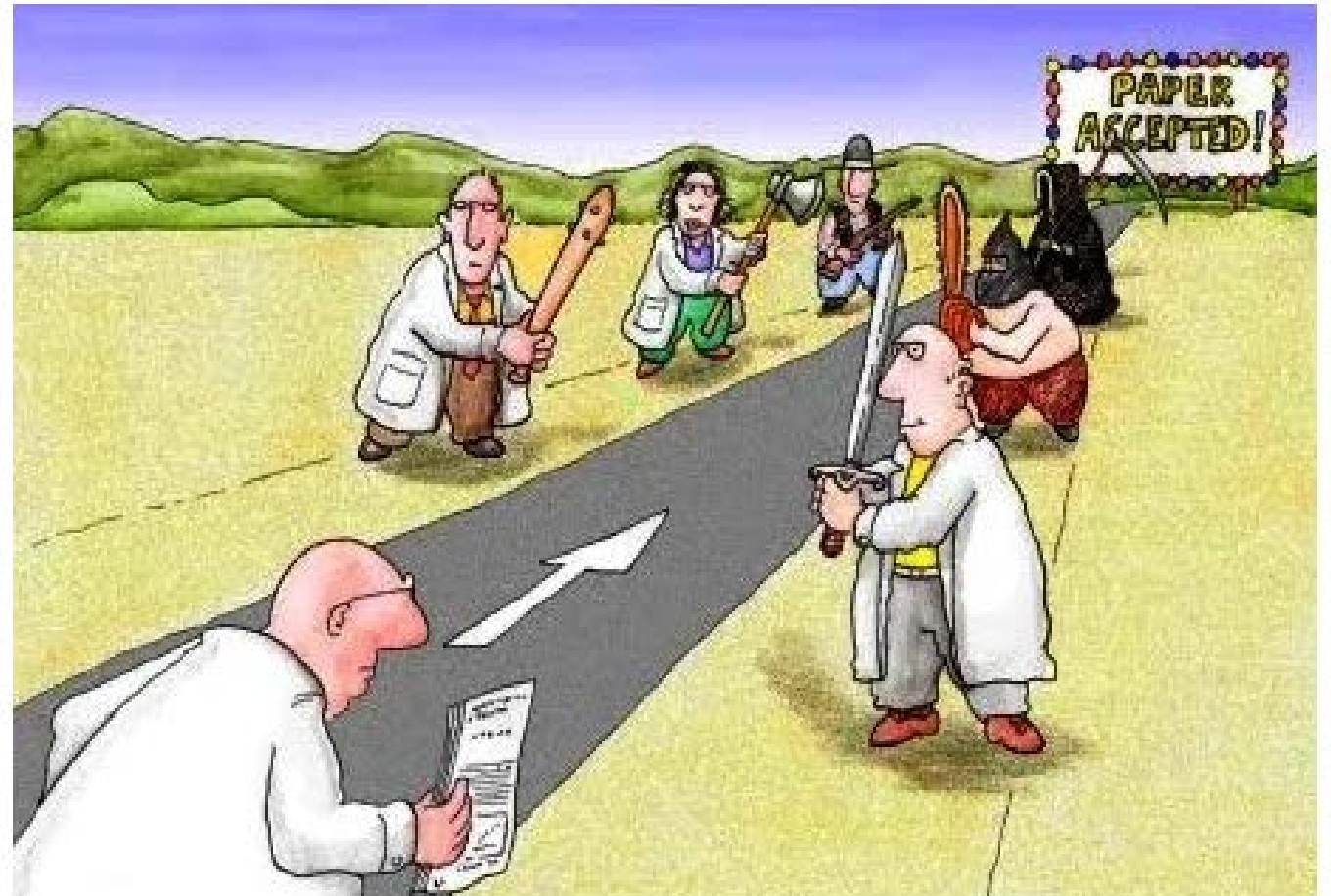


К вопросу о выборе конечных точек в экспериментальной онкологии

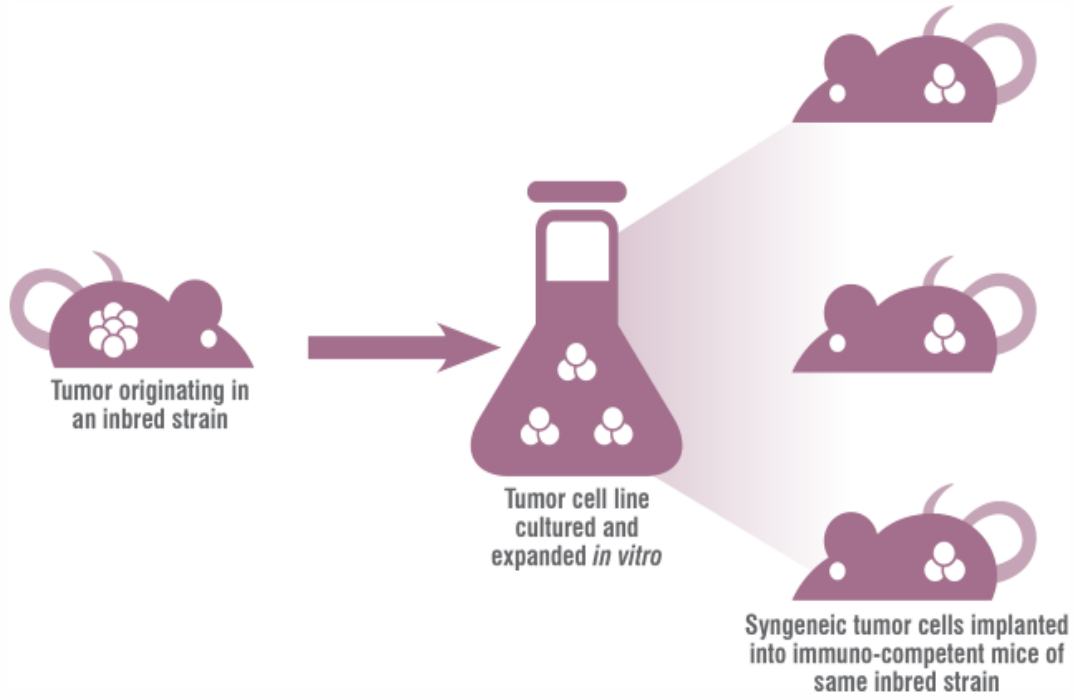


“We thought you’d like to meet Reggie.
He’s the rat who we experimented on
to find a cure for you.”

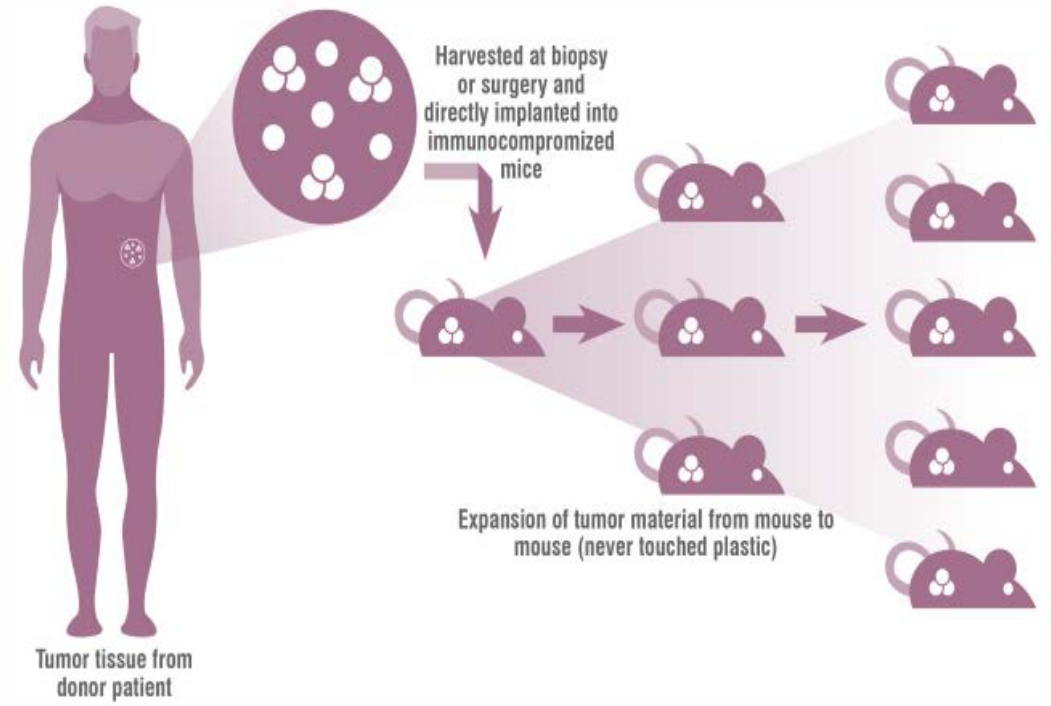
Reviewer: «*Animal ethic rules are decided by each country and each center but **in my country no animal death by a carcinomatosis is accepted.** We decided of point of limitation, as **animal weight loss, or animal prostration or others and animal are killed at the point.** The fact that here, animal died by the disease progression and-or, of occlusion or hemorrhage is of concern. Final decision will be done by the editor»*



