

# Rak Płuca

## Terapie Spersonalizowane

Dariusz M. Kowalski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej

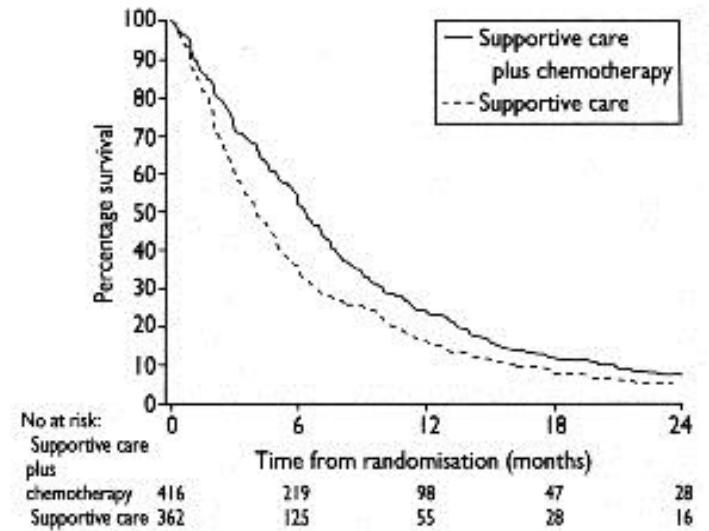
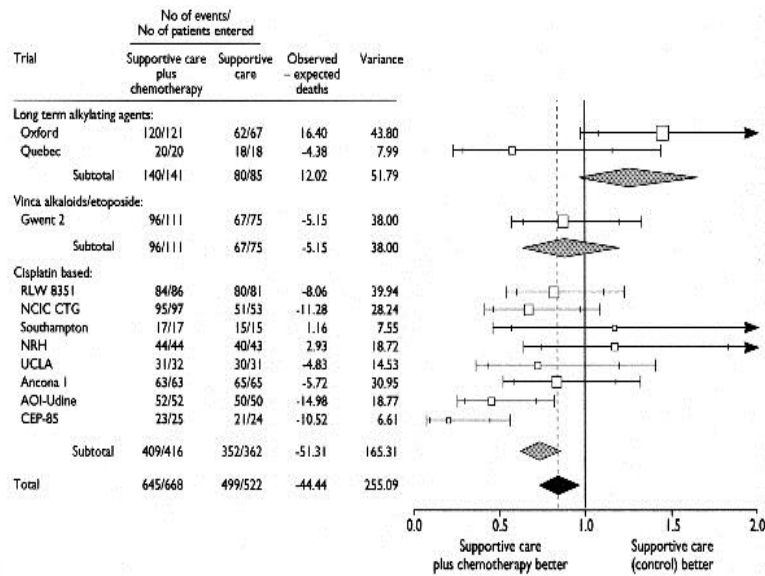
Centrum Onkologii-Instytut, Warszawa

Akademia Dziennikarzy Medycznych, Warszawa, 09. 06. 2015

# Metody leczenia NDRP

• Torakochirurgia	10%
• Radioterapia	5%
• Radiochemioterapia	15%
• Chemioterapia	45%
• Leczenie ukierunkowane molekularnie	15%
• BSC	10%

# CTH+BSC wobec BSC



Postępy???

20 lat

# CHEMIOTERAPIA PALIATYWNA

# NDRP – Liczba leków 2 wobec 3

N=443



OS

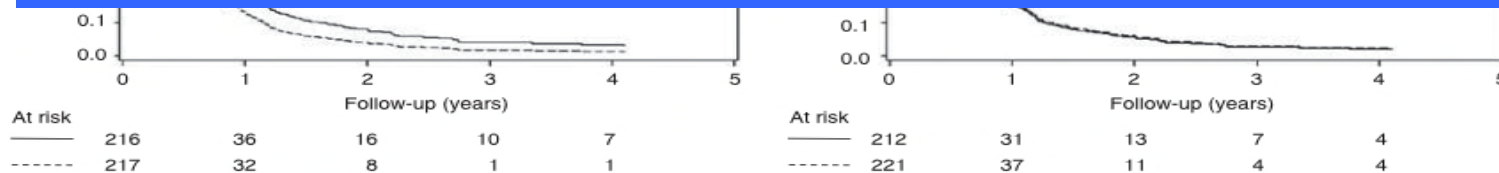
Bez zmian

Bez nowych leków

Bez nowych schematów

10 lat

PFS

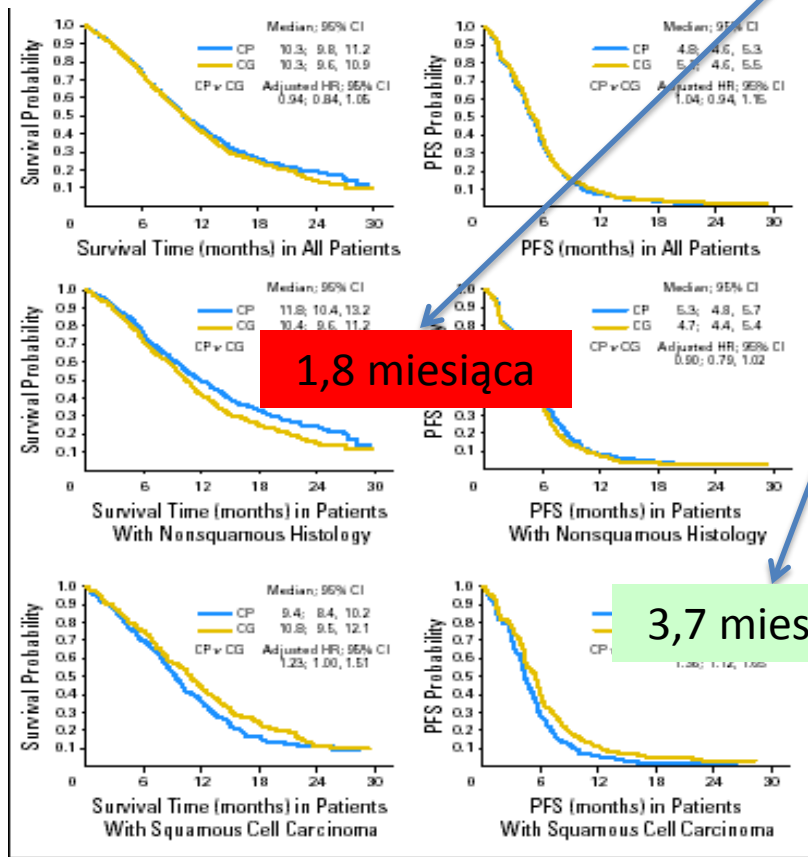


# Schemat leczenia wobec typu histologicznego

10.3 wobec 10.3 m-ca

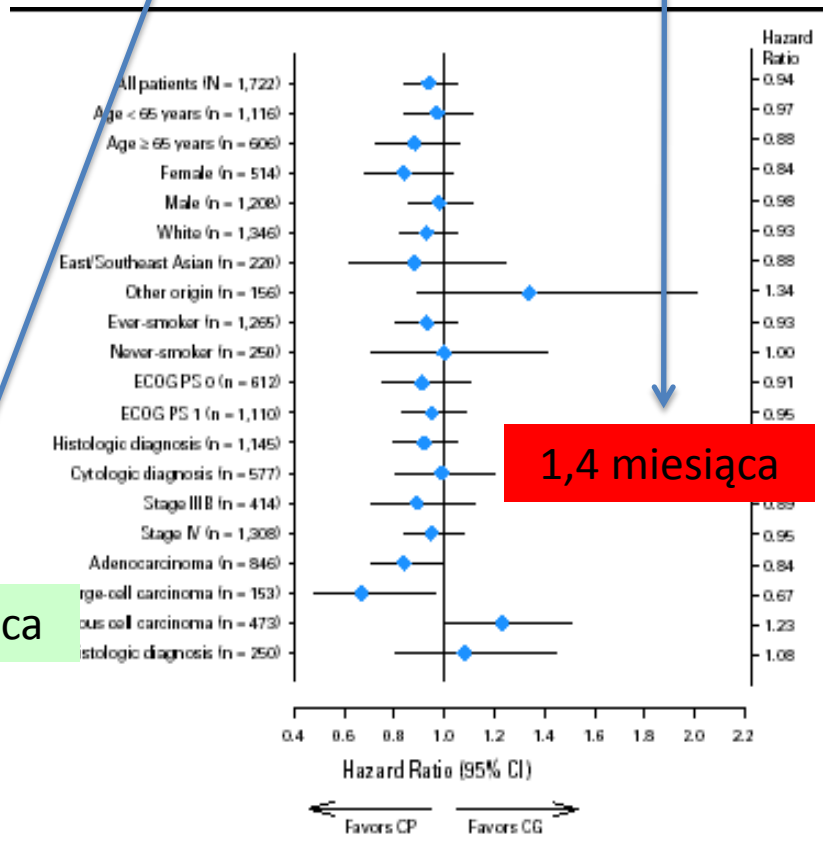
AC 12.7 wobec 10.9 m-ca  
LC 10.4 wobec 6.7 m-ca

SCC 10.8 wobec 9.4 m-ca



1,8 miesiąca

3,7 miesiąca



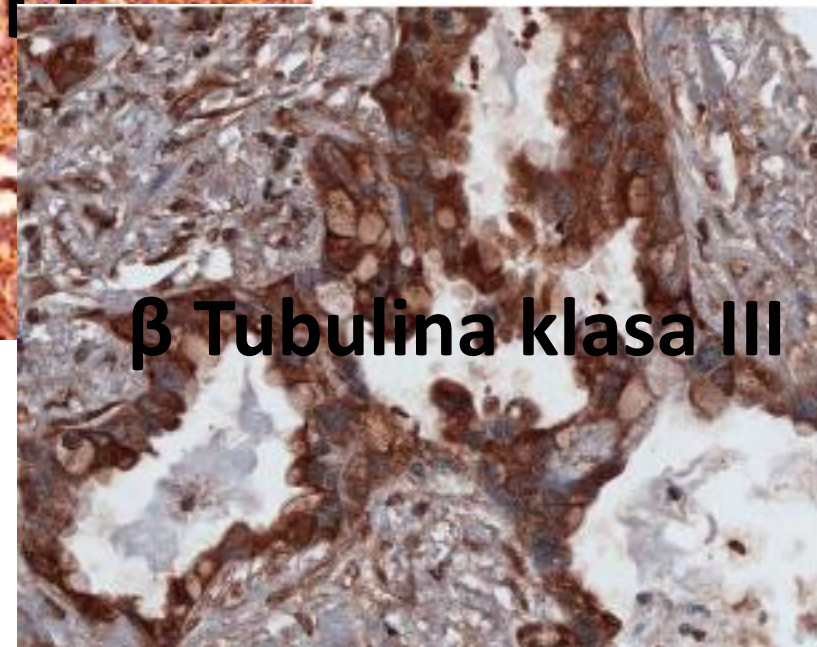
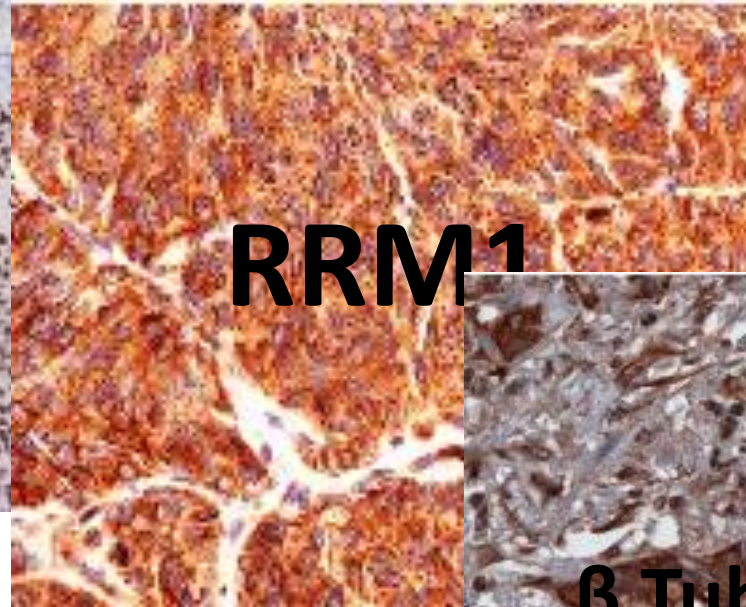
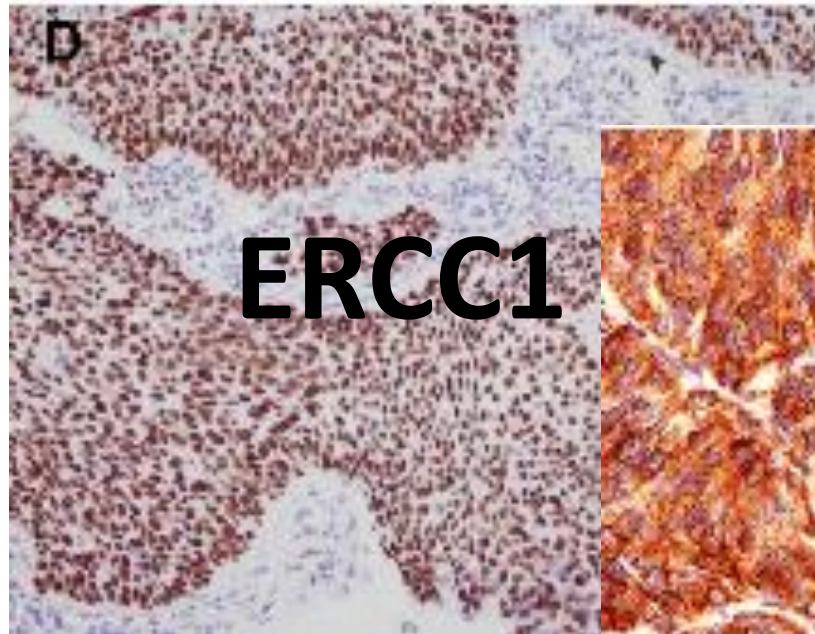
1,4 miesiąca



Peri	107	38	22	9	5	1	1	1
Doc	104	42	12	4	3			



# Czynniki predykcyjne w chemioterapii



Lee HW i wsp. Lung Cancer 2009; 65: 377-382

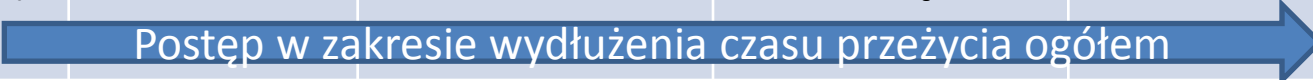
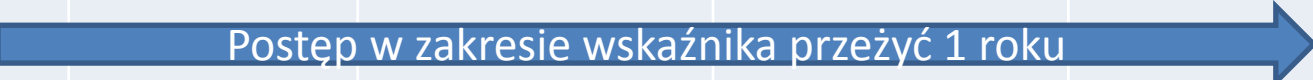
Lee JJ i wsp. Lung Cancer 2010; 70: 205-210

Seve P i wsp. Lancet Oncol 2008; 9: 168-175

# Podsumowanie - Cytostatyki

stare cytostatyki	nowe cytostatyki
cisplatyna - DDP	1980
cyklofosfamid – CTX	1990
ifosfamid - IFO	1996
winblastyna – VBL	1998
windezyna – VND	2000
mitomycyna C – MTC	2000
5-fluorouracyl – 5 FU	2003

# Korzyści terapeutyczne z terapii paliatywnej chorych na NDRP

	CHORZY NIE LECZENI	CHORZY LECZENI I LINIA CTH	CHORZY LECZENI I i II LINIĄ CTH	Kontynuacje leczenia pemetreksedem po I linii CTH
OS (mediana)	3 miesiące	6-8 miesięcy	dodatkowe 2 miesiące	dodatkowe 2,9 miesiąca
				
Przeżycia 1 roku	10-15%	20-40%	30-40%	58%
				
Jakość życia	-	poprawa	poprawa	porównywalna

# LEKI UKIERUNKOWANE MOLEKULARNIE

4 metody leczenia

molekularnego

10%

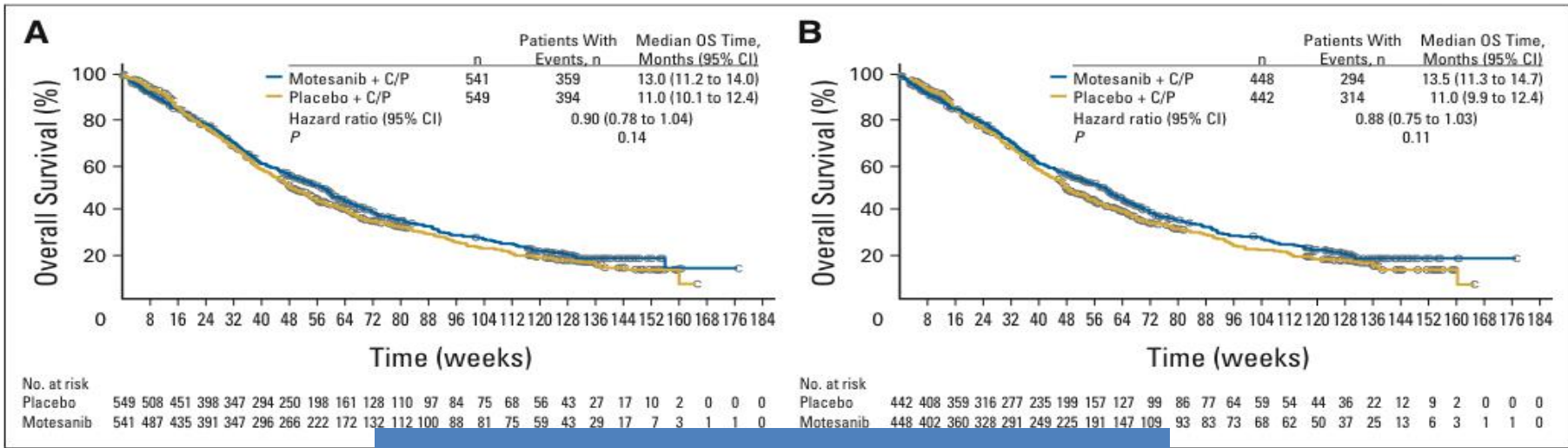


## Bewacyzumab w NDRP nie SCC

	ECOG4599		AVAIL		
	PCB	PC	PGB (7,5)	PGB (15)	PG
RR (%)	35	15	34,1	30,4	20,1
P value	<0.001		<0.0001 dla 7,5 mg <0.0023 dla 15 mg		
PFS miesiące	<b>1,7 m-ca SS</b>		<b>0,4 m-ca SS</b>		
HR (p value)	0.66 (<0.001)		0.75 (0.003) dla 7,5 mg 0.82 (0.03) dla 15 mg		
OS miesiące	<b>2,0 m-ca SS</b>		<b>0,3 m-ca NS</b>		
HR (p value)	0.79 (0.003)		0.93 (NS) dla 7,5 mg 1.03 (NS) dla 15 mg		

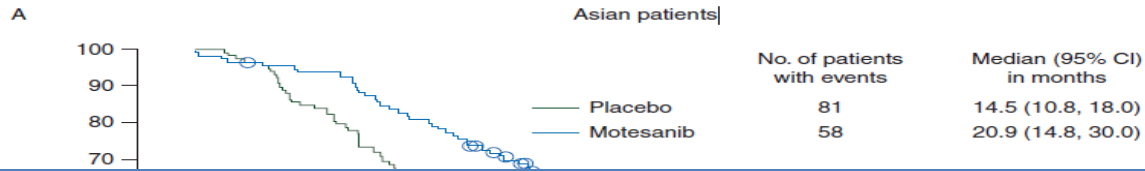
# CBDCA+PXL +/- Motesanib (n=1090)