SYNGENEIC MOUSE MODELS



PATIENT DERIVED XENOGRRAFT (PDX) MODELS



Overall likelihood of approval by disease area

Clinical Development Success Rates and Contributing Factors 2011–2020

Likelihood of Approval from Phase I

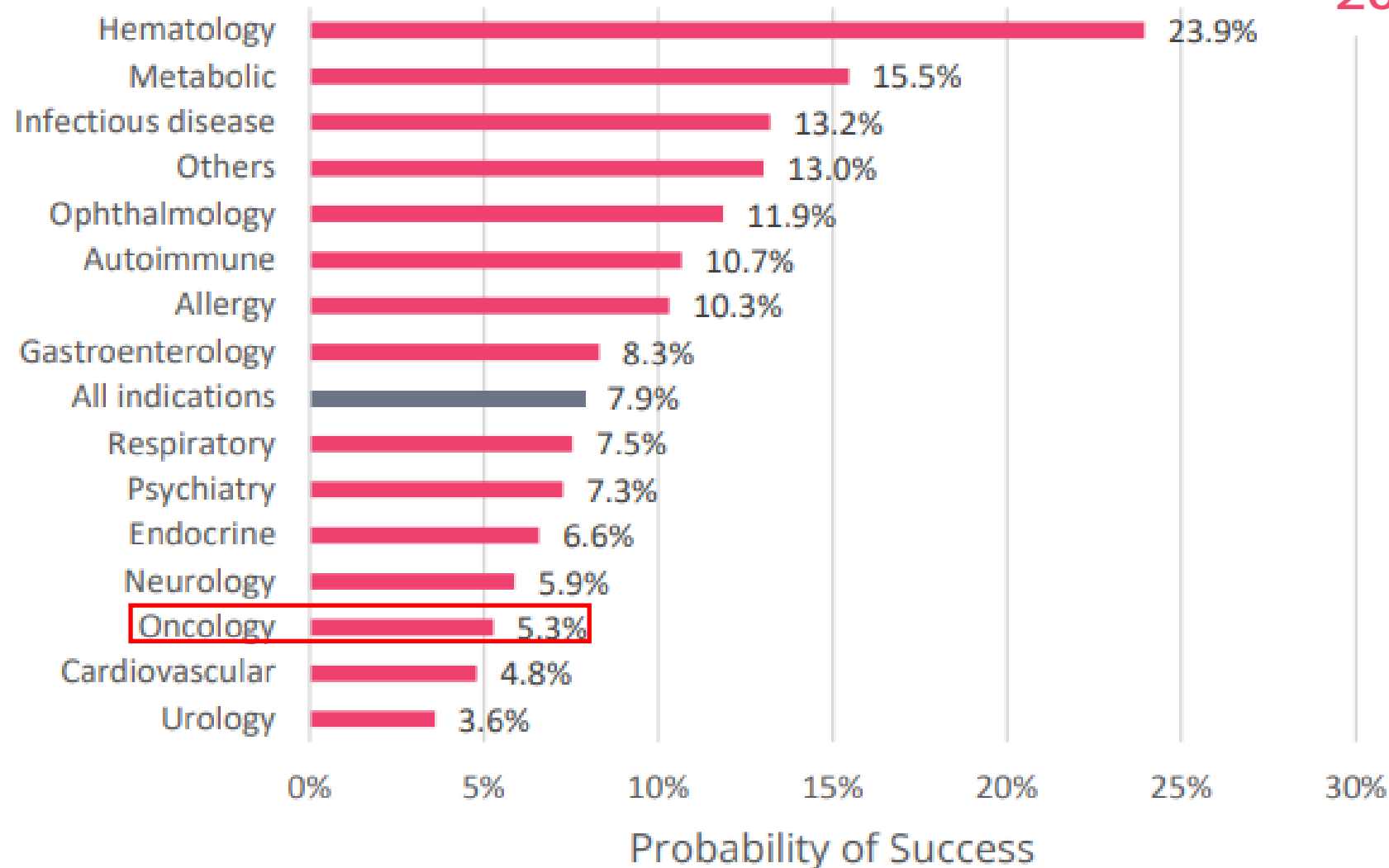
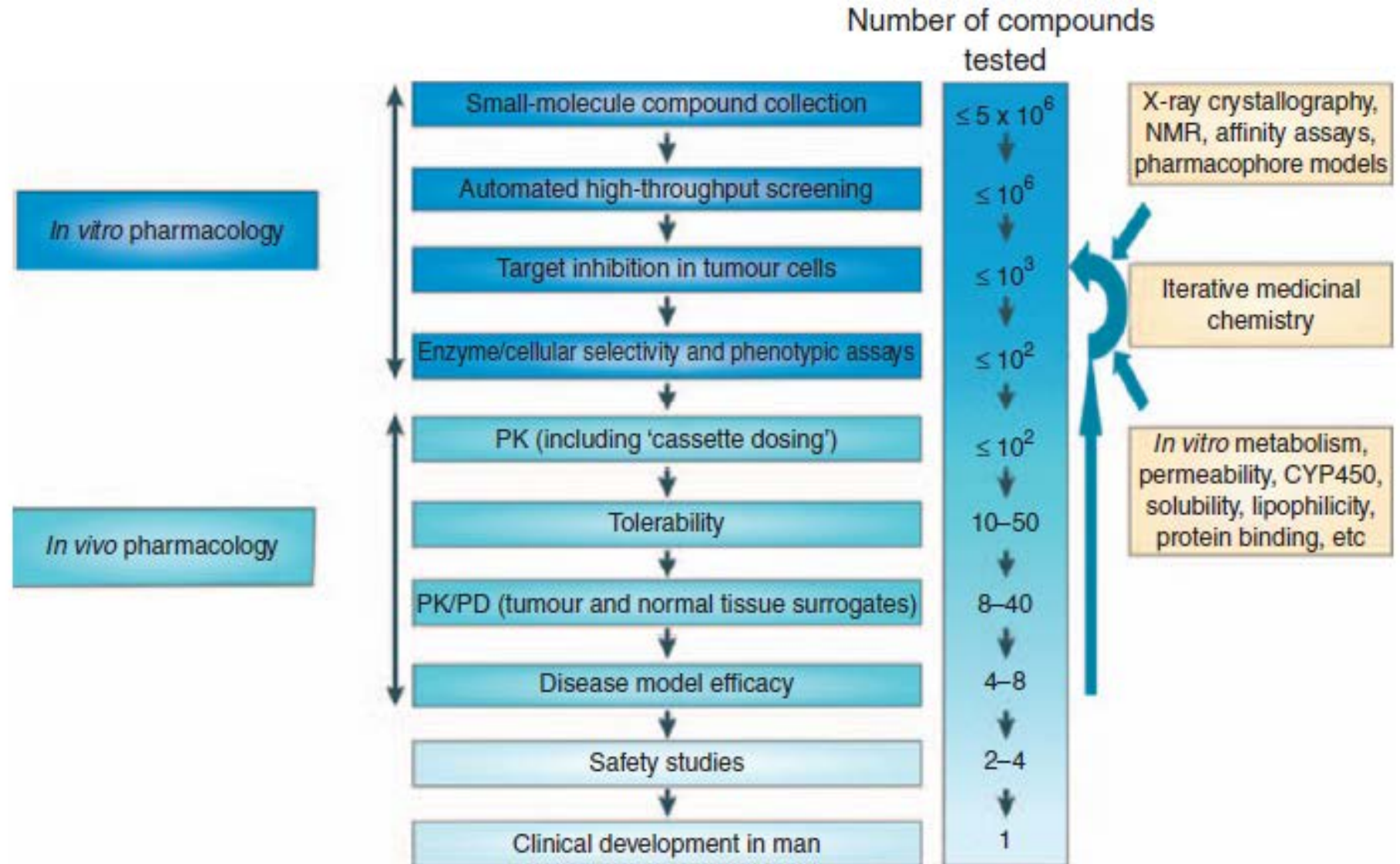