MOS 13.0 wobec 11.0 miesiąca; p=0.14

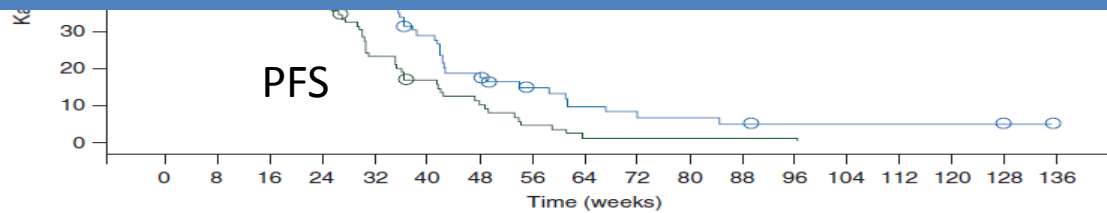


6 dni

# Motezanib - 2014



Asian patients





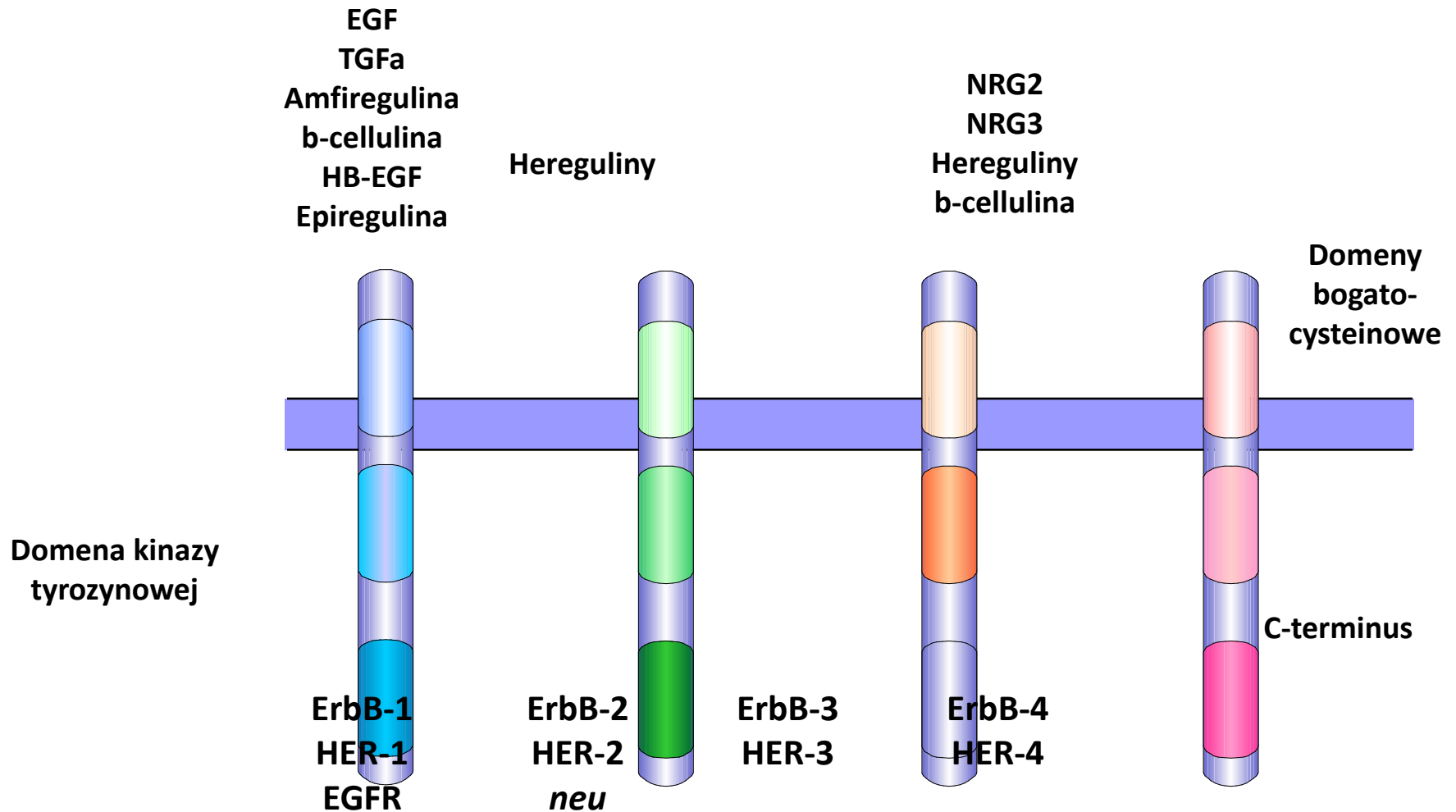
## Leki nowe – badania II i III fazy

Preparat	Linia leczenia	Status
CEDYRANIB PD04	I	zakończone

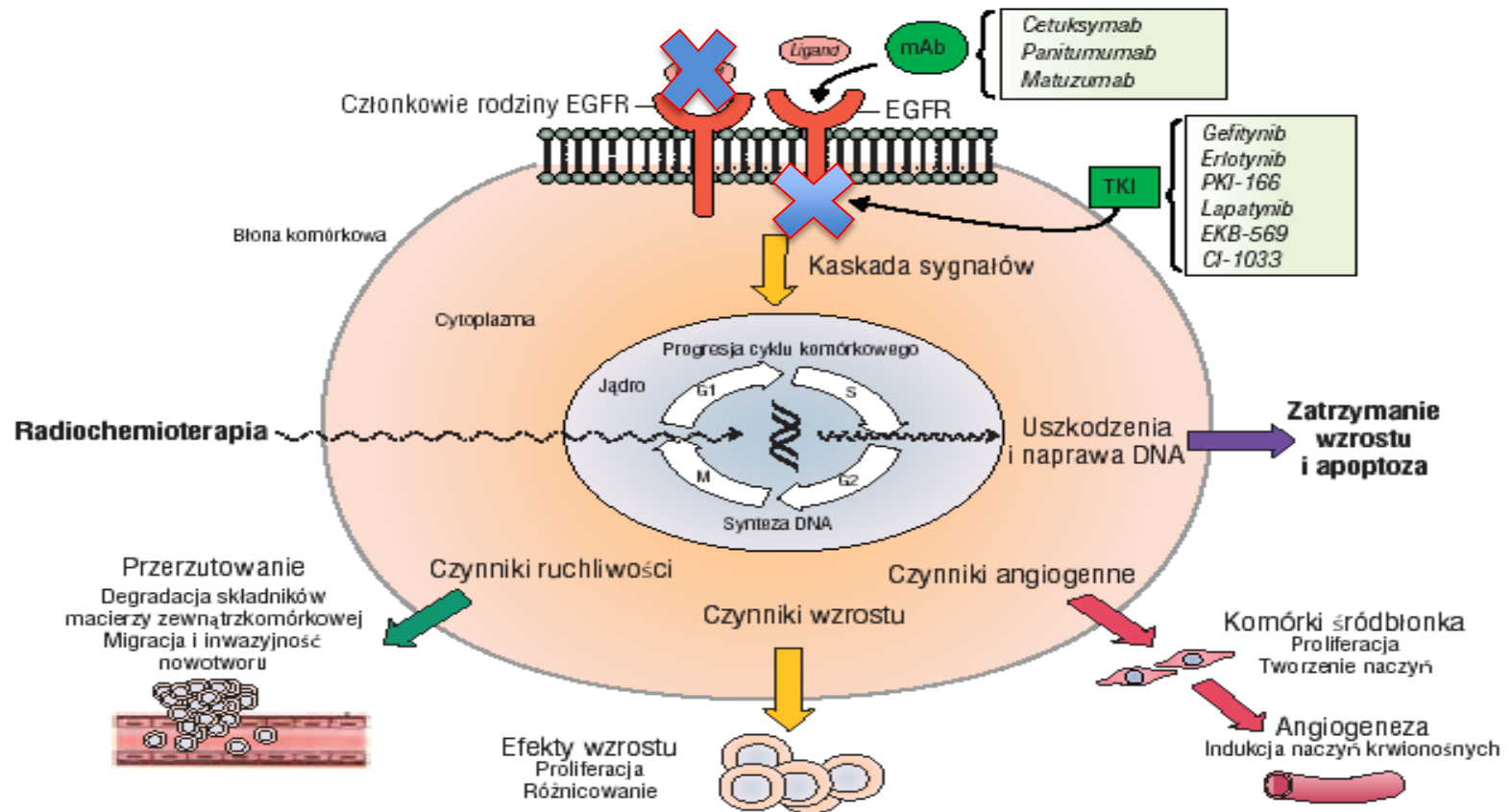
# Czynniki predykcyjne

Aksytynib	I	zakończono
Sorafenib, Sunitynib	I, II	różny stan

# Rodzina Receptorów HER



# Metody blokowania aktywności EGFR

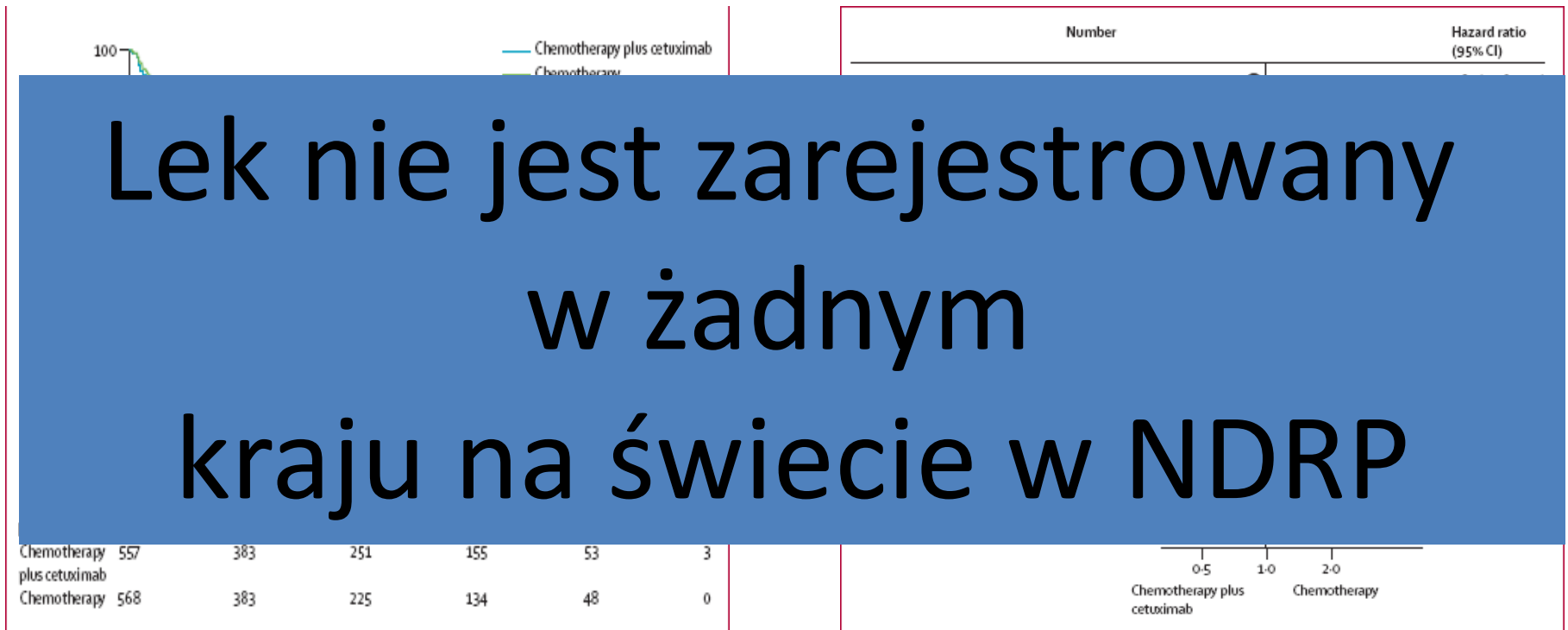


# Inhibitory Kinaz Tyrozynowych EGFR

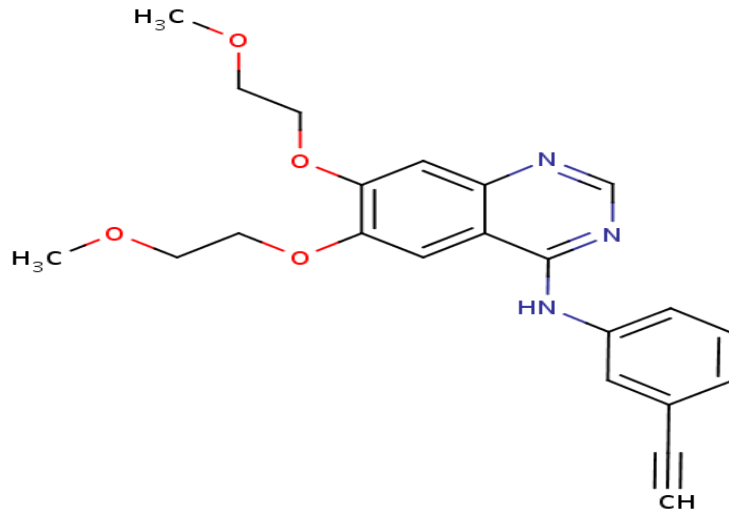
CO???

# Leczenie anty EGFR - cetuksymab

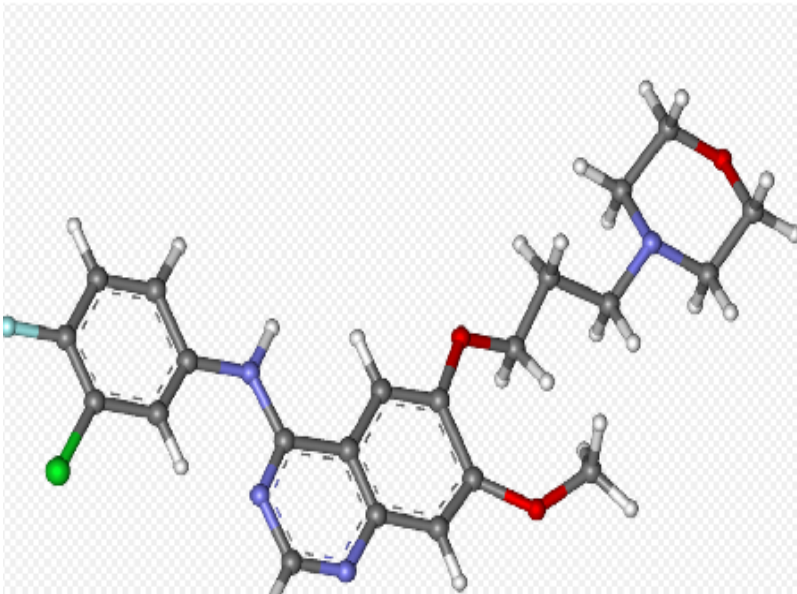
## FLEX Trial



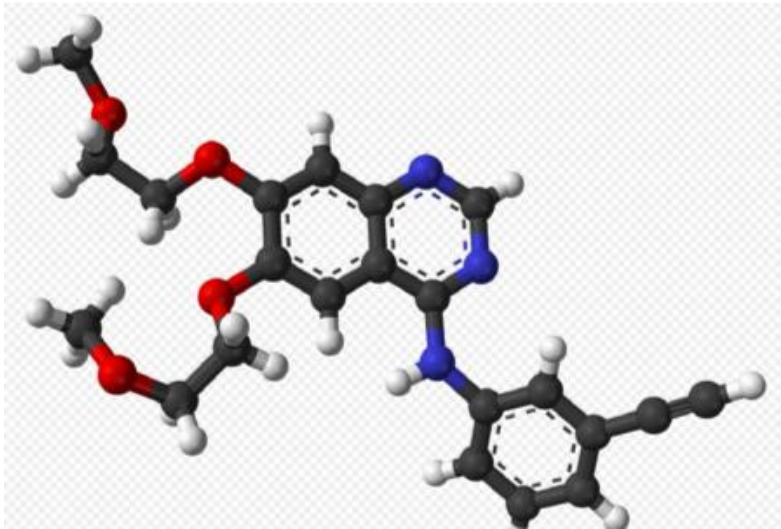
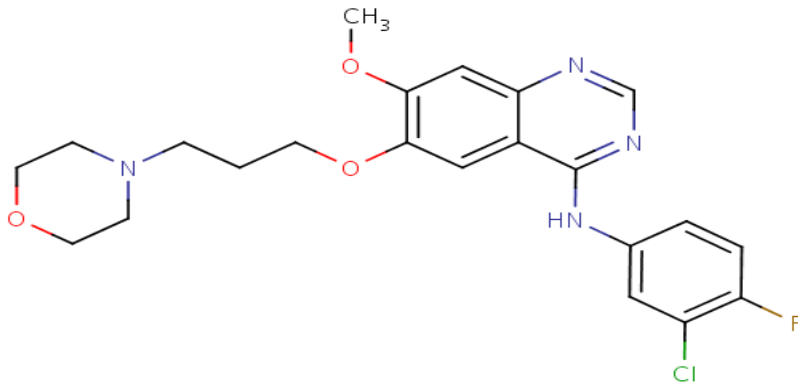
# Gefitynib



- Inhibitor odwracalny
- Sygnał HER-1
- Biodostępność 59%
- Wiązanie z białkami 90%
- Czas półtrwania 6-49 godzin
- Metabolizm – wątroba, głównie CYP3A4
- Wydalanie 100% kał

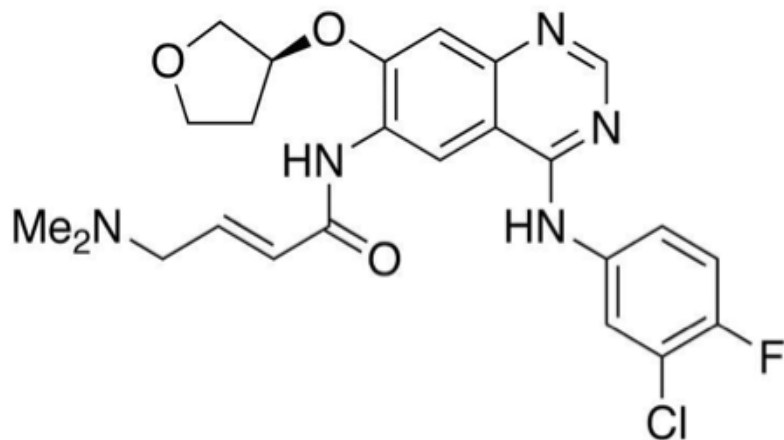


# Erlotinib

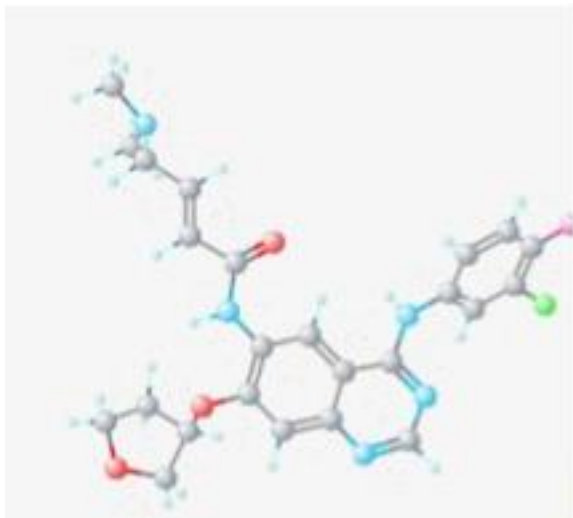


- Inhibitor odwracalny
- Sygnał HER-1
- Biodostępność 59%
- Wiązanie z białkami 95%
- Czas półtrwania 36,2 godziny
- Metabolizm – wątroba, głównie CYP3A4
- Wydalanie 90% kał; 9% mocz

# Afatynib



- Inhibitor nie odwracalny
- Sygnał HER-1, HER-2, HER-4
- Biodostępność 92%
- Wiązanie z białkami 95%
- Czas półtrwania 37 godzin
- Metabolizm – wątroba (CYP)
- Wydalanie 85% kał, 4% mocz





**KIEDY???**

# Inhibitory TKI plus CTH – Badania Randomizowane

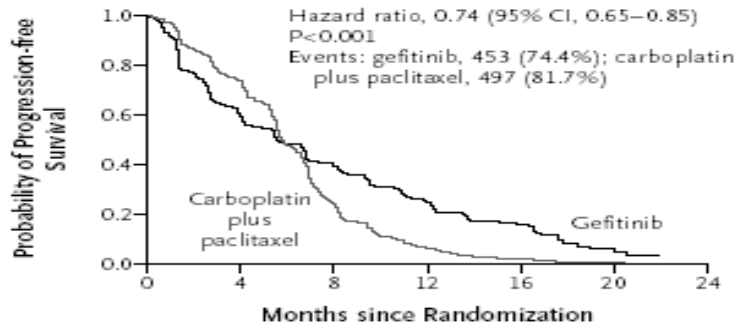
Badanie	Inhibitor TK EGFR	Schemat	☐ Przeżycia (znamienne)
LECZENIE I LINII			
TALENT	Erlotynib	CTH + E wobec CTH	Nie
TRIBUNE	Erlotynib	CTH + E wobec CTH	Nie
INTACT 1	Gefitynib	CTH + G wobec CTH	Nie
INTACT 2	Gefitynib	CTH + G wobec CTH	Nie

**NS**

**I LINIA LECZENIA**

# Gefitinib

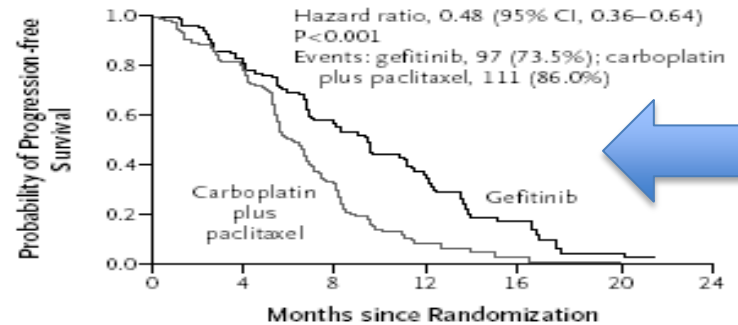
## A Overall



### No. at Risk

	0	4	8	12	16	20	24
Gefitinib	609	363	212	76	24	5	0
Carboplatin plus paclitaxel	608	412	118	22	3	1	0

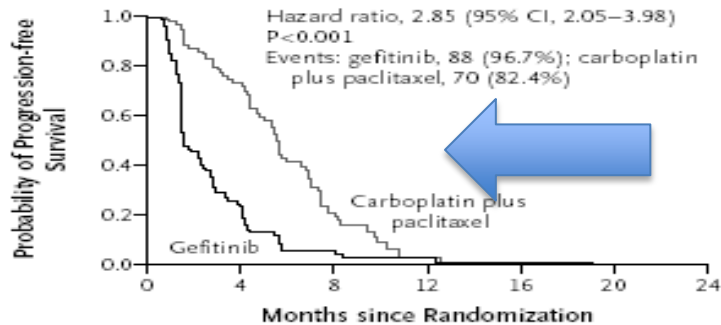
## B EGFR-Mutation-Positive



### No. at Risk

	0	4	8	12	16	20	24
Gefitinib	132	108	71	31	11	3	0
Carboplatin plus paclitaxel	129	103	37	7	2	1	0

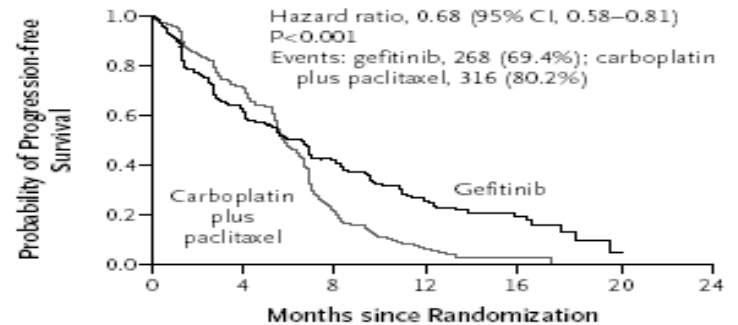
## C EGFR-Mutation-Negative



### No. at Risk

	0	4	8	12	16	20	24
Gefitinib	91	21	4	2	1	0	0
Carboplatin plus paclitaxel	85	58	14	1	0	0	0

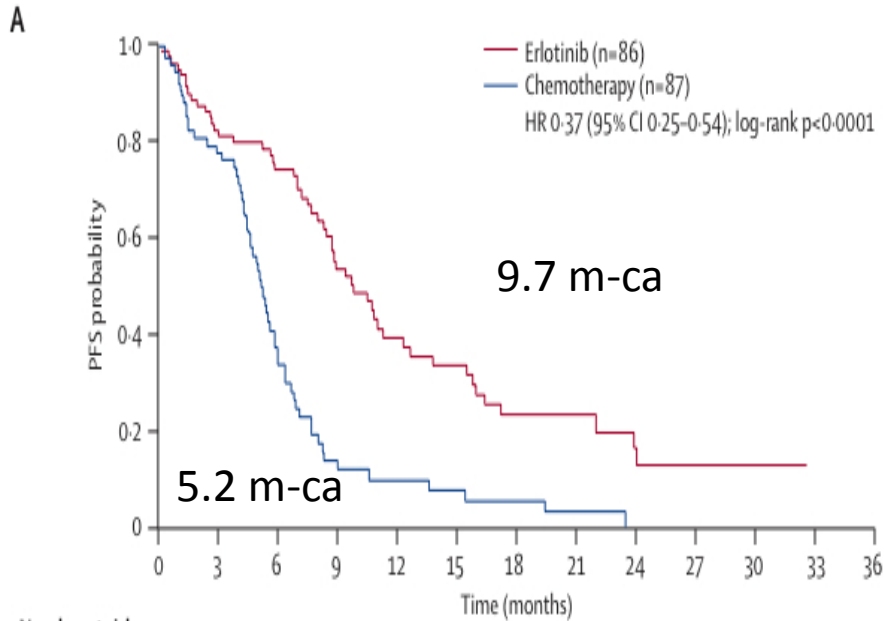
## D Unknown EGFR Mutation Status



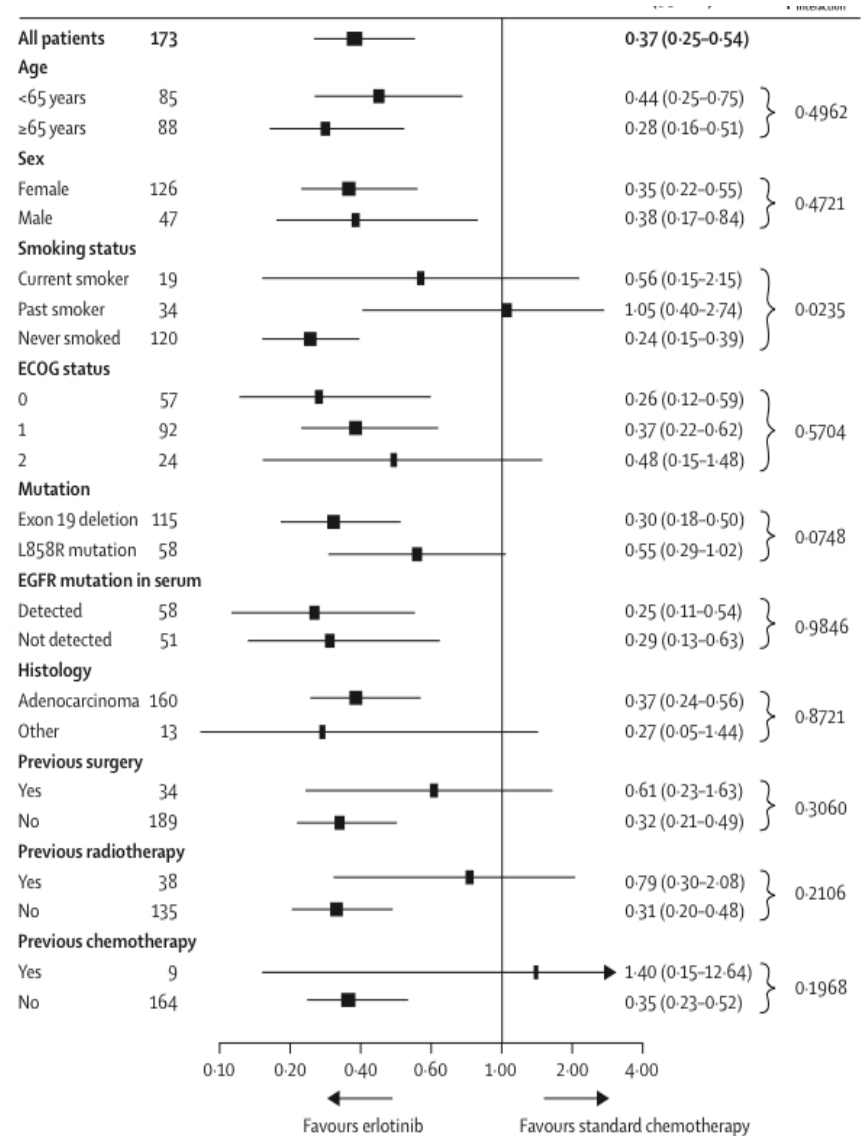
### No. at Risk

	0	4	8	12	16	20	24
Gefitinib	386	234	137	43	12	2	0
Carboplatin plus paclitaxel	394	251	67	14	1	0	0

# Erlotinib - EURTAC – PFS

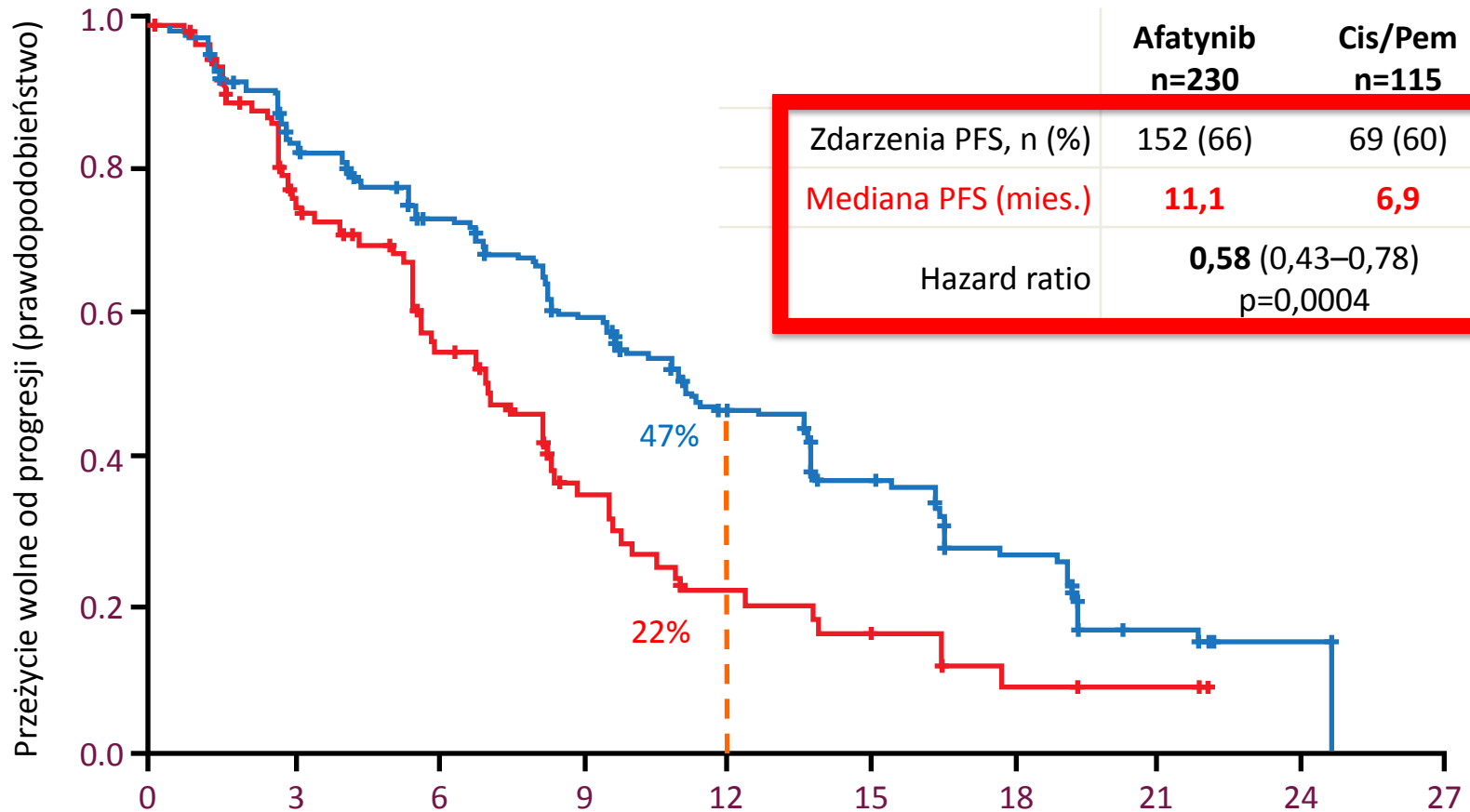


Number at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Erlotinib	86	86	63	54	32	21	17	9	7	4	2	2	0	0
Chemotherapy	87	87	49	20	8	5	4	3	1	0	0	0	0	0



# LUX LUNG 3 - Pierwszorzędowy punkt końcowy: PFS

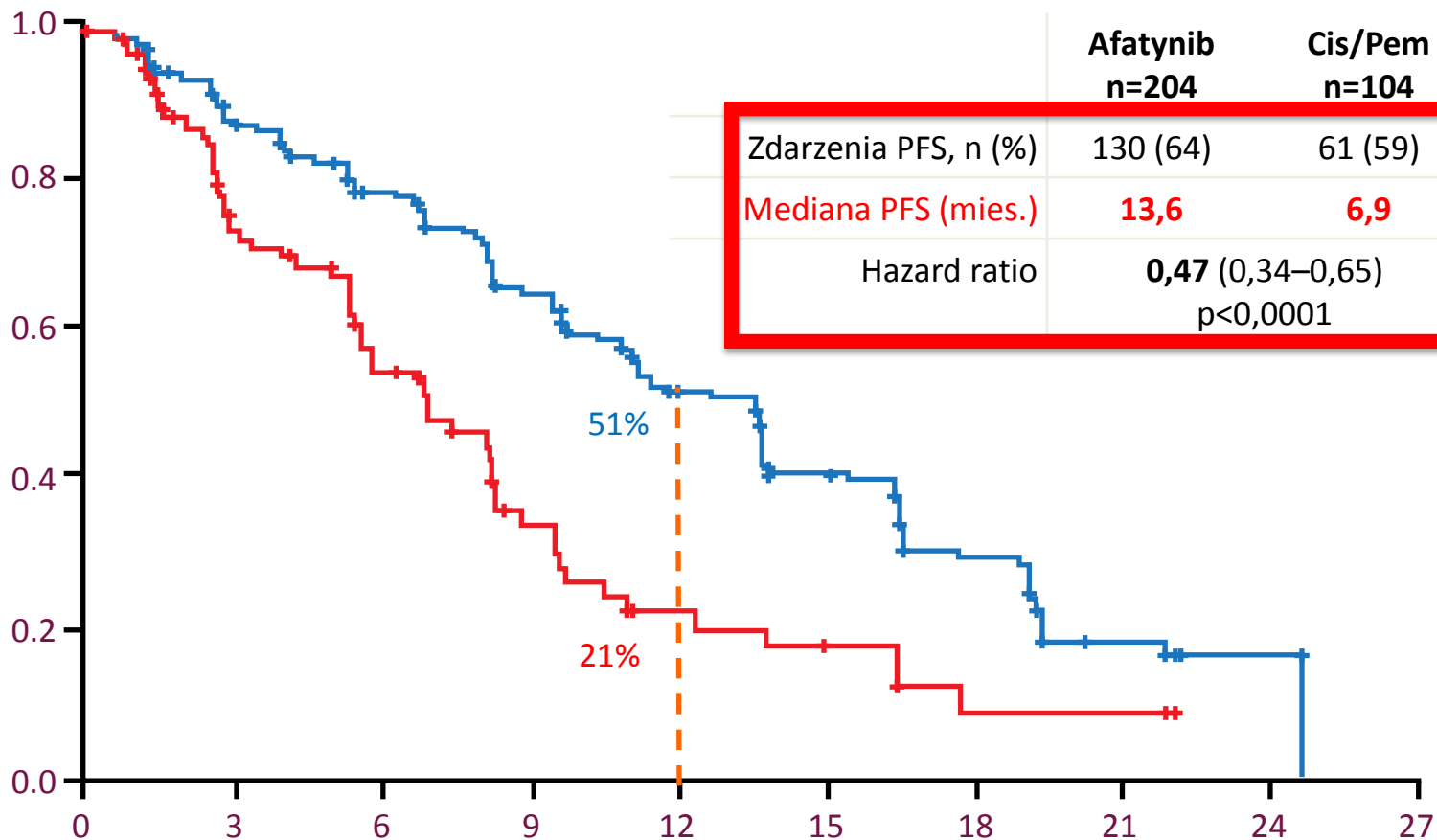
## Ocena niezależna – wszyscy randomizowani chorzy



Liczba chorych z ryzykiem

Afatynib	230	180	151	120	77	50	31	10	3	0
Cis/Pem	115	72	41	21	11	7	3	2	0	0

# LUX LUNG 3 – PFS

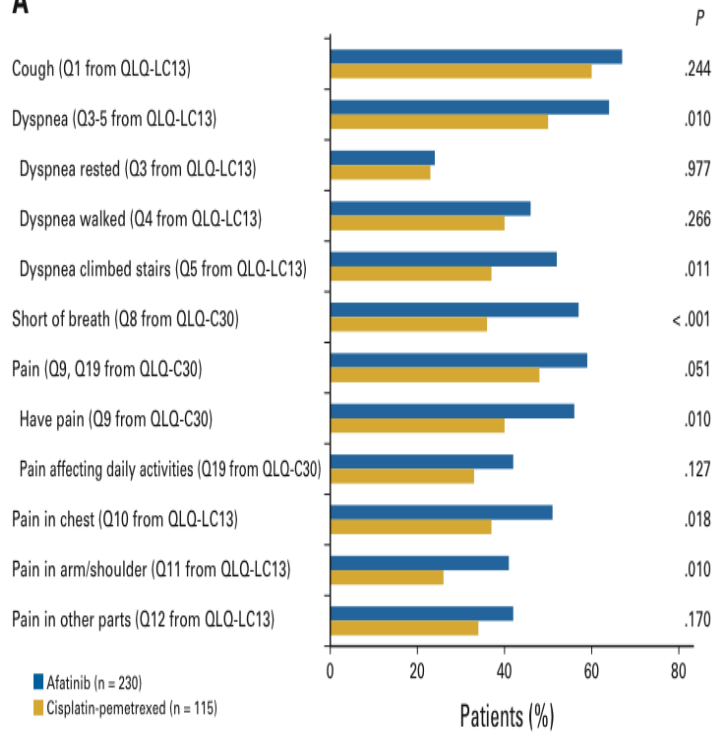


Liczba chorych z ryzykiem

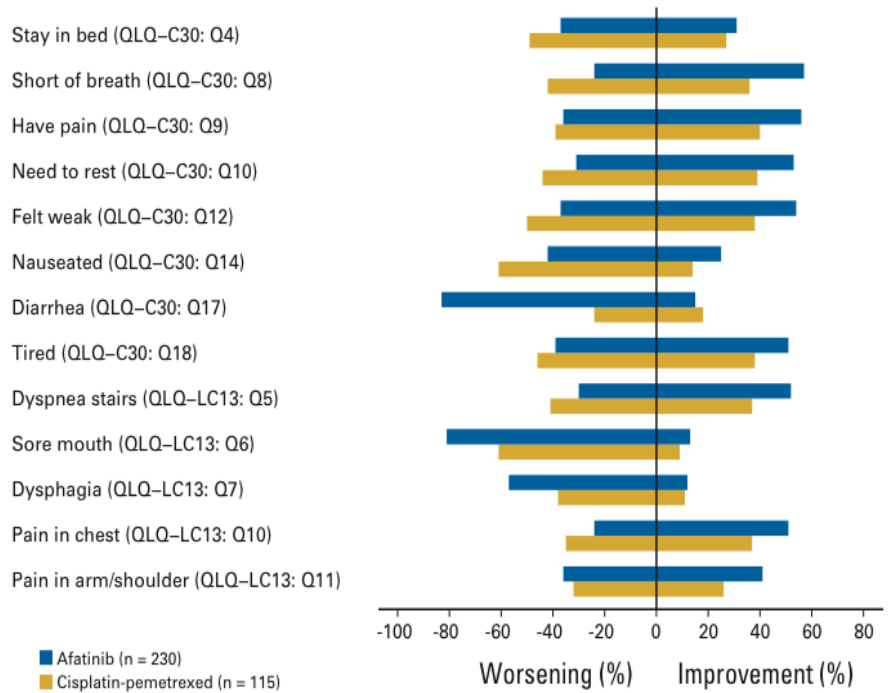
Afatynib	204	169	143	115	75	49	30	10	3	0
Cis/Pem	104	62	35	17	9	6	2	2	0	0