Figure 5a: Chart of LOA from Phase I, displayed highest to lowest by disease area. Source: Biomedtracker® and Pharmapremia®, 2020

Guidelines for the welfare and use of animals in cancer research

P Workman et al





Preclinical Success to Clinical Failure: Do We Have a Model Problem or an Endpoint Problem?

by Covance by Labcorp updated on Sunday, March 29, 2020

Antitumor Efficacy Testing in Rodents

Melinda G. Hollingshead

**Подходящий вид
грызунов**

**Выбор подходящей
модели опухоли**

**Дизайн эксперимента
(«опыты и контроли»)**

**Доклиническая оценка
противоопухолевой активности**

**Протокол лечения
(экспозиция)**

Конечные точки

**Статистический
анализ**

Разнообразие конечных точек в клинических протоколах противоопухолевых средств

Endpoint	Definition	Application	Study Design	Benefits	Disadvantages
Overall Survival	Time from randomization to death from any cause	Short term patient survival No further treatments available	Randomized Blinding is not essential	Assessed continuously and exact time of event is recordable	Can require longer and larger clinical studied
Progression Free Survival	The time from randomization to the first documentation of disease progression or death	Tumors with high unmet medical need Not useful when underlying disease makes it difficult to determine the cancer progression	Randomized blinded studies	Progress is documented prior to any subsequent treatments Smaller shorter studies	Precise timing of disease progression is not exact Subject to investigator bias
Disease Free Survival	Time from randomization to first documentation of relapse or death	Useful when low toxicity is goal after a patient is consider "treated" following surgical removal of a tumor	Randomized Blinding is preferred	Progress is documented prior to any subsequent treatments Smaller shorter studied	Precise timing of disease progression is not exact
Objective Response Rate	The proportion of subjects confirmed complete or partial response	Disease state that resists treatment and requires more than the normal course of treatment Advanced Estrogen receptor positive breast cancer, Glioblastoma	Blinding is preferred Single arm or randomized studies	Single arm studies can be concluded Smaller shorter studies	Not a precise measurement of drug activity Subject to investigator bias Only subset of patients with measurable disease
Durable Complete Response	Durable complete regression of progressing disease	Useful when no alternative treatments are available	Blinding is preferred Single arm or randomized studies	Smaller shorter studies Established surrogate for longer survival	Subject to investigator bias Only benefits small subset of patients
Patient Reported Outcomes	Definition of endpoint depends upon patient population and stage of disease	Used for some malignancies when no alternative therapy is available	Randomized and blinded	Can enhance Objective Response Rate finding Smaller shorter studies	Precise definition of meaningful change in symptoms is difficult

**Золотой стандарт
+ качество жизни**

**Суррогатные конечные
точки**

+ биомаркеры (ПСА)

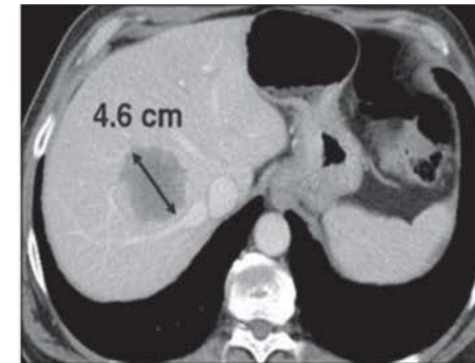
Table 1: Summary of Oncology Clinical Trial Endpoints