# LUX LUNG 3 – QoL

**A**

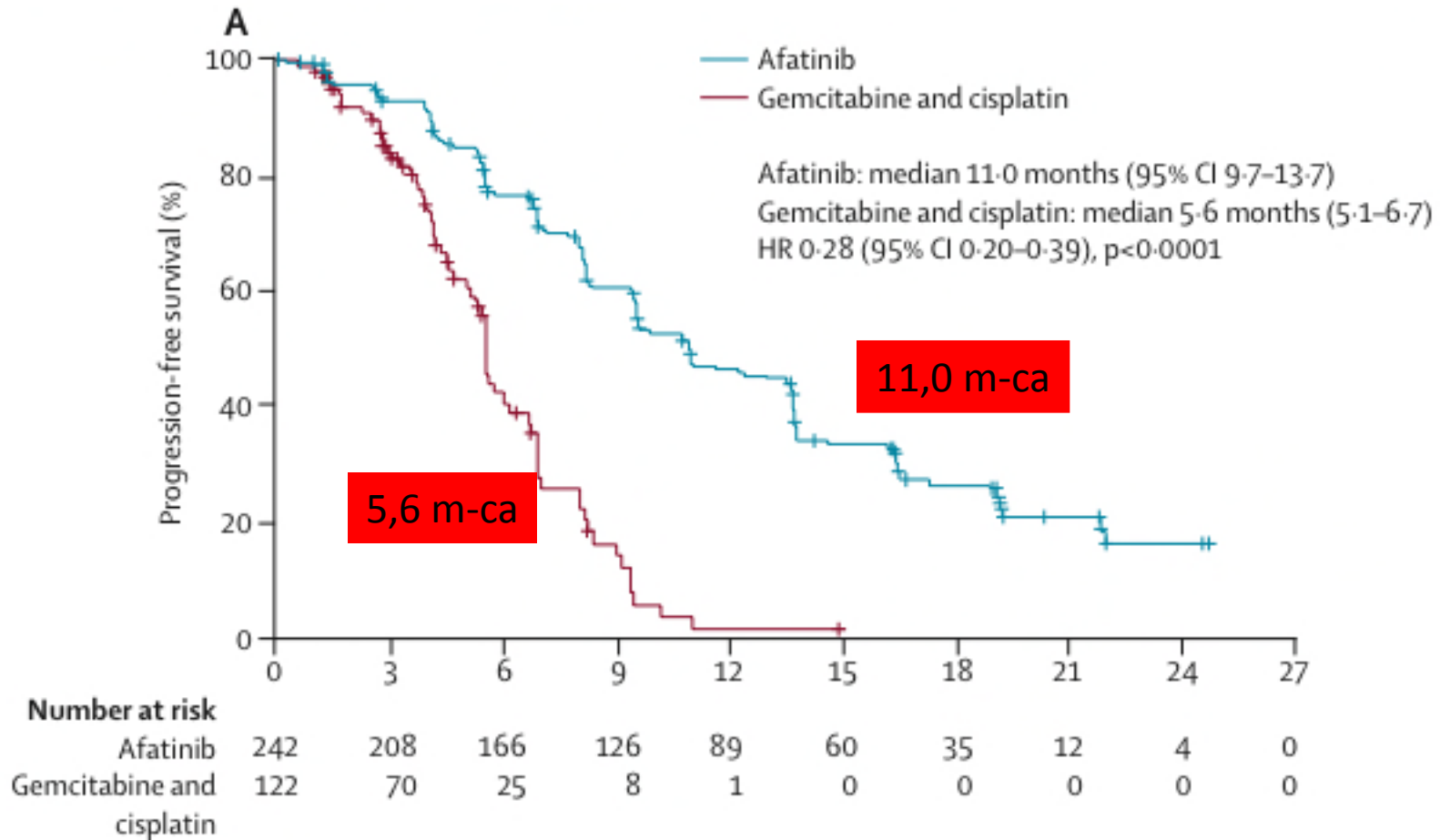


**B**





# LUX LUNG 6 – PFS – ocena niezależna



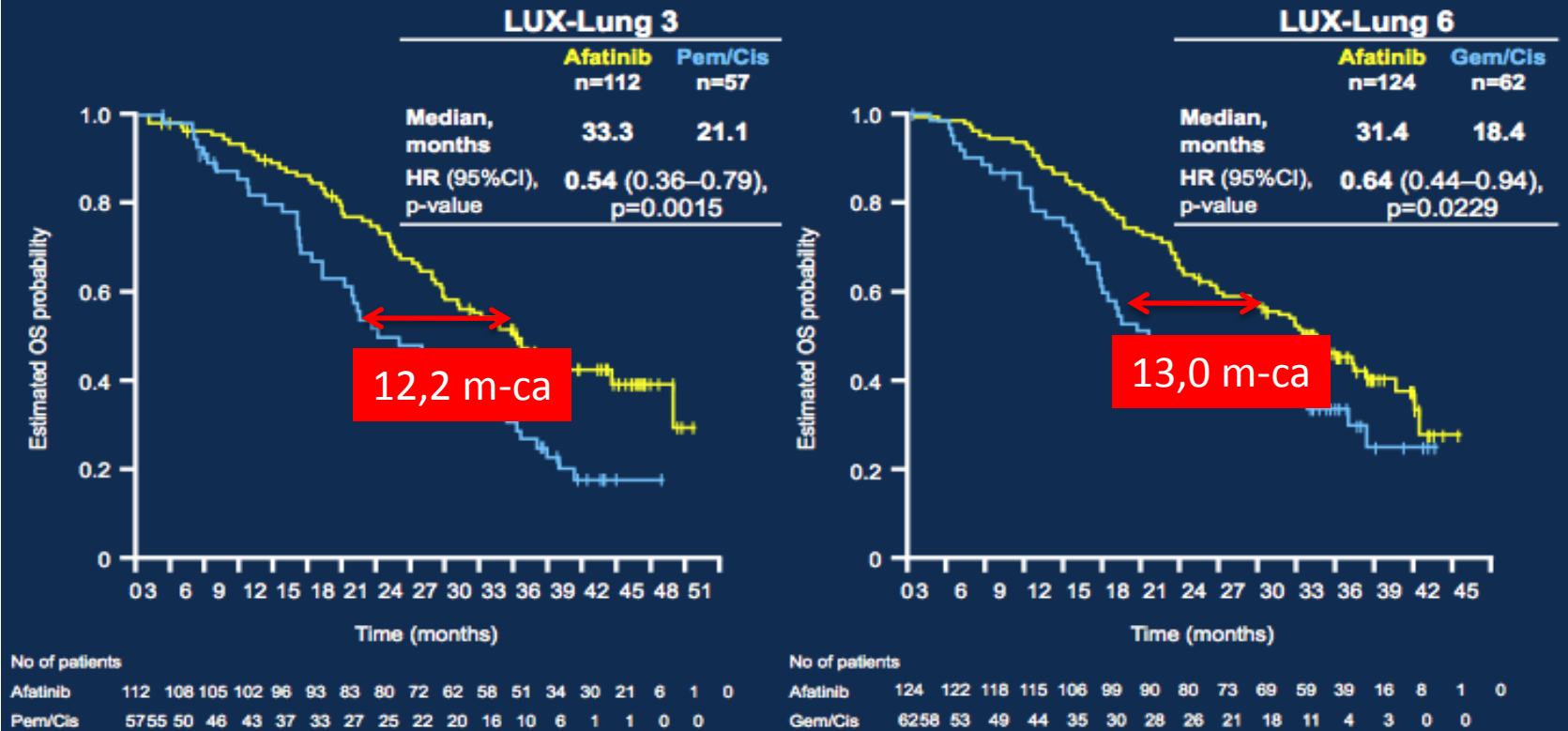
# TKI I linia leczenia

A large, bold, black serif font spelling 'OS' is centered on a solid red rectangular background. The 'O' is a simple circle, and the 'S' is a classic, slightly curved letter.

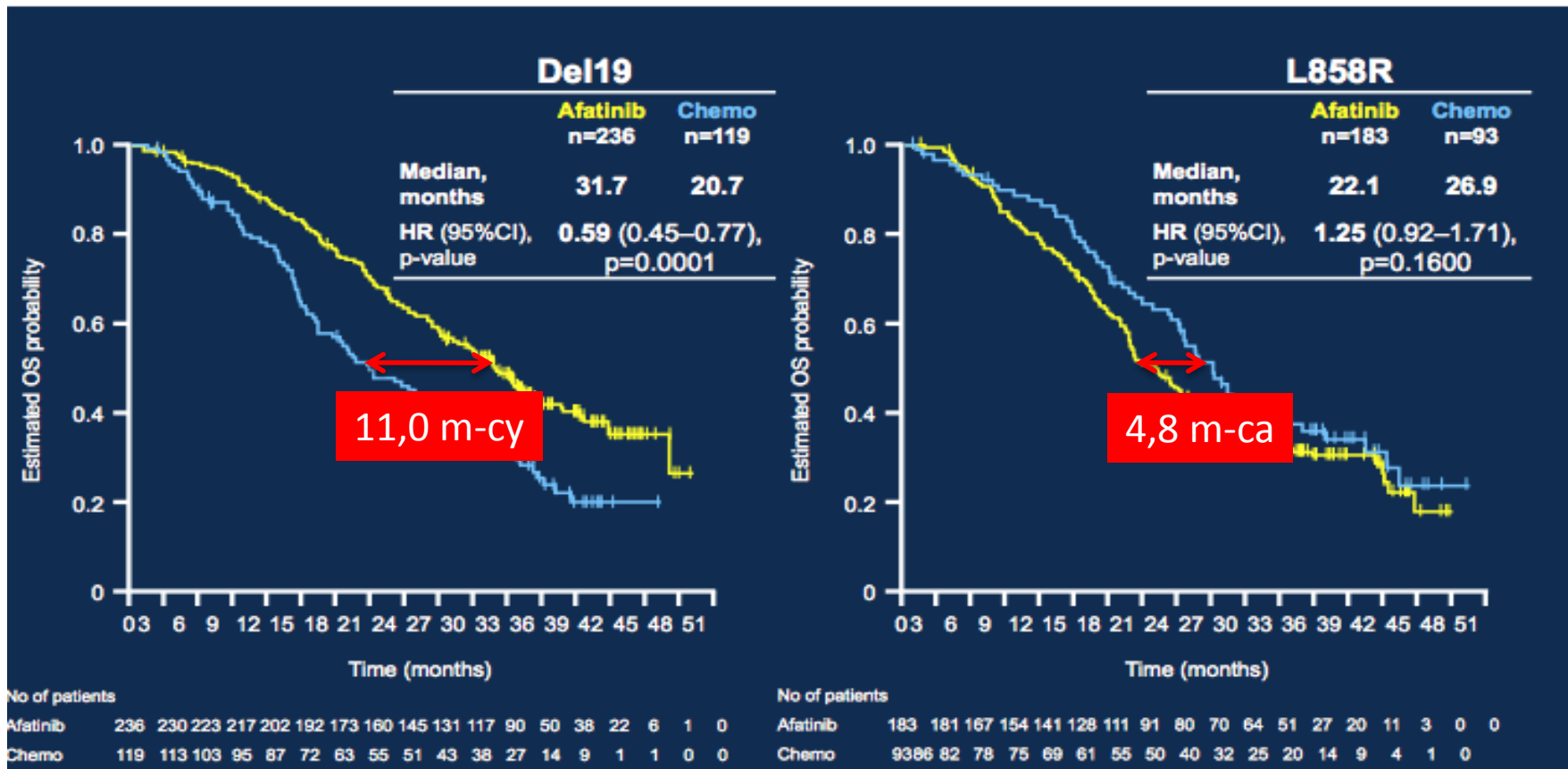
Zhou C; Lancet Oncol. 2011, Mok T.i wsp. NEJM 2009,  
Rosell R.i wsp. Lancet Oncology 2012, Inoue A. ASCO 2011,  
Yang ASCO 2012, Mok T. ASCO 2014.abstr 8002

# LUX-Lung 3 i 6 – OS wobec mutacji (ekzon 19)

## OS in Del19 subgroup



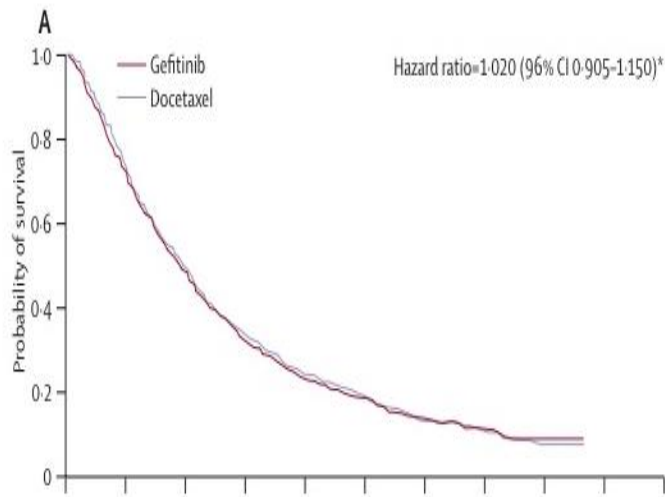
# LUX-Lung 3 i 6 – OS wobec typu mutacji EGFR



# II LINIA LECZENIA

# INTEREST Trial

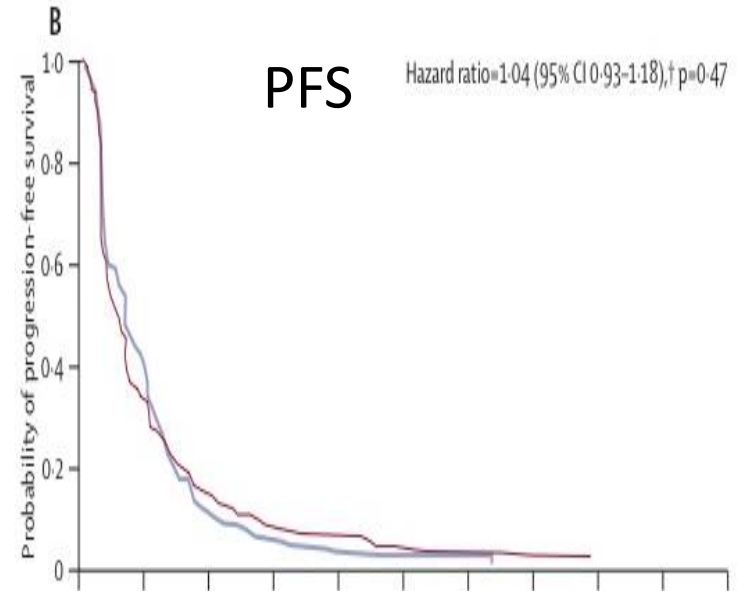
## OS



Number at risk

Gefitinib	723	518	336	225	131	83	50	31	14	0	0
Docetaxel	710	503	339	228	139	89	46	24	7	0	0

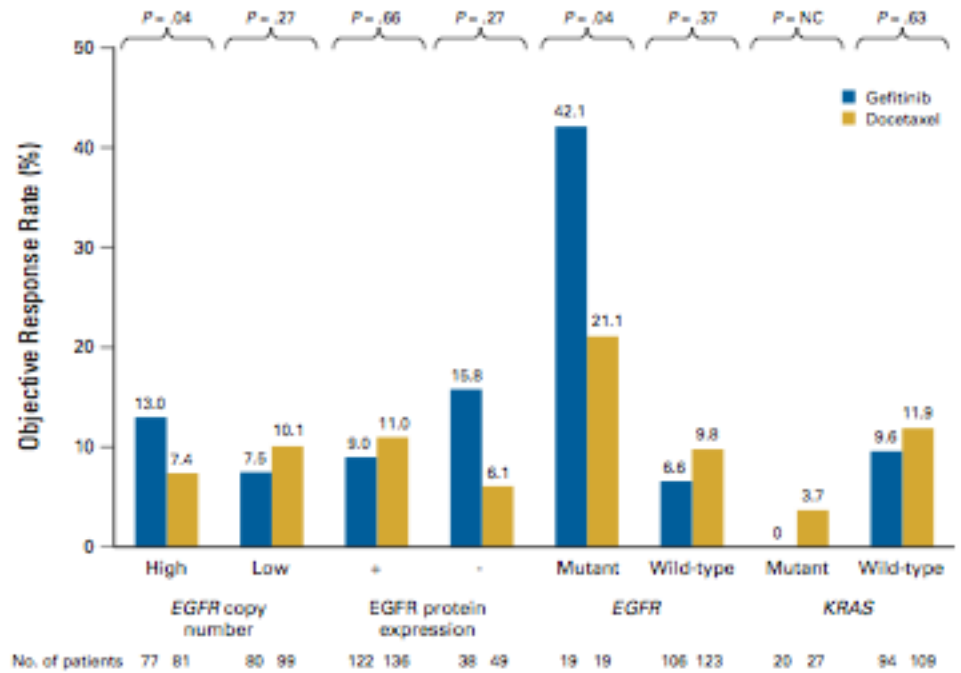
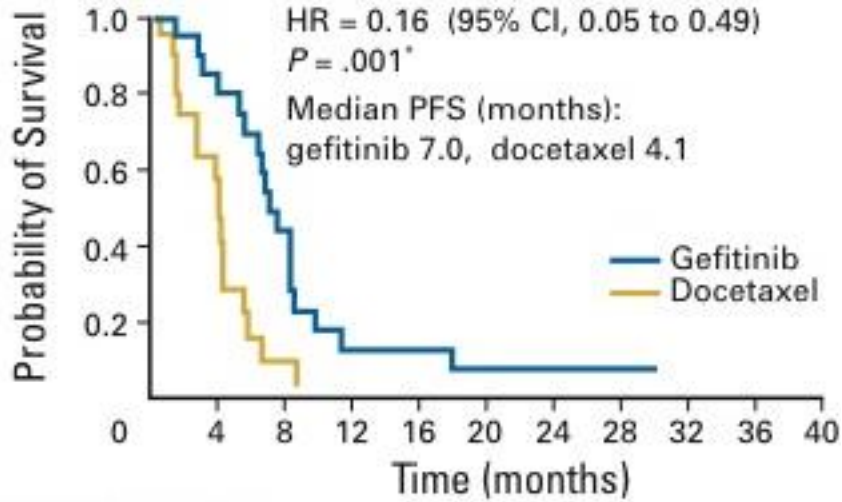
## PFS



Number at risk

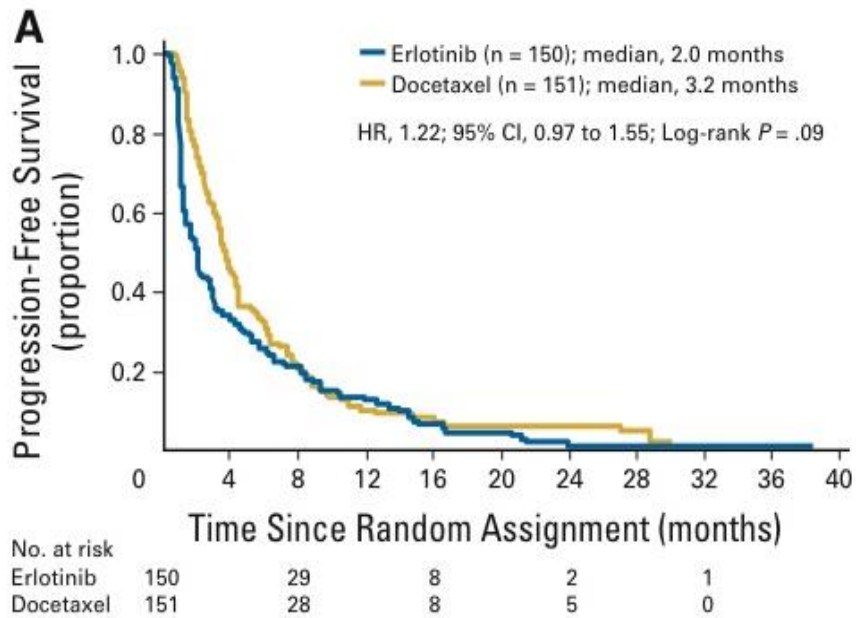
Gefitinib	659	194	77	34	18	9	5	3	0	0	0
Docetaxel	657	208	42	16	4	2	1	0	0	0	0

# INTEREST - biomarkery

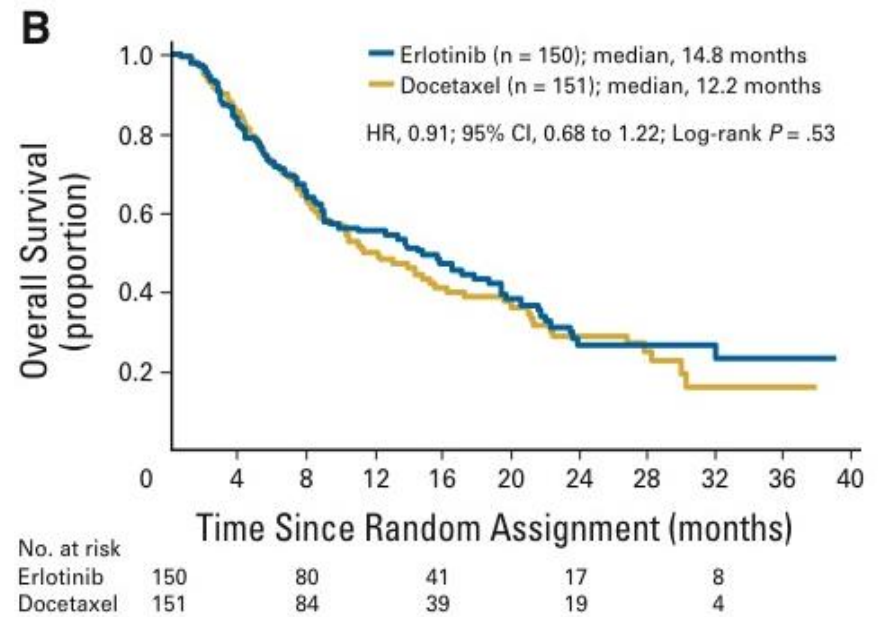


# DELTA TRIAL: Erlotinib wobec DXL

## PFS

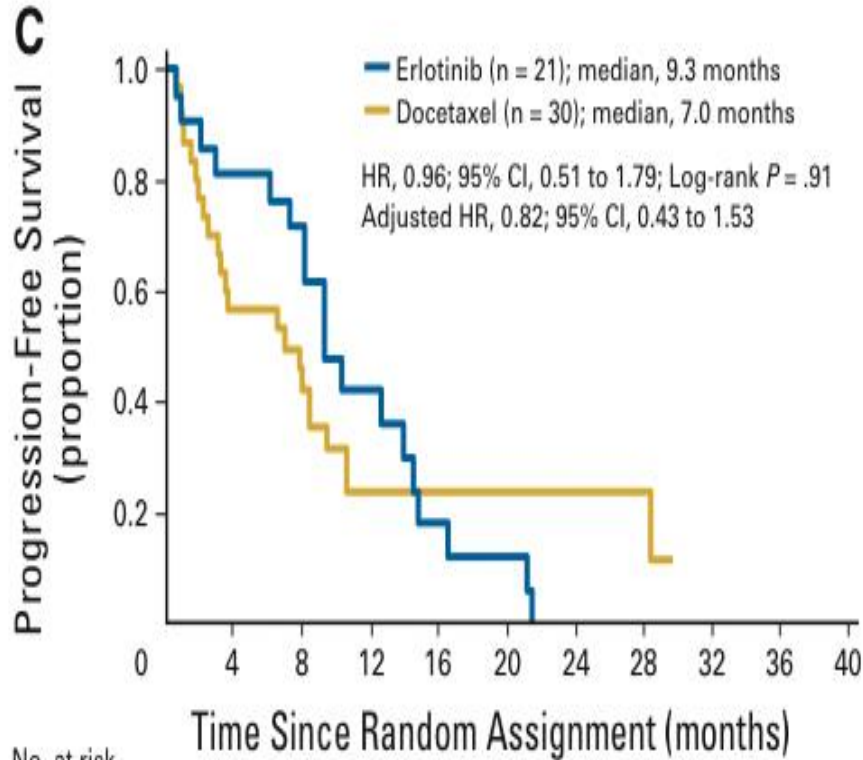


## OS

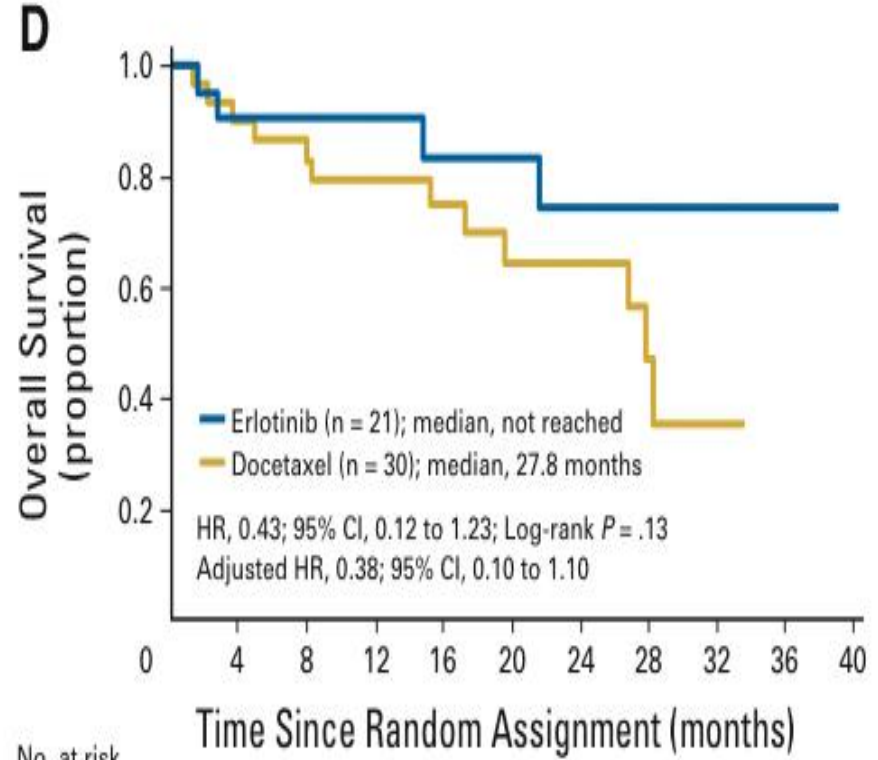




# DELTA TRIAL: biomarkery



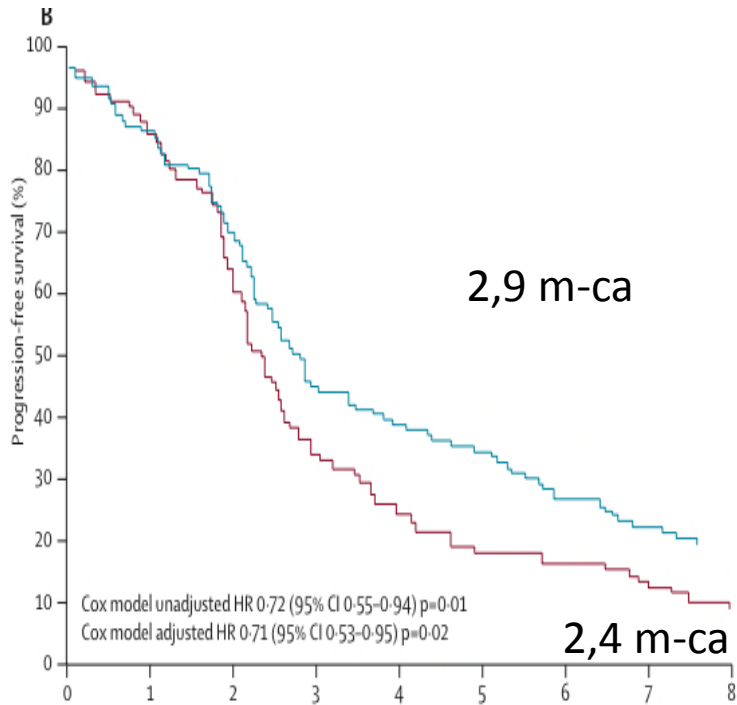
No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
Erlotinib	21	15	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Docetaxel	30	12	5	3	0	0	0	0	0	0	0



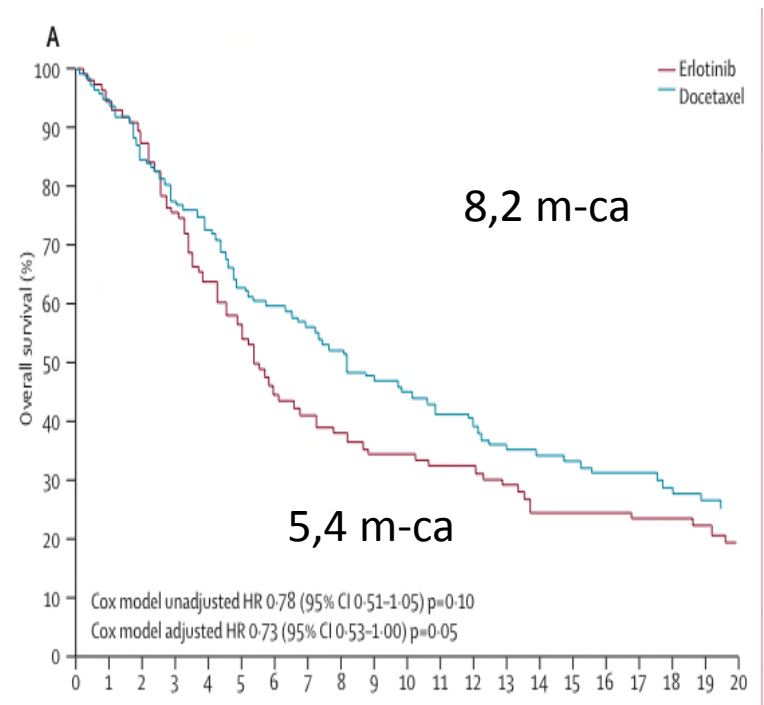
No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
Erlotinib	21	18	11	7	4	4	4	4	4	4	4
Docetaxel	30	23	18	9	2	2	2	2	2	2	2

# TAILOR Study

## PFS

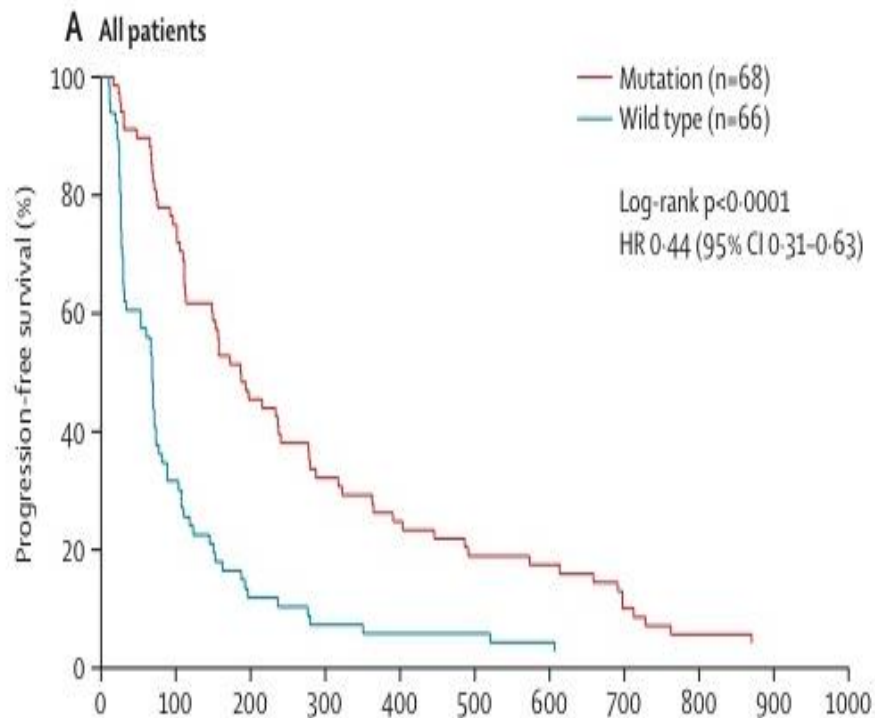


## OS

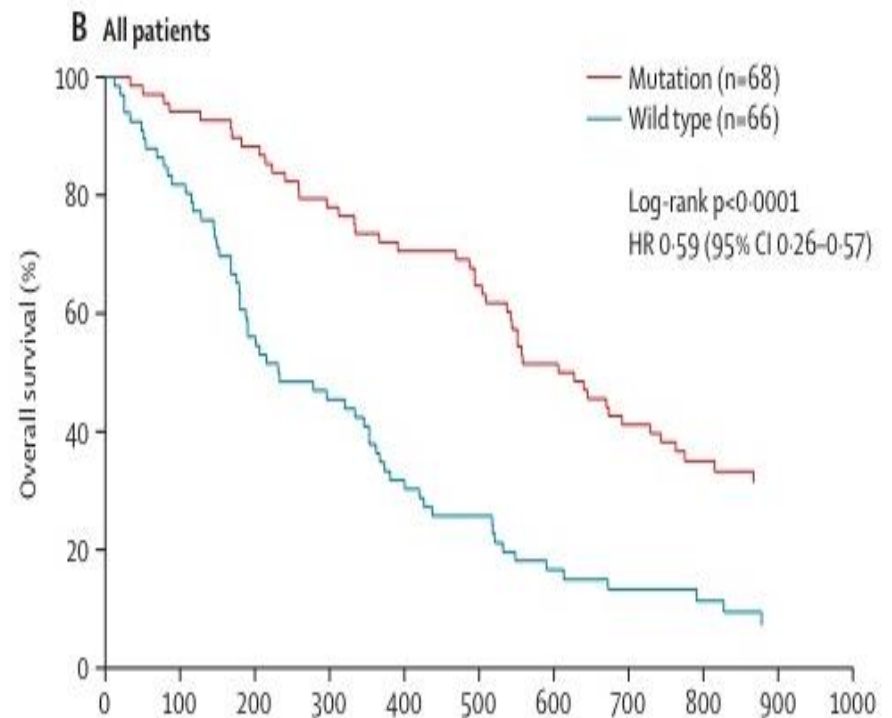


# Ikotynib wobec gefitynib III faza

## PFS

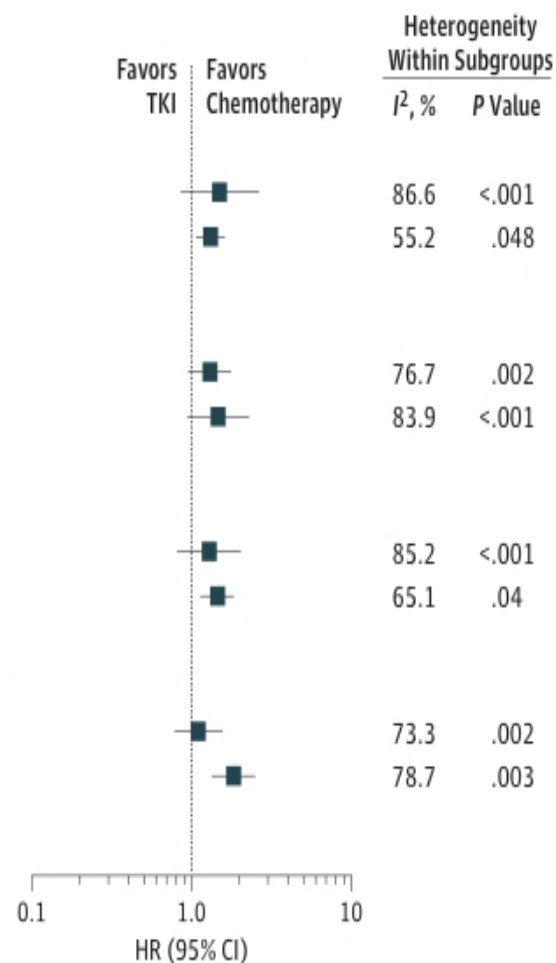


## OS



# TKI wobec CTH w II linii M/+/ Metaanaliza

Subgroup	No. of Trials	No. of Patients With WT EGFR		Progression-Free Survival, HR (95% CI)
		TKI	Chemotherapy	
<b>Line of treatment</b>				
First <sup>5,14,28-30</sup>	4	258	244	1.53 (0.87-2.69)
Second or later <sup>12,13,15,27,31-34</sup>	6	498	493	1.34 (1.09-1.65)
Subgroup difference: <i>P</i> = .58				
<b>Experimental drug</b>				
Erlotinib <sup>13-15,29,32,33</sup>	5	433	406	1.33 (0.97-1.81)
Gefitinib <sup>5,12,27,28,30,31,34</sup>	5	323	331	1.49 (0.95-2.33)
Subgroup difference: <i>P</i> = .67				
<b>Ethnicity</b>				
Asian-dominant <sup>5,28-31,33,34</sup>	6	347	313	1.30 (0.82-2.06)
White-dominant <sup>12-15,27,32</sup>	4	409	424	1.47 (1.15-1.87)
Subgroup difference: <i>P</i> = .78				
<b>EGFR mutation analysis method</b>				
Direct sequencing-only <sup>12,13,27,29-32,34</sup>	6	328	335	1.12 (0.79-1.58)
More sensitive platform <sup>5,14,15,28,33</sup>	4	428	402	1.84 (1.35-2.52)
Subgroup difference: <i>P</i> = .11				



KOMU???

# Czynniki predykcyjne

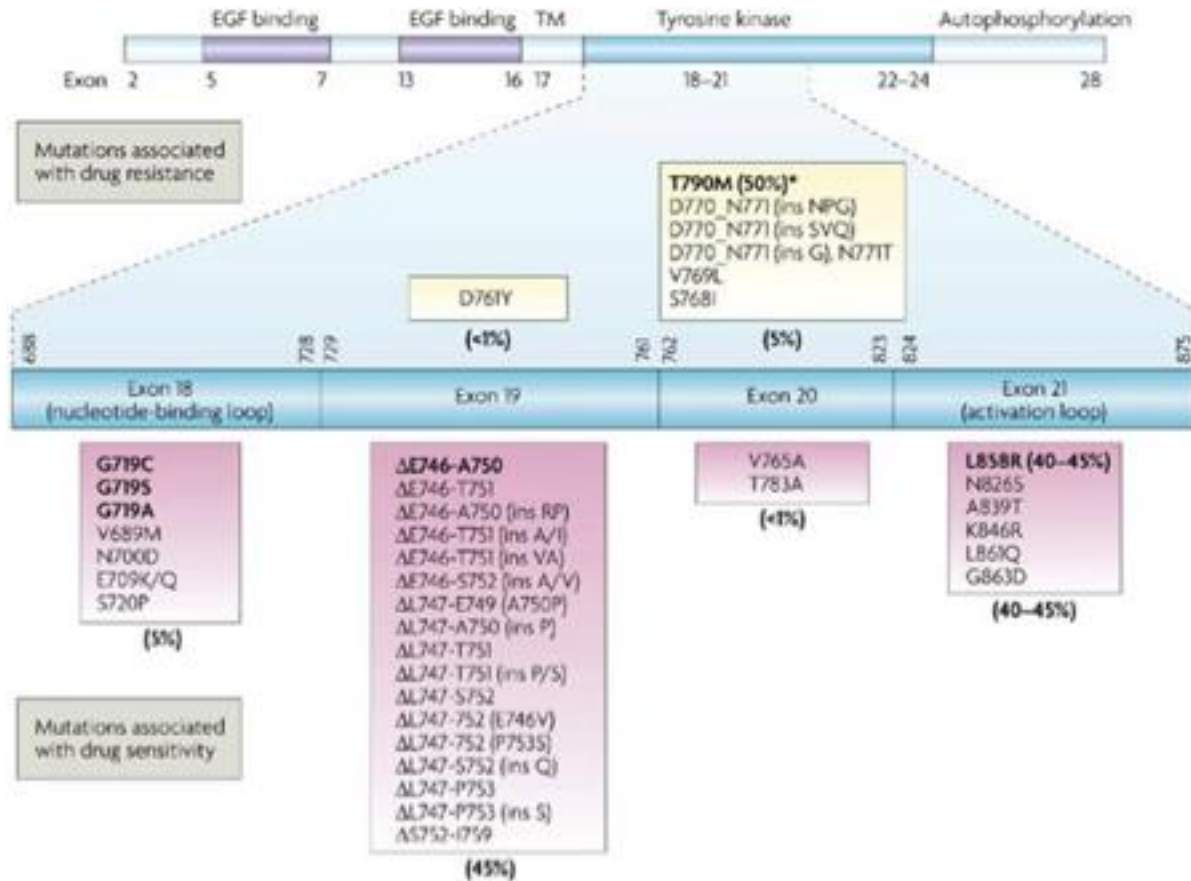
## KLINICZNE

- palenie tytoniu
- płeć żeńska
- gruczołowy typ raka
- rasa żółta

## MOLEKULARNE

- ekspresja EGFR (IHC)
- amplifikacja / polisomia *EGFR* (FISH)
- mutacja *EGFR* (PCR)
- inne (np. mutacja *K-RAS*)