Response evaluation criteria in solid tumors v. 1.1

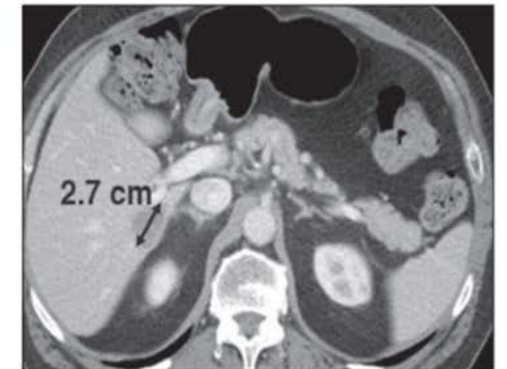
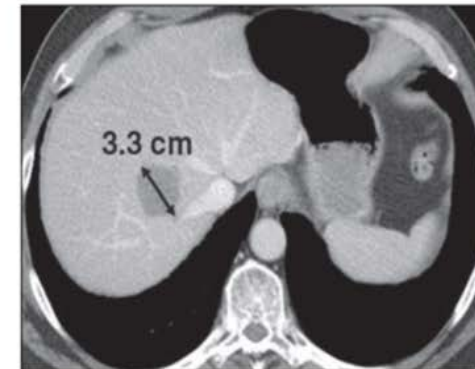
Критерии оценки ответа солидных опухолей версия 1.1

RECIST 1.1		Response
CR	Disappearance of all lesions and pathologic lymph nodes	
PR	≥ 30% decrease SLD no new lesions no progression of non-target lesions	
SD	no PR - no PD	
PD	≥ 20% increase SLD* compared to smallest SLD in study or progression of non-target lesions or new lesions	

$$\frac{(4.6 + 5.4) - (3.3 + 2.7)}{4.6 + 5.4} \cdot 100 = 40\% = PR$$



КТ до начала лечения



КТ после начала лечения (follow-up)

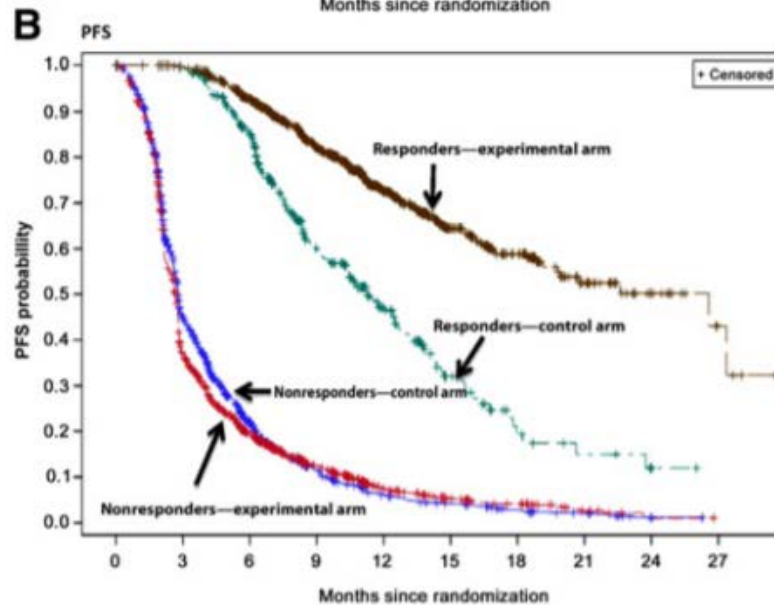
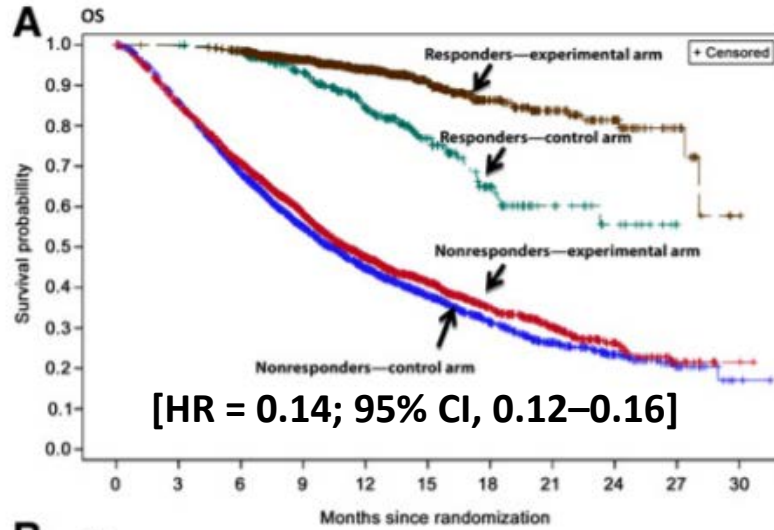
Overall response rate, ORR = CR + PR

Progression-free survival, PFS – the time from treatment initiation until disease progression or worsening



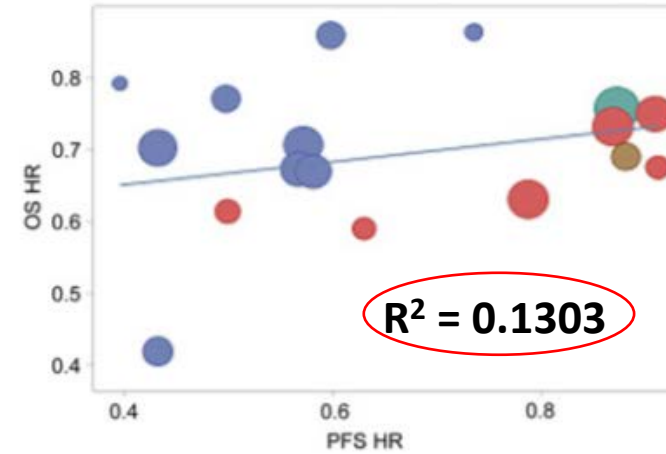
Evaluation of Overall Response Rate and Progression-Free Survival as Potential Surrogate Endpoints for Overall Survival in Immunotherapy Trials