# EGFR mutacije

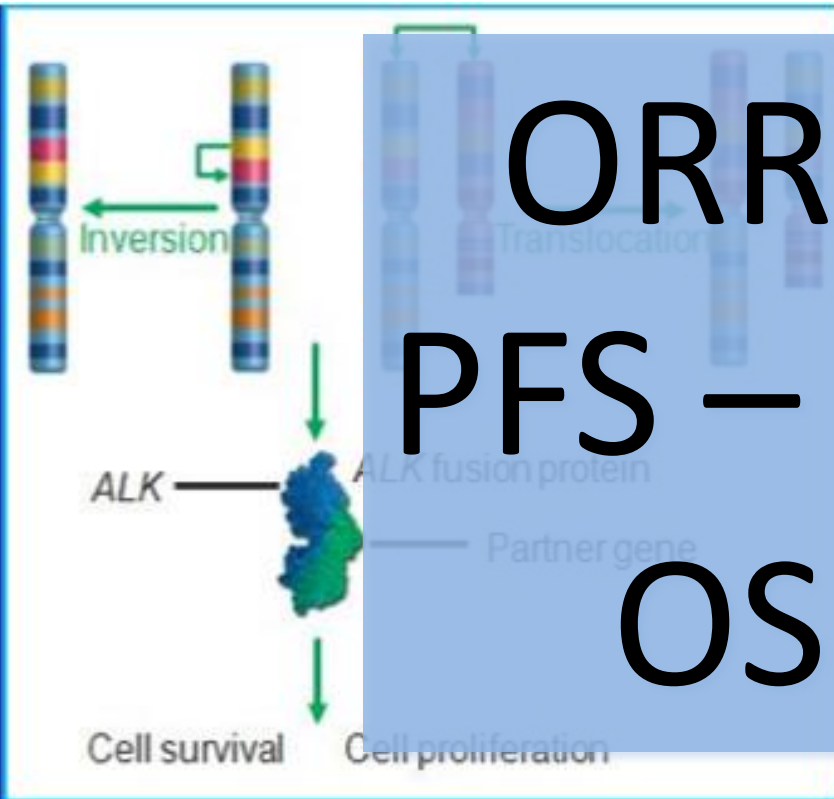


# Szlak ALK - Kryzotynib

ORR – 80%

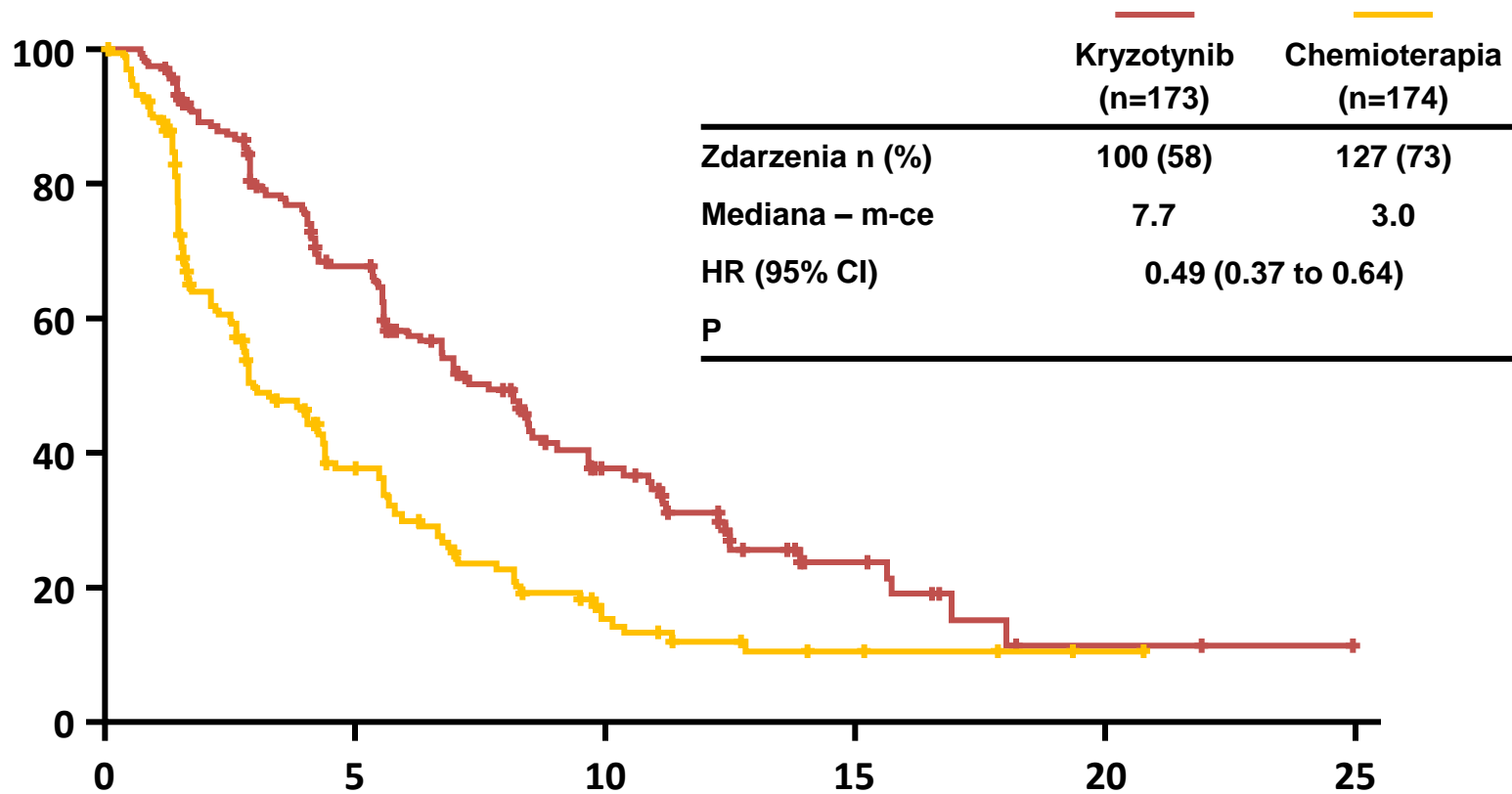
PFS – 14 m-cy

OS – NR

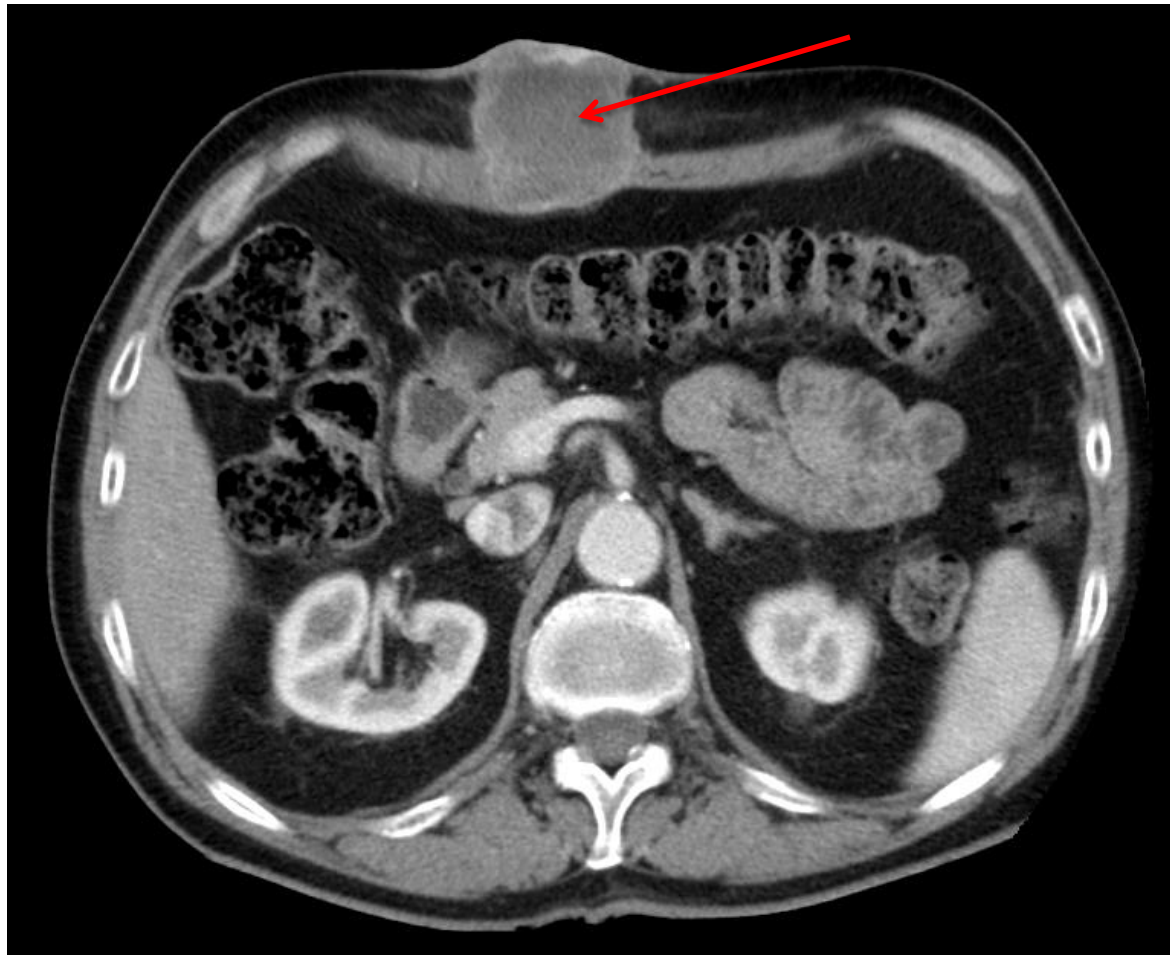




# PROFILE 1007 - PFS – ocena niezależna

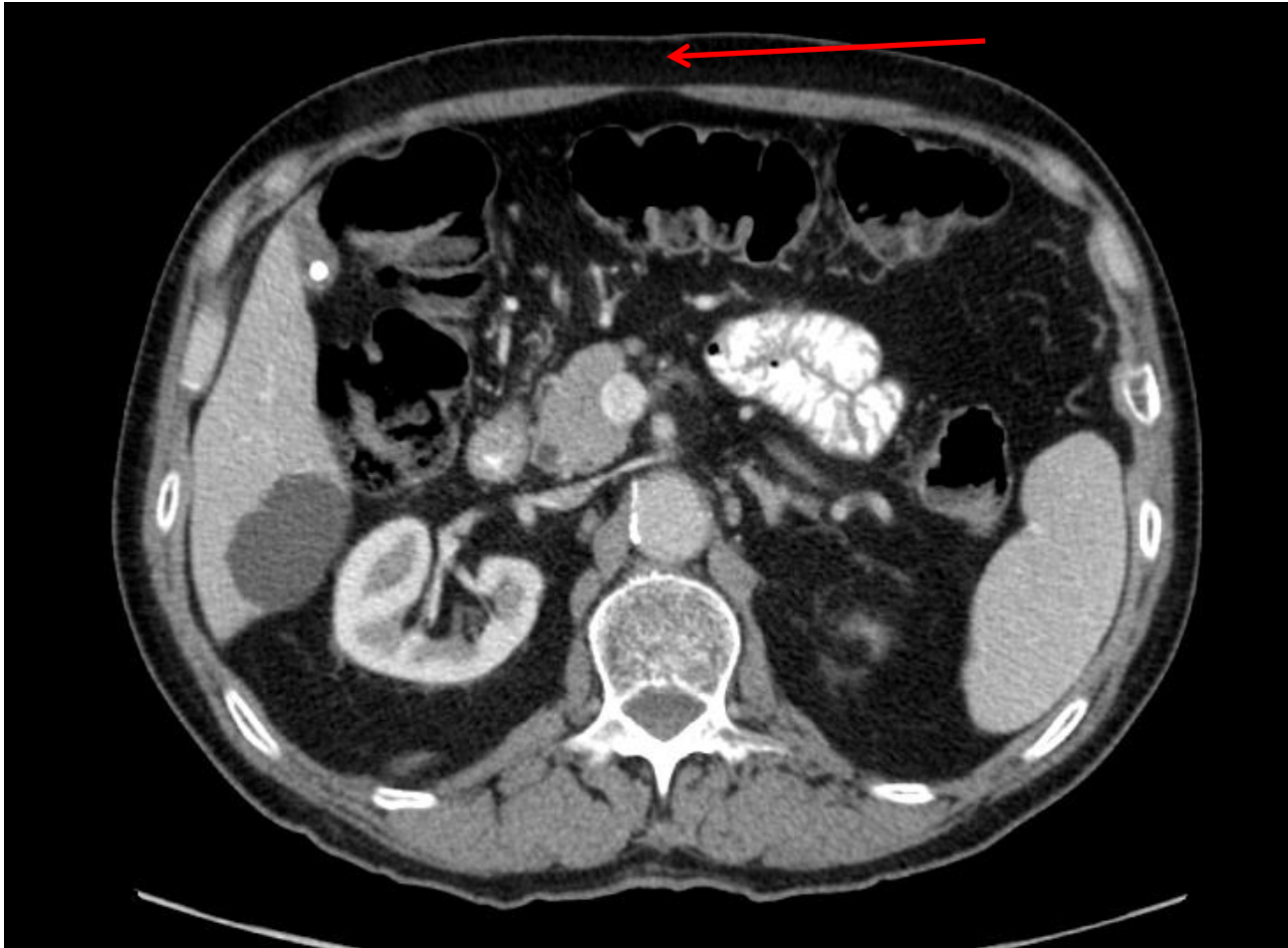


# Leczenie TKI - wyjściowa KT KLP

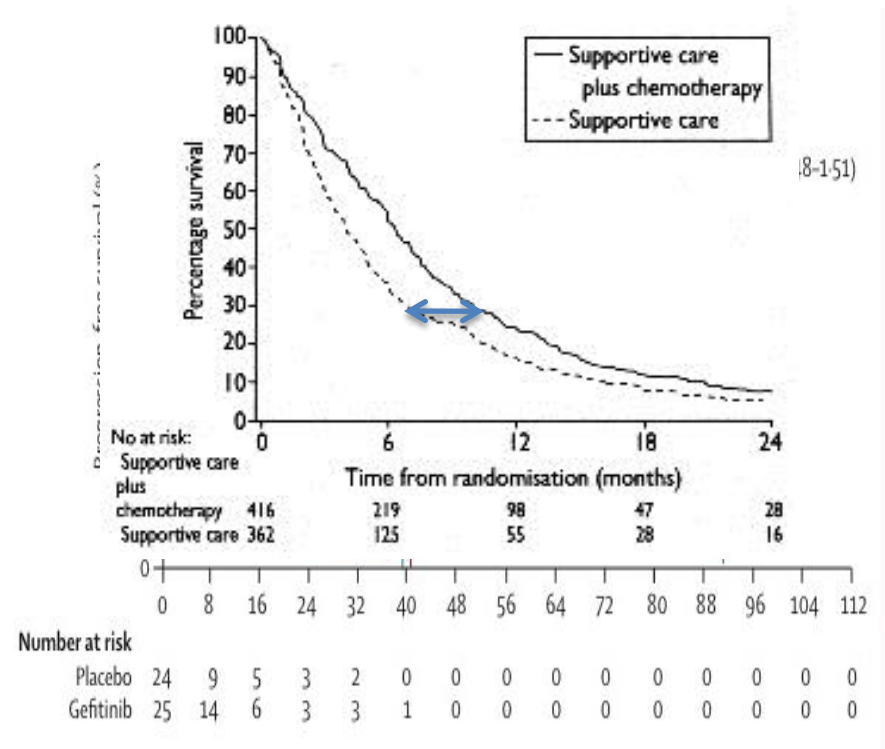
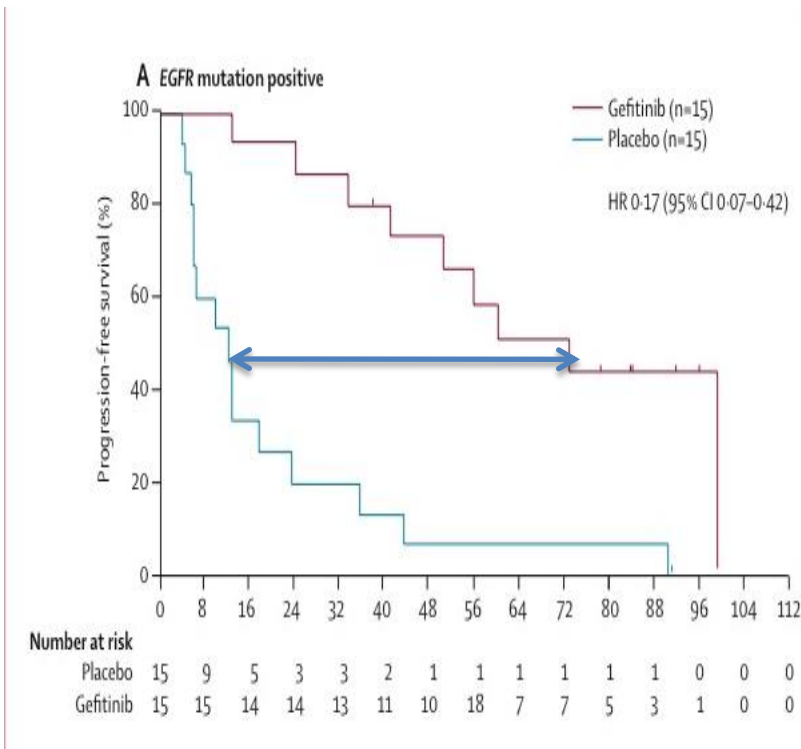


# Ocena odpowiedzi na leczenie TKI - CR

Badanie po 36 miesiącach leczenia



# INFORM – stan mutaciji EGFR



# IMMUNOTERAPIA

# Immunomodulacja procesu nowotworowego

## Eliminacja

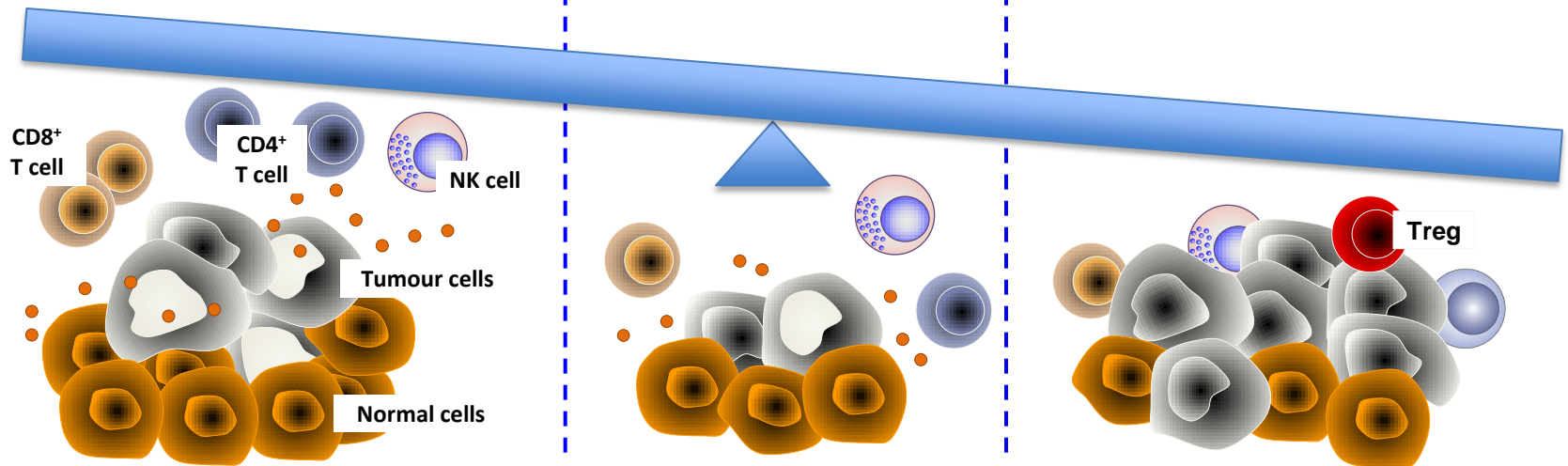
- Efektywny proces prezentacji antygeny
- Efektywna aktywacja i funkcja komórek efektorowych

## Równowaga

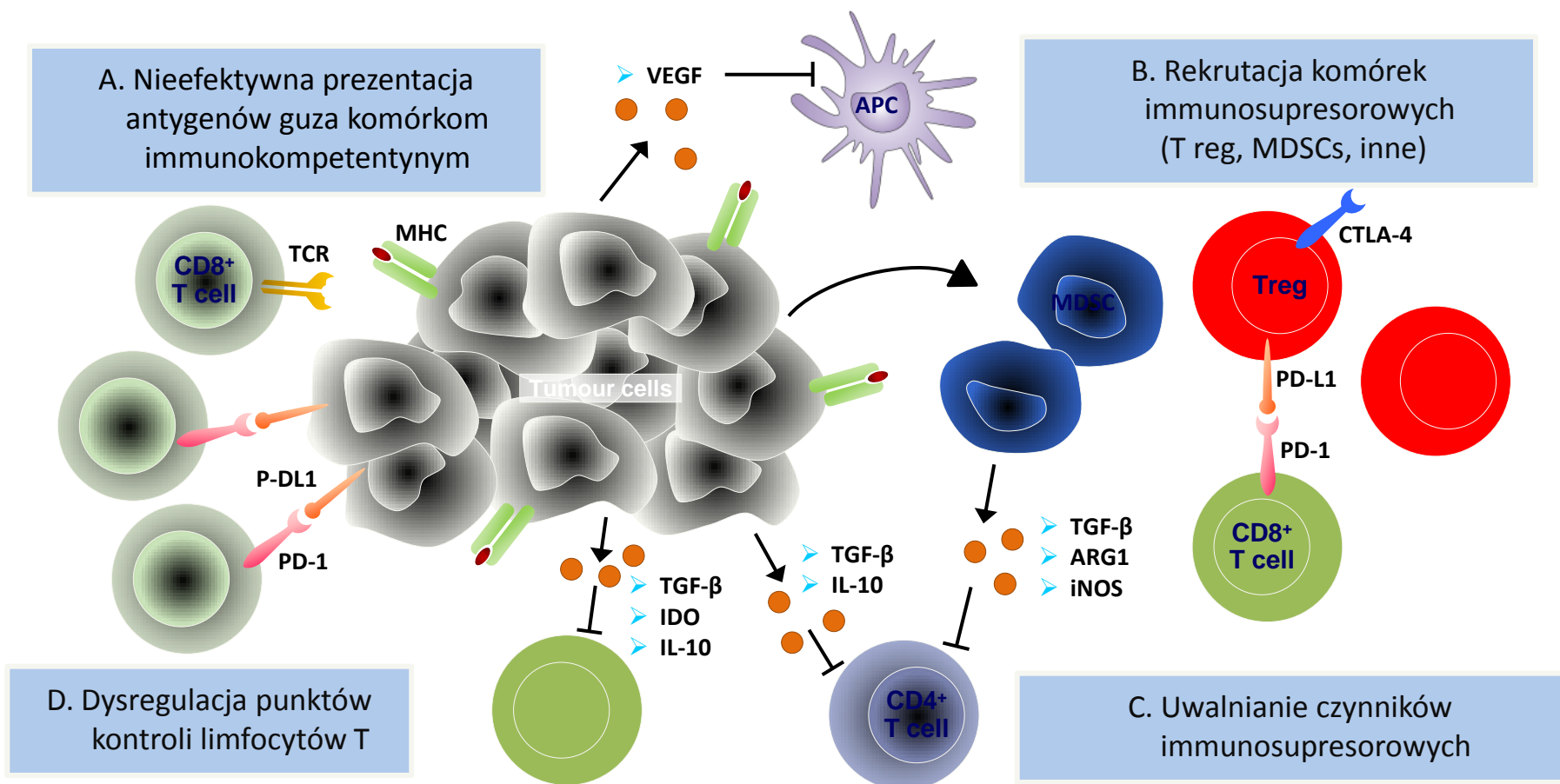
- Niestabilność genetyczna
- Heterogeniczność guza
- Selekcja immunologiczna

## Progresja

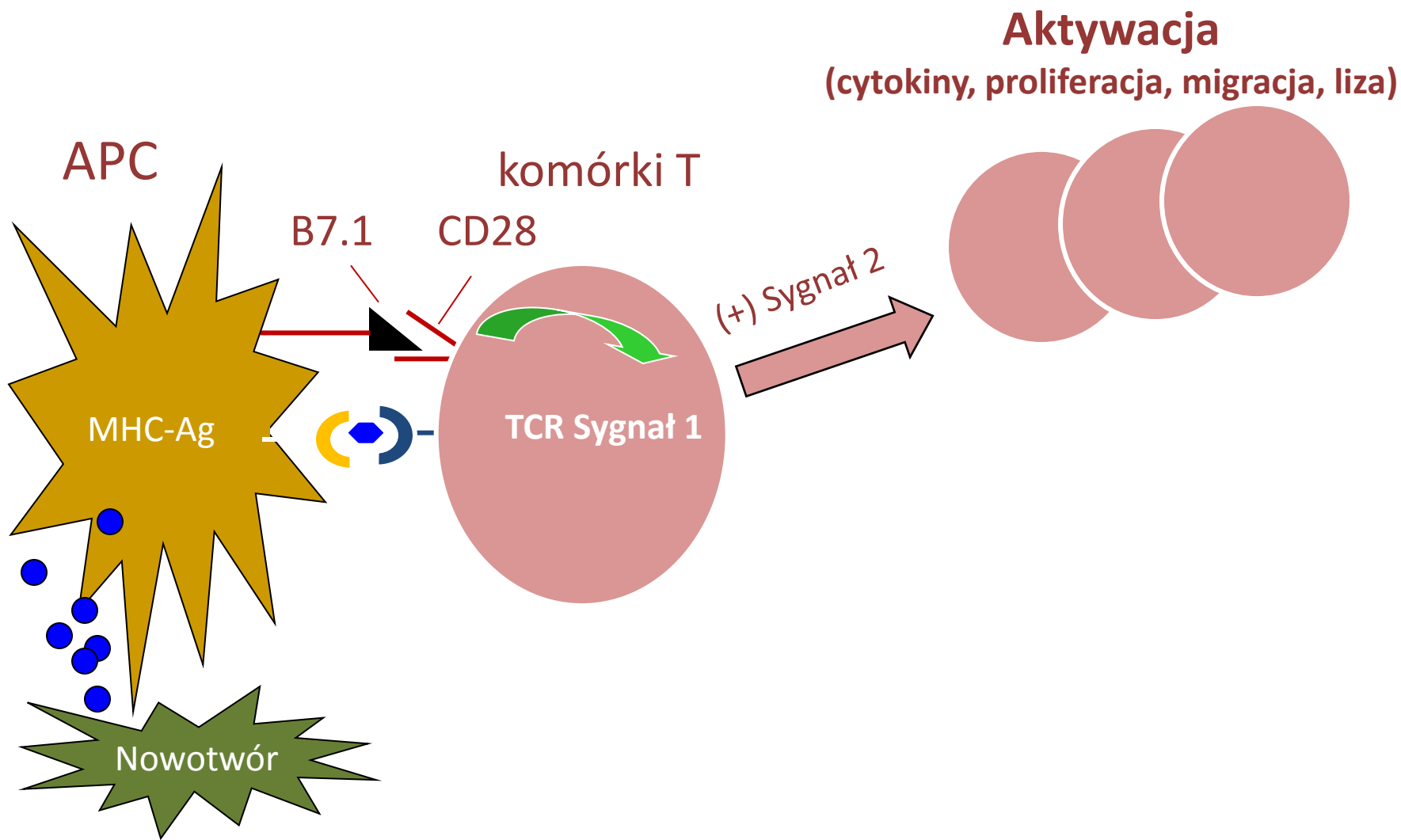
- Wyrwanie się spod nadzoru immunologicznego



# Mechanizmy uwalniania spod nadzoru immunologicznego

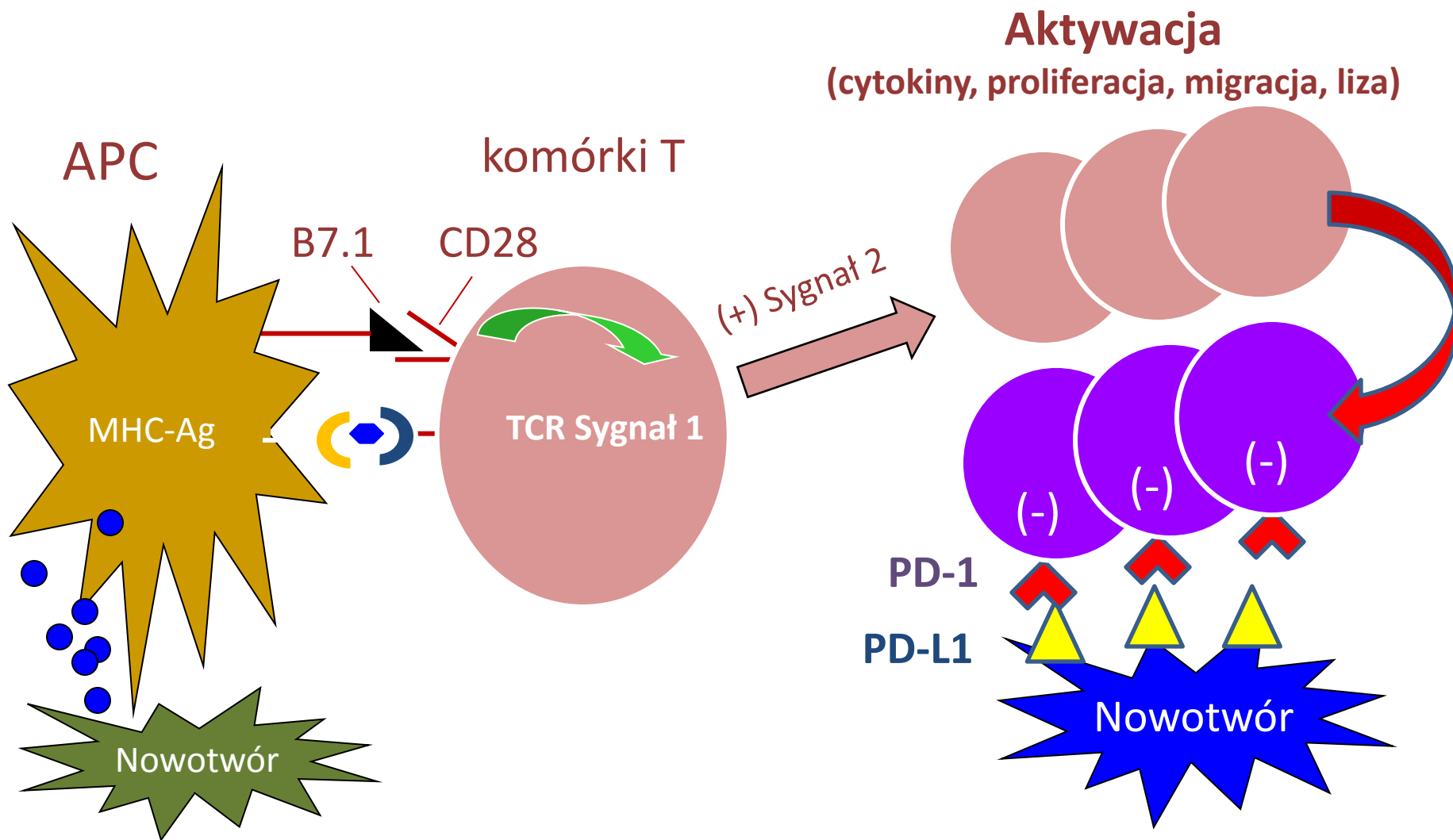


# Rola PD-1 w hamowaniu odpowiedzi immunologicznej

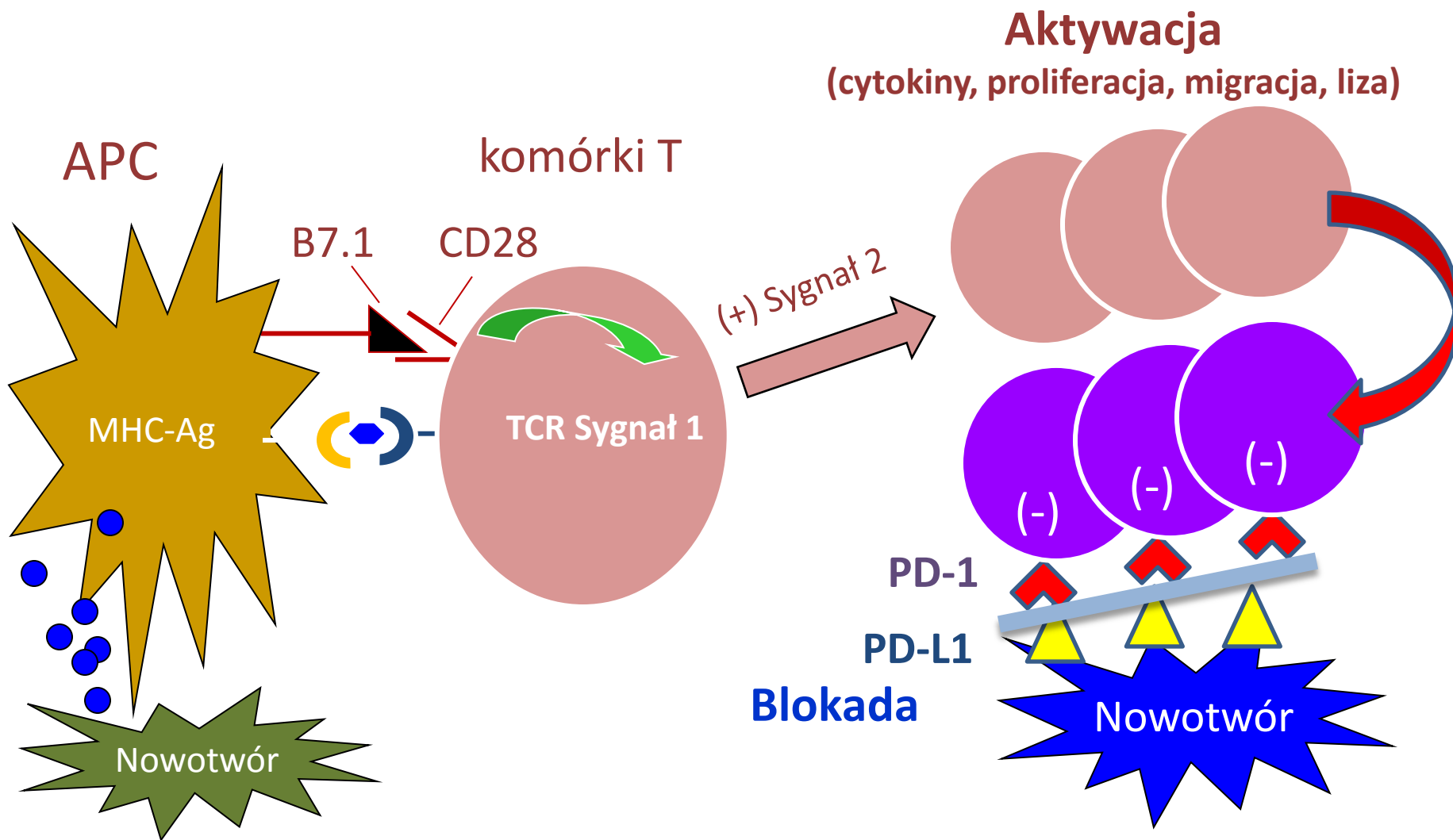




# Rola PD-1 w hamowaniu odpowiedzi immunologicznej



# Rola PD-1 w hamowaniu odpowiedzi immunologicznej

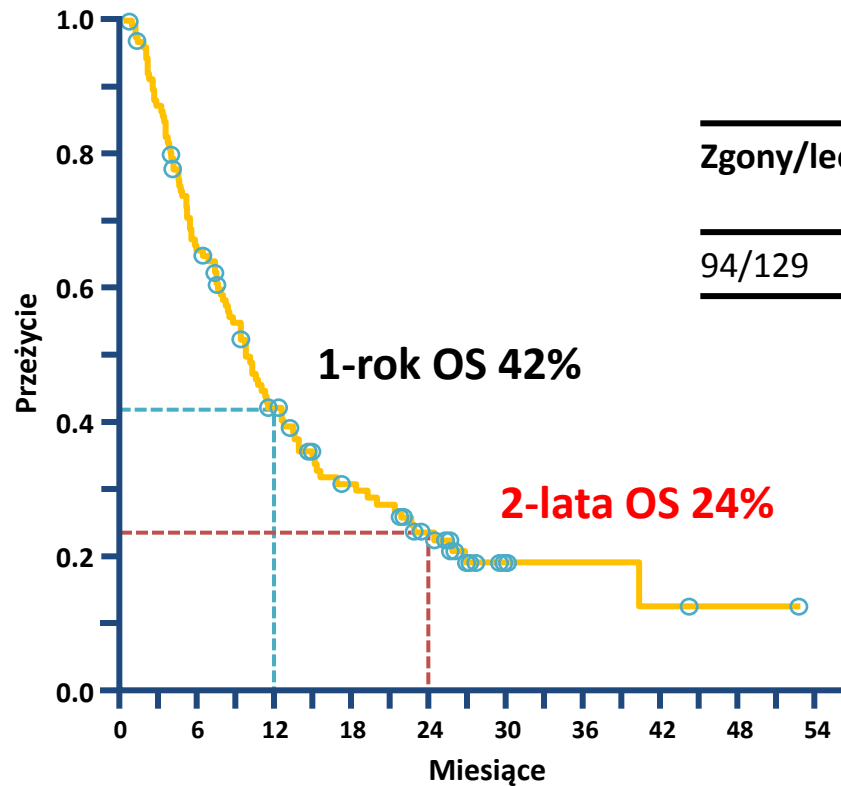


# Niwolumab - Faza IB

<b>Wcześniejsze linie leczenia, n (%)</b>	
<b>1–2</b>	<b>59 (46)</b>
<b>3–5</b>	<b>70 (54)</b>
<b>Rodzaj leczenia, n (%)</b>	
<b>Chemioterapia z DDP</b>	<b>128 (99)</b>
<b>TKI</b>	<b>36 (28)</b>
<b>Histologia, n (%)</b>	
<b>Płaskonabłonkowy</b>	<b>54 (42)</b>
<b>Nie Płaskonabłonkowy</b>	<b>74 (57)</b>
<b>Nieznany</b>	<b>1 (1)</b>
<b>ECOG PS, n (%)</b>	
<b>0–1</b>	<b>127 (98)</b>
<b>2</b>	<b>2 (2)</b>

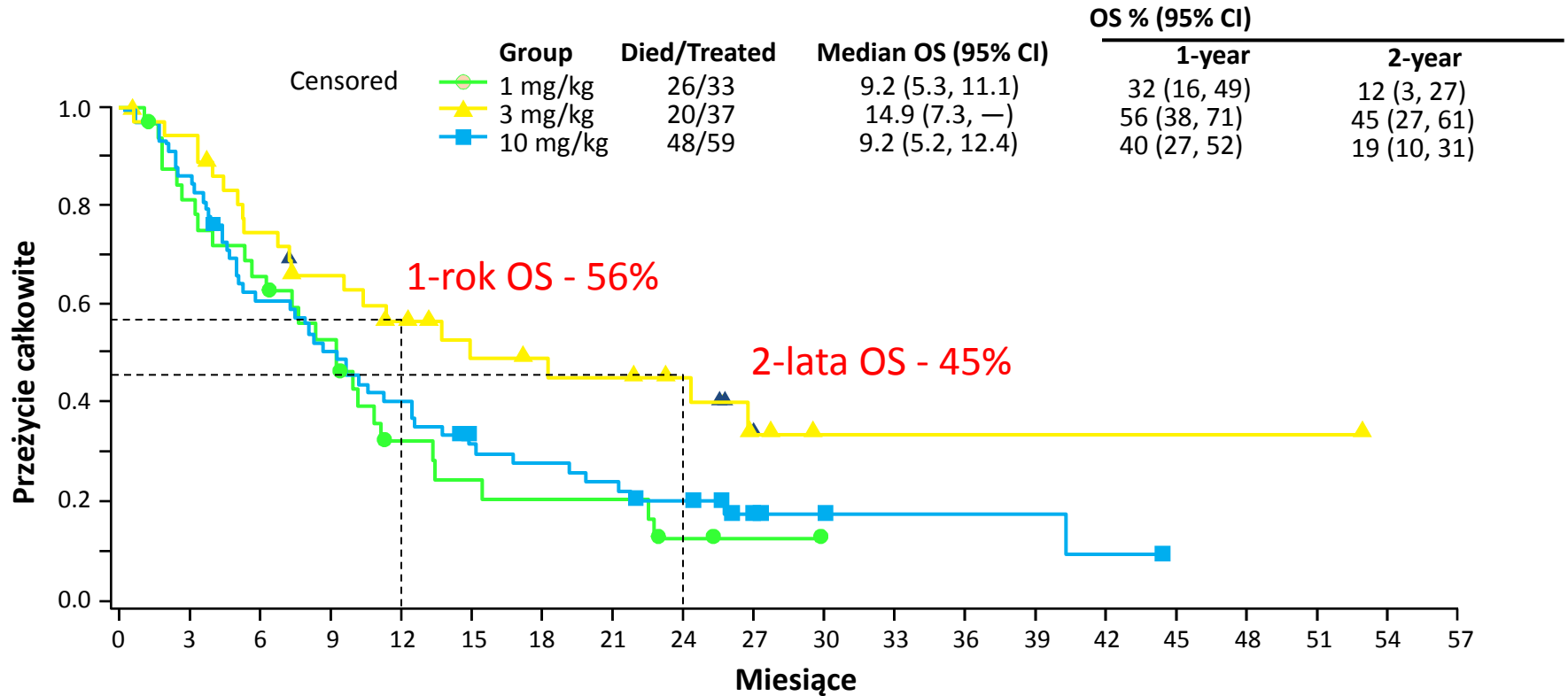
# Niwolumab – Monoterapia - Przeżycie całkowite

## NDRP

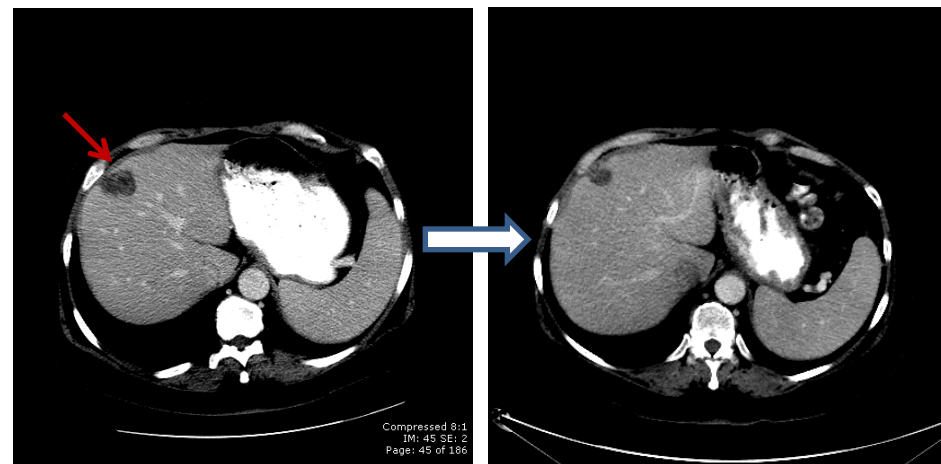
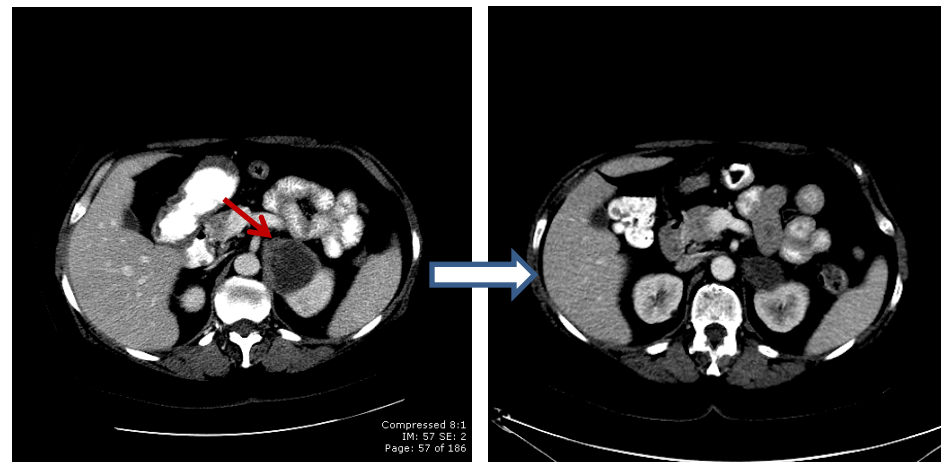
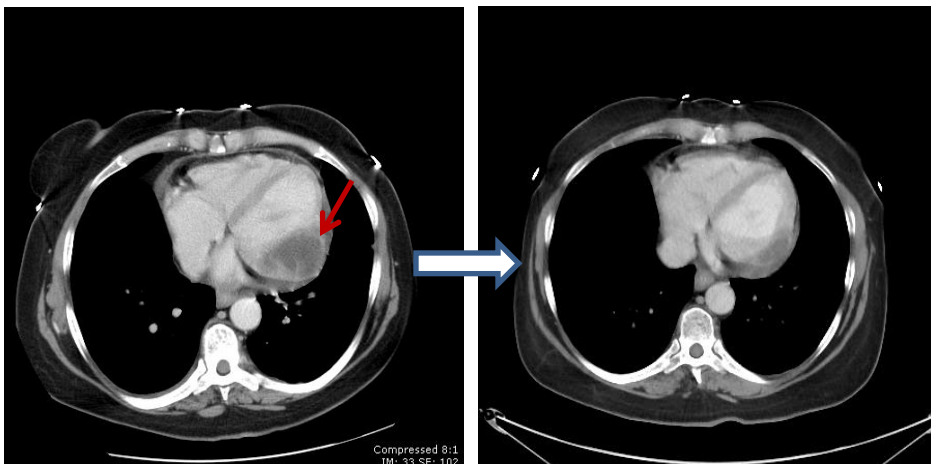
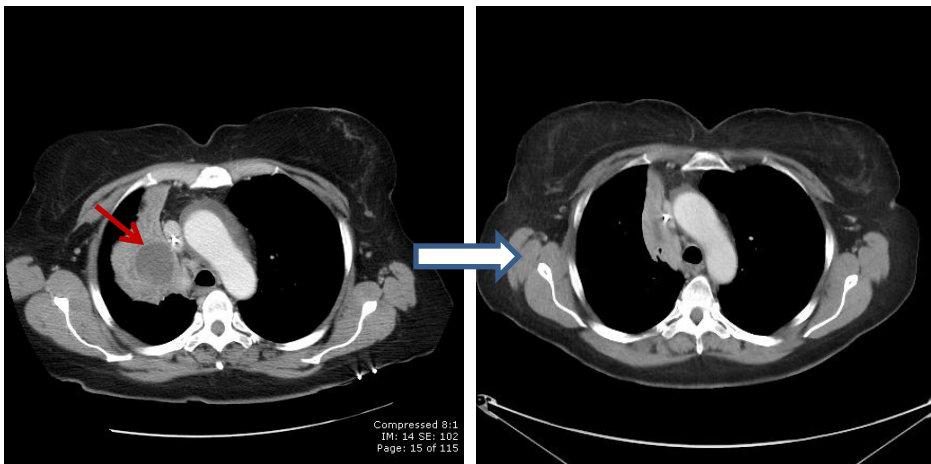