Sirisha L. Mushti, Flora Mulkey, and Rajeshwari Sridhara

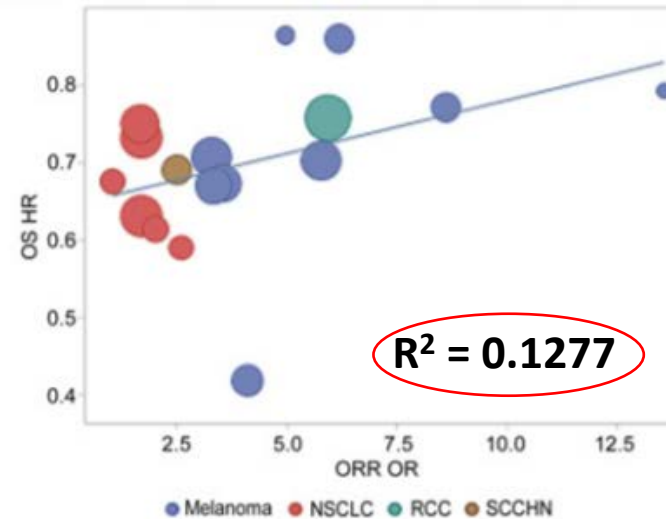


13 randomized clinical trials
6722 patients
ORR 32% vs 12,7%

A OS vs. PFS (using 20% per RECIST criteria)



B OS vs. ORR



Торможение роста опухоли

$$T\% = \frac{V_k - V_э}{V_k} \times 100$$


Индекс роста опухоли


$$ИРО = \frac{S_э}{S_k} \times 100,$$



Лабораторные животные для научных исследований

Научно-практический журнал. eISSN 2618723X / DOI 10.29296/2618723X

 Russian

 English

[Главная](#)

[Свежий номер](#)

[Журнал](#) ▼

[Авторам](#) ▼

[Контакты](#)

Методологические аспекты доклинической оценки противоопухолевой активности на примере оригинального цитостатика у крыс Wistar с трансплантируемой карциносаркомой Walker 256

Reporting of preclinical tumor-graft cancer therapeutic studies

Elizabeth Sugar,¹ Adam J. Pascoe² and Nilofer Azad^{2,*}

¹Departments of Biostatistics and Epidemiology; Bloomberg School of Public Health; Johns Hopkins University; Baltimore, MD USA; ²Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center; Division of Gastrointestinal Oncology; Johns Hopkins University; Baltimore, MD USA

Анализ 145 статей

Table 4. Formula representations of tumor size

Formulas	N (%)	Formulations
Derivations of $l \times w$		
$l \times w$	4 (5%)	1
$l \times w/6$	1 (1%)	1
$l \times w \times \pi/6$	1 (1%)	1
Derivations of $l \times w \times h$		
$l \times w \times h$	3 (4%)	1
$l \times w \times h/2$	9 (12%)*	1
$l \times w \times h \times \pi/6$	2 (3%)	3 [†]
Derivations of $l \times w^2$		
$l \times w^2$	1 (1%)	1
$l \times w^2/2$	31 (42%)*	
$l \times w^2 \times 2\pi/3$	1 (1%)	1
$l \times w^2 \times 4\pi/3$	1 (1%)	1
$l \times w^2 \times \pi/6$	17 (23%)	5 [†]
Other formulas		
$(l + w^2)/2$	1 (1%)	1
$(l/2 + w/2)^2 \times \pi/6$	1 (1%)	1
$(l \times w)^{3/2} \times \pi/6$	1 (1%)	1
$l \times w \times (l + w/2) \times 0.526$	1 (1%)	1

Table 3. End-point measurements and analyses used in the reporting of results in tumor-graft studies

Results	Subcategories of interest	N (%)
End-point measurements	Type	
	Tumor volume	120 (83%)
	Biologic or pharmacodynamic changes	82 (57%)
	Survival or cure rate	40 (28%)
	Mouse weight	36 (25%)
	Tumor weight	29 (20%)
	Tumor growth*	12 (8%)
	Drug targetability	8 (5%)
	Metastases	19 (13%)
	Other (3 types) [†]	3 (2%)

Sugar E. et al., 2012

АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ

Таблицы
дожития

Метод Каплана-Мейера
(медиана, логранговый-тест)

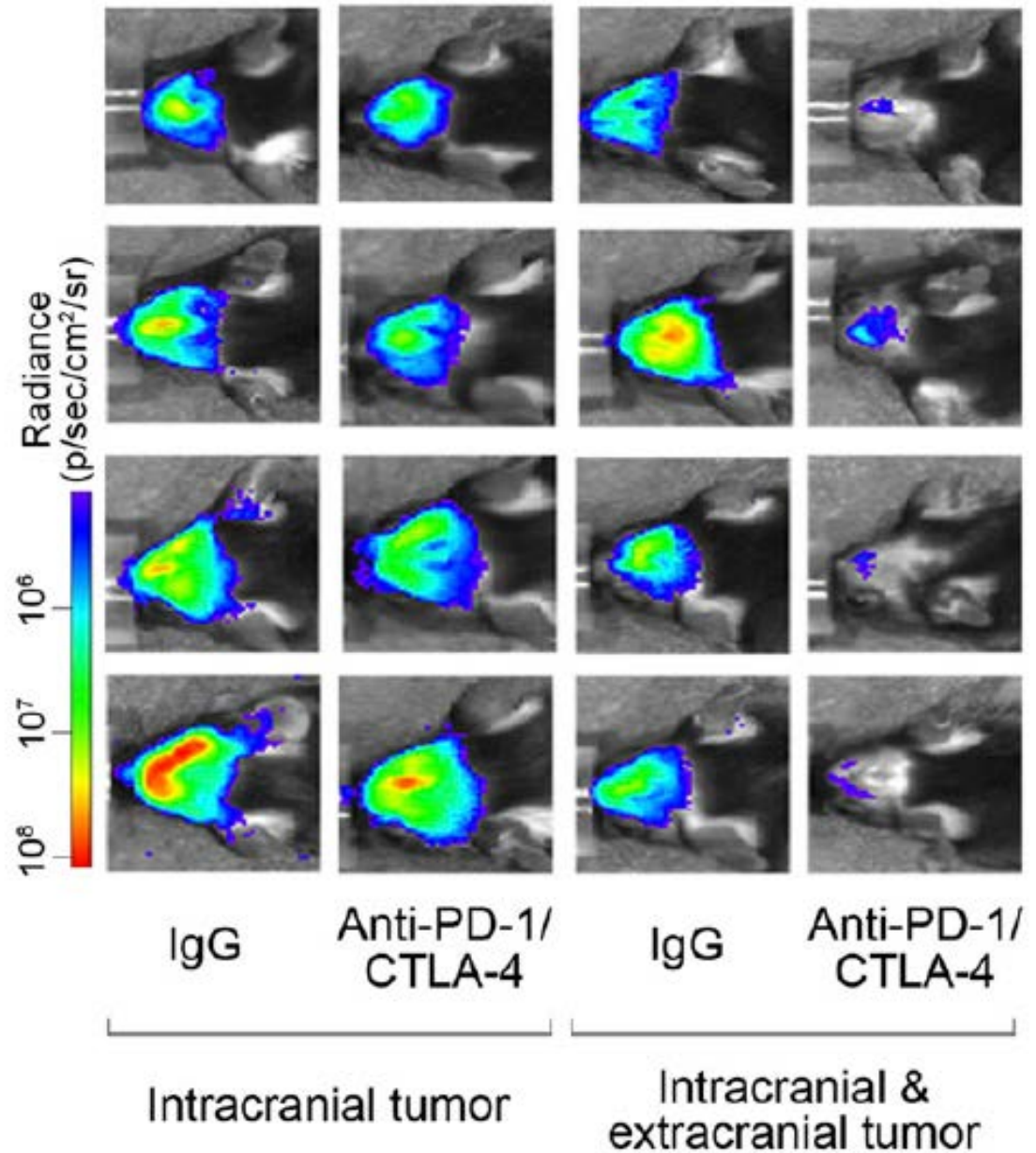
Регрессия Кокса
(HR, 95%CI)



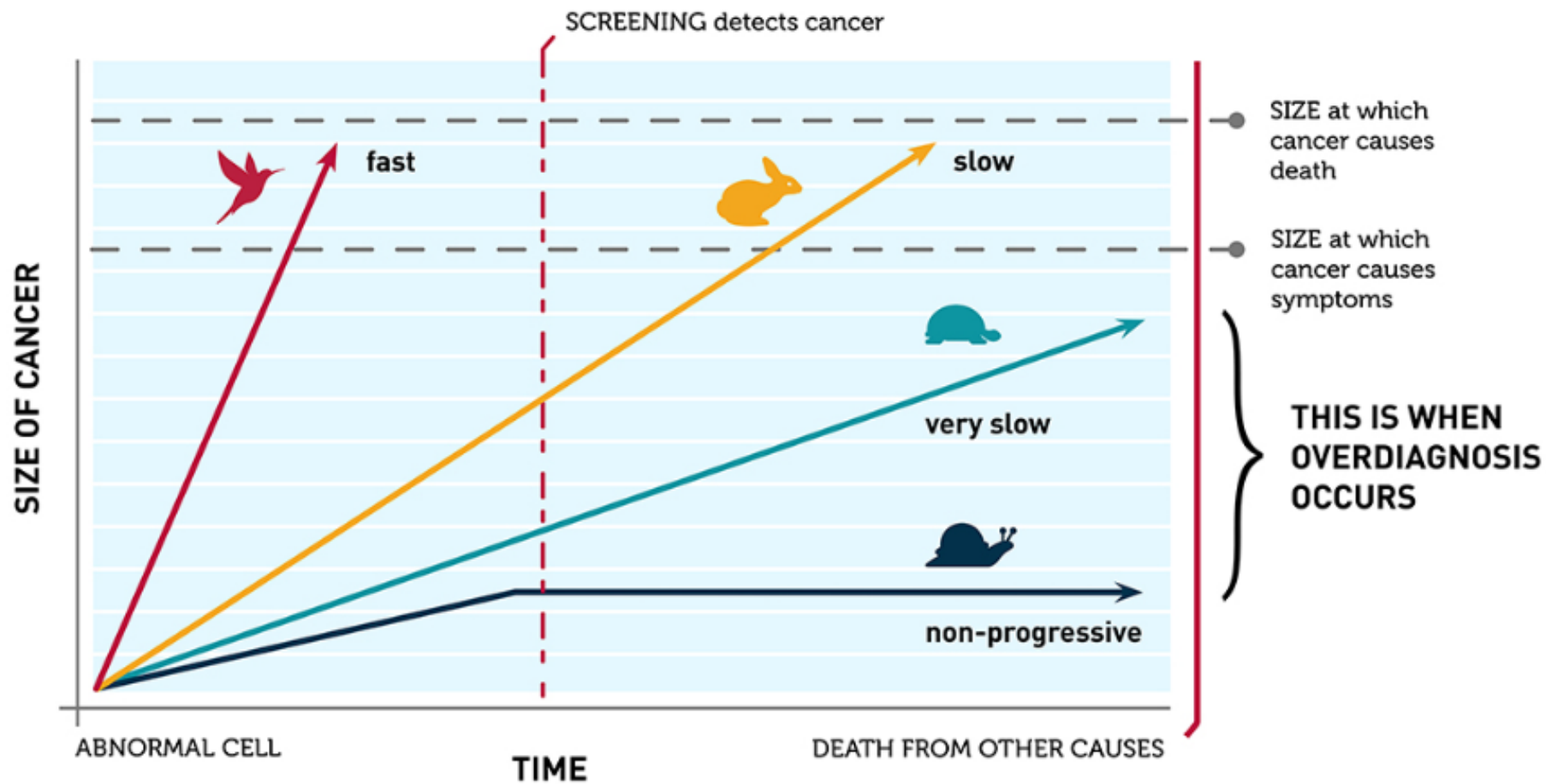


Anti-PD-1/anti-CTLA-4 efficacy in melanoma brain metastases depends on extracranial disease and augmentation of CD8⁺ T cell trafficking

David Taggart^{a,b}, Tereza Andreou^a, Karen J. Scott^a, Jennifer Williams^a, Nora Rippaus^a, Rebecca J. Brownlie^a, Elizabeth J. Ilett^a, Robert J. Salmond^a, Alan Melcher^{a,c}, and Mihaela Loriger^{a,1}



«Зоопарк» опухолей




Adapted from a figure courtesy of
H. Gilbert Welch, Dartmouth Medical School

RESEARCH

Open Access




Survival of rats bearing advanced intracerebral F 98 tumors after glutathione depletion and microbeam radiation therapy: conclusions from a pilot project

E. Schültke^{1*} , E. Bräuer-Krisch², H. Blattmann³, H. Requardt², J. A. Laissue⁴ and G. Hildebrandt¹

«Due to the aggressive nature of the tumour, **the change from being relatively well to sudden death was very fast** and there was no need to euthanize animals according to our endpoint protocol. The survival curves are thus based on true survival data».

Overall Survival: Still the Gold Standard

Why Overall Survival Remains the Definitive End Point in Cancer Clinical Trials

Driscoll, James J. MD, PhD[†]; Rixe, Oliver MD, PhD[†] [Author Information](#) 

The Cancer Journal: September 2009 - Volume 15 - Issue 5 - p 401-405

doi: 10.1097/PPO.0b013e3181bdc2e0

“Overall survival (OS) is the gold standard primary end point to evaluate the outcome of any drug, biologic, intervention, or procedure that is assessed in oncologic clinical trials. OS is universally recognized as being unambiguous, unbiased, with a defined end point of paramount clinical relevance, and positive results provide confirmatory evidence that a given treatment extends the life of a patient”

Резюме...

- ✓ Продвижение по пути от лабораторного ламинара, где была синтезирована молекула, до первого введения пациенту препарата сопряжена с увеличением затрат разработчика.
- ✓ Для противоопухолевых агентов существует явное несоответствие результатов доклинических исследований (ДКИ) и данных клинических протоколов (9 из 10 попыток внедрения нового подхода к лекарственной терапии ЗНО потерпят неудачу!).
- ✓ Валидность моделей в онкологии: необходимо пересмотреть подходы к выбору сайтов для трансплантации сингенных опухолей и PDX-моделей (подкожная vs ортотопическая?). **Почему лечение солидных опухолей в эксперименте начинают через 48 часов???**
- ✓ **В вопросе выбора конечных точек фармакологических ДКИ в онкологии нужно отказаться от «либерализма» и призвать к консенсусу разработчиков противоопухолевых средств: «Что считать успехом?».**
- ✓ **В экспериментальной онкофармакологии необходимо приблизить конечные точки ДКИ к конечным точкам РКИ (начать с критериев RECIST) – единые ориентиры эффективности.**
- ✓ Для некоторых классов противоопухолевых средств отсутствует корреляция между торможением роста опухолей и увеличением продолжительности жизни.
- ✓ Суррогатные маркеры (ORR, PFS) – хорошо, но не всегда! Пример – бевацизумаб при РМЖ, чекпоинт-ингибиторы. Статистическая значимость vs клиническая польза.
- ✓ **Для средств лекарственной терапии распространенных стадий ЗНО общая выживаемость в качестве конечной точки доклинических исследований должна как и в клинических исследованиях стать «золотым стандартом».**



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



Муразов Ярослав Геннадьевич, к.б.н.

Научная лаборатория химиопрофилактики рака и онкофармакологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

E-mail: yaroslav84@yandex.ru