# Niwolumab – Monoterapia - Dobór dawki

## OS

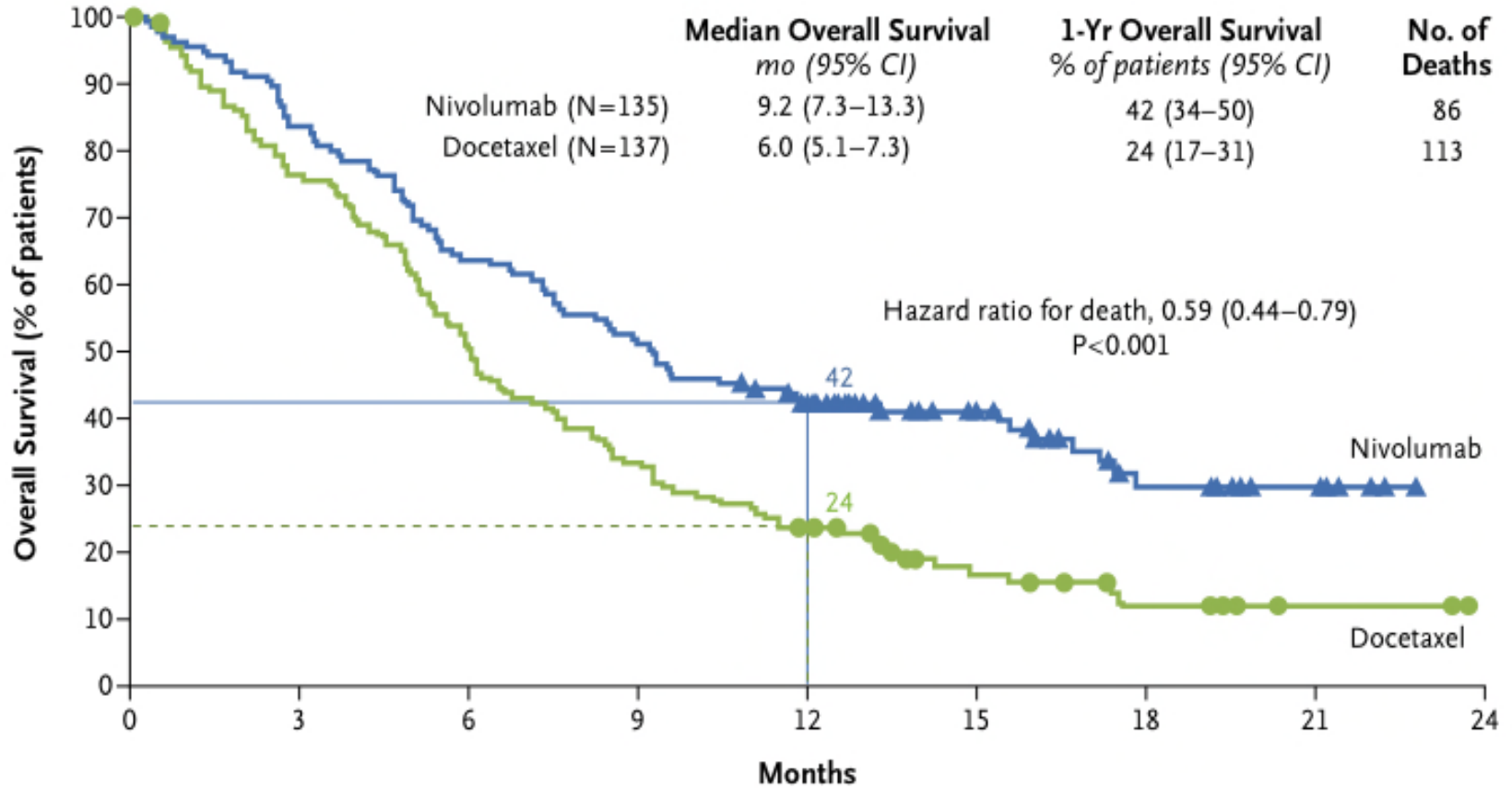


# Przed/Po Anty-PD



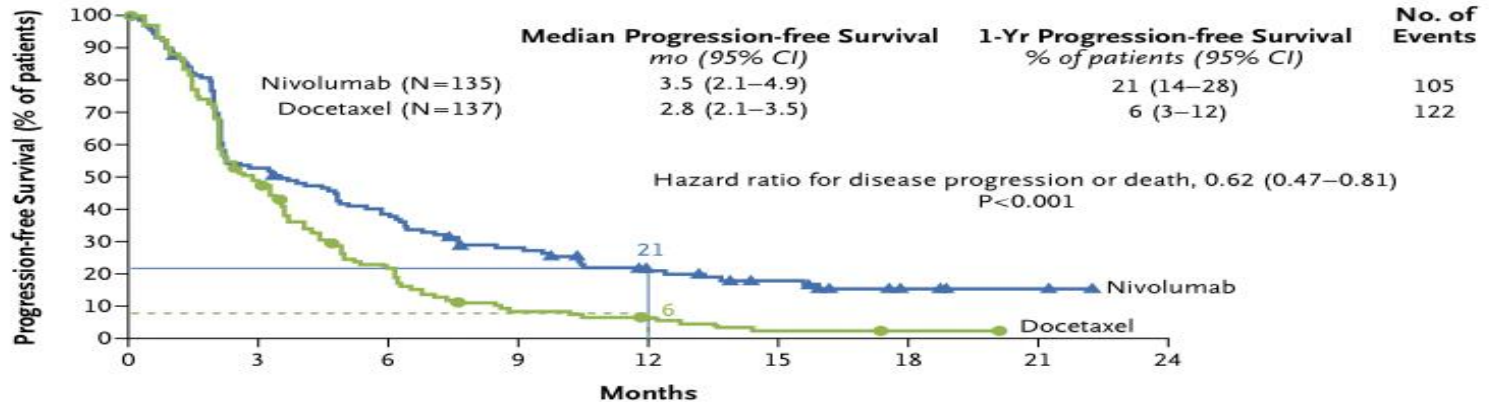
- 58 lat były palacz NDRP - SCC
- po 4 liniach CTH

# Niwolumab wobec docetakselu – III faza - OS



# Niwolumab wobec docetakselu – III faza - PFS

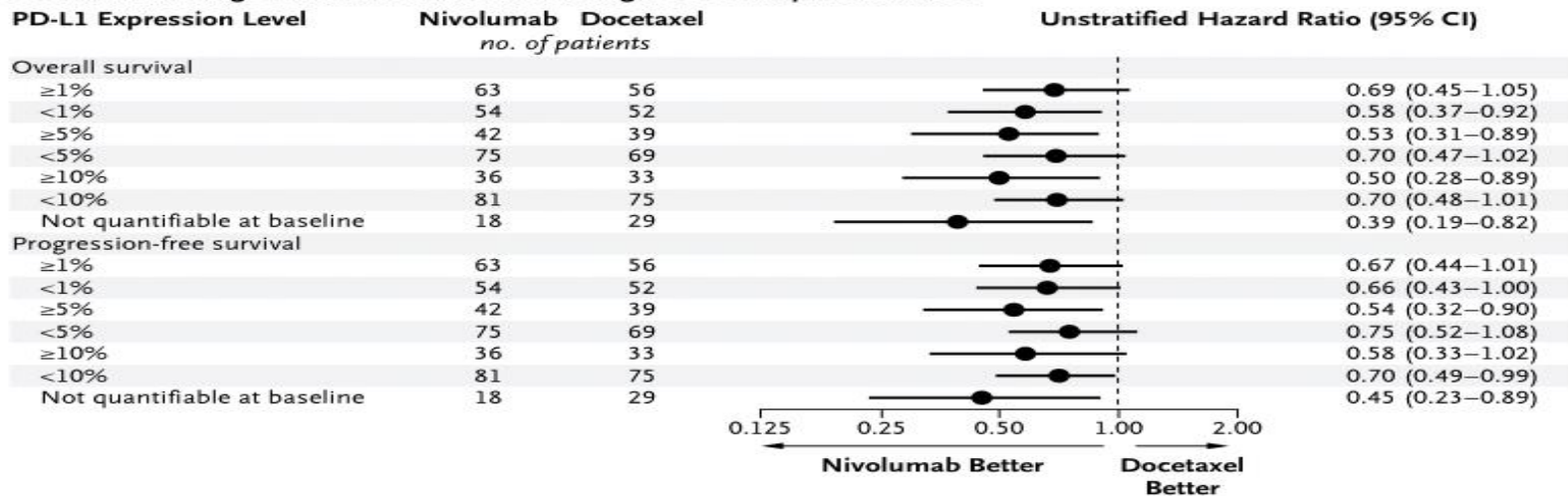
## B Progression-free Survival



### No. at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Nivolumab	135	68	48	33	21	15	6	2	0
Docetaxel	137	62	26	9	6	2	1	0	0

## C Overall and Progression-free Survival According to PD-L1 Expression Level





## Anty PD-1, PDL-1 - ORR

Lek	ORR	Liczba chorych
Niwolumab	16-67%	> 200
Pembrolizumab	25-37%	>200
MPDL 3280A	23-83%	>150
BMS 936559	10%	75
MEDI 4736	15%	13

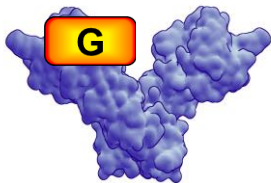
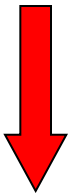
- Nieokreślony czynnik predykcyjny – PDL-1
- Większy ORR w grupie PDL-1 (+), ale odpowiedzi też w PDL-1 (-)
- Brak standaryzacji metody
- Wpływ leczenia na ekspresję PDL-1 w kom. nowotworowych
- Konieczność walidacji w badaniach prospektywnych
- Kryteria RECIST 1.1 wobec irRC

March 4, 2015 -- The U.S. Food and Drug Administration expanded the approved use of [Opdivo](#) (nivolumab) to treat patients with advanced (metastatic) squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) with progression on or after platinum-based chemotherapy.

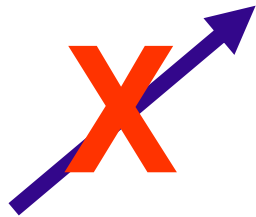
**LEKI NOWE**

# Ganetespib – mechanizm działania

**Ganetespib**



**HSP90**



## Hamowanie aktywności onkogenów

- ALK, EGFR, HER2, szlak KRAS (RAF, MEK, ERK), AR, ER, JAK2

## Hamowanie przerzutowania i angiogenezy

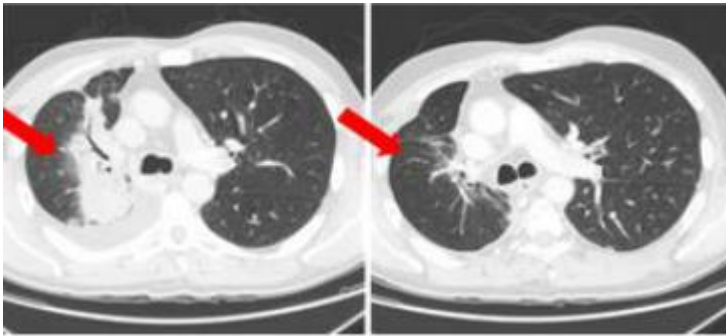
- Angiogeneza: HIF-1 $\alpha$ , VEGFR, PDGFR, VEGF
- Przerzutowanie: MET, RAF, AKT, MMPs, HIF-1 $\alpha$ , IGF-1R

## Synergizm z CTH i LUM

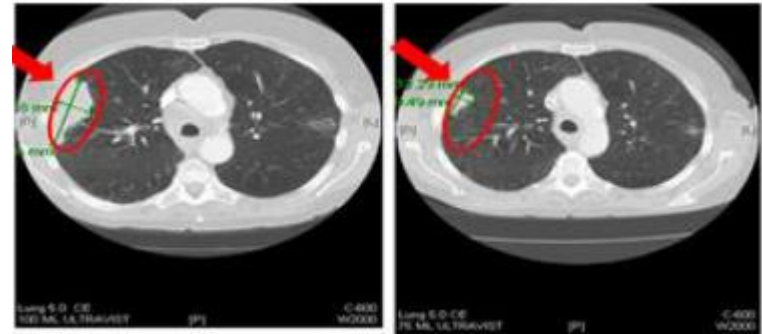
- DNA naprawa, antyapoptoza, punkty kontroli cyklu komórkowego: ATR, BRCA1/2, BCL2, CDK1/4, CHK1, surwiwin, WEE1, HIF-1 $\alpha$

# Ganetespib

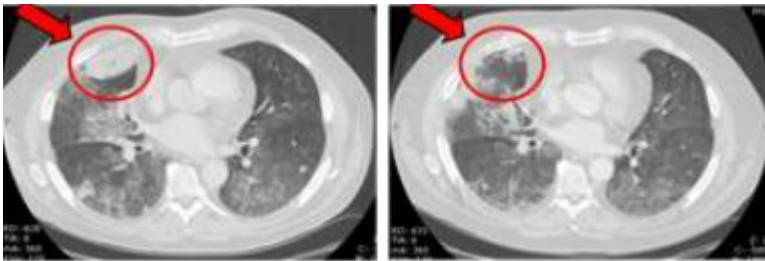
ALK +/- NDRP



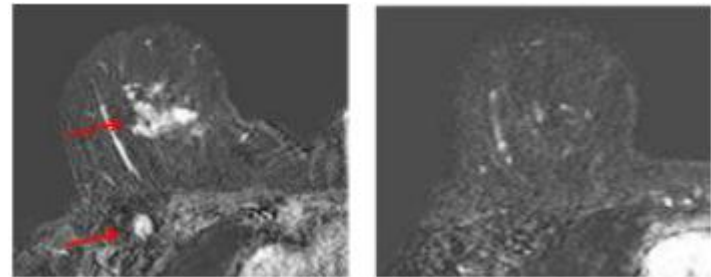
Żołądek



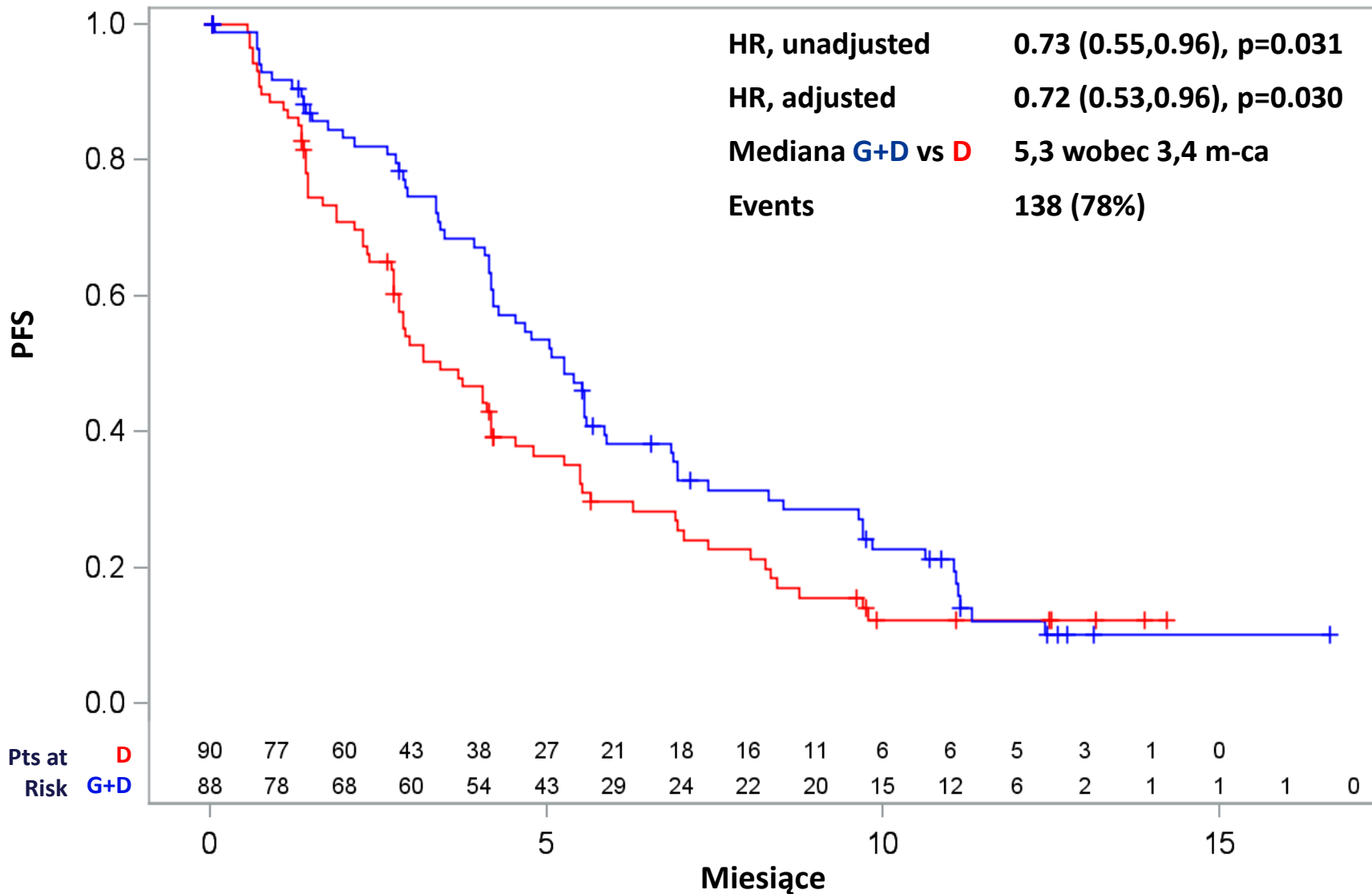
BRAF +/- NDRP



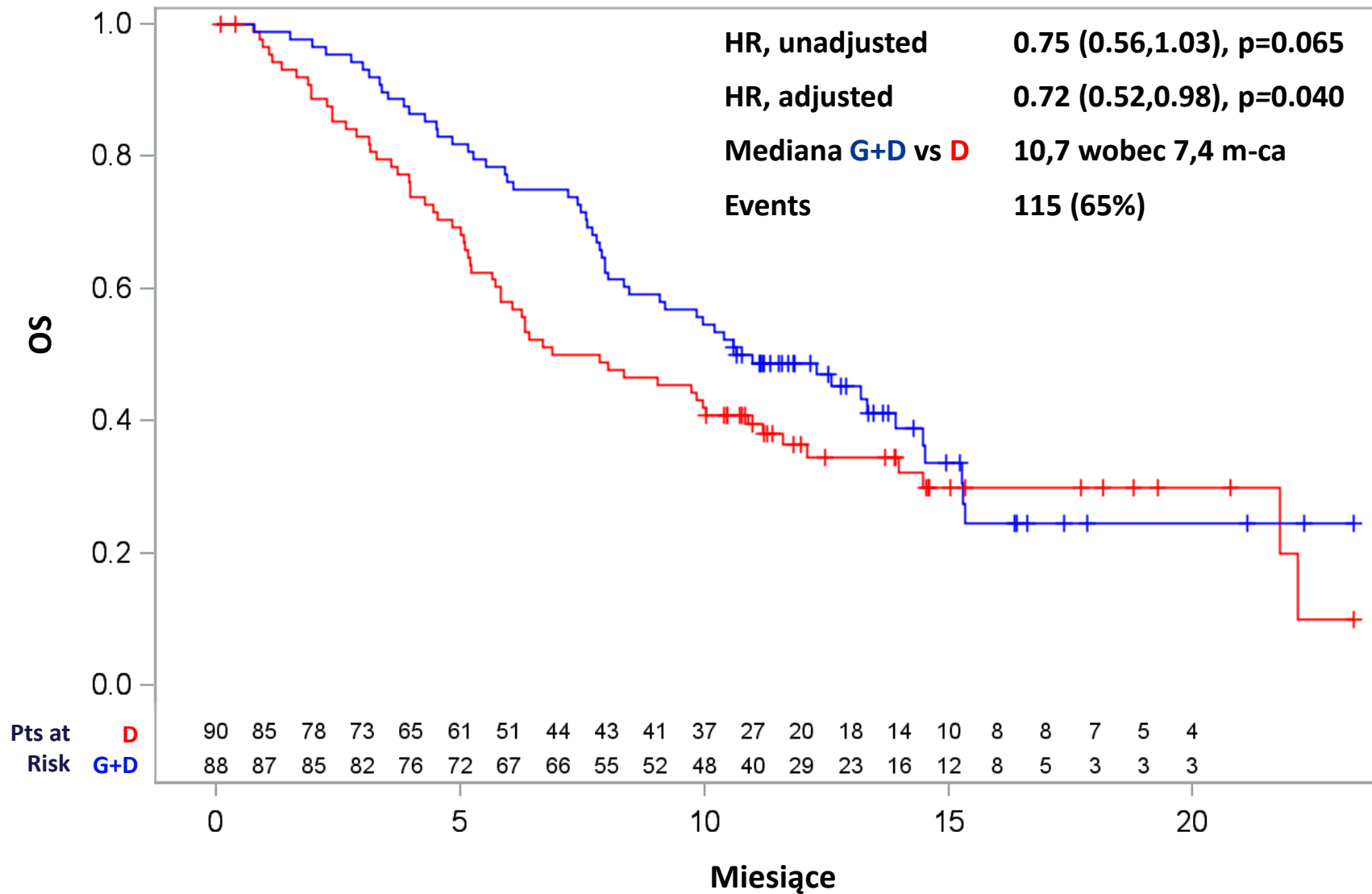
Pierś



# Ganetespib - PFS

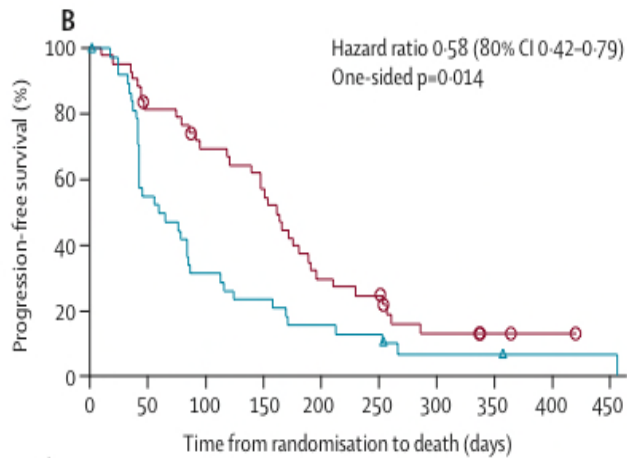


# Ganetespib - OS



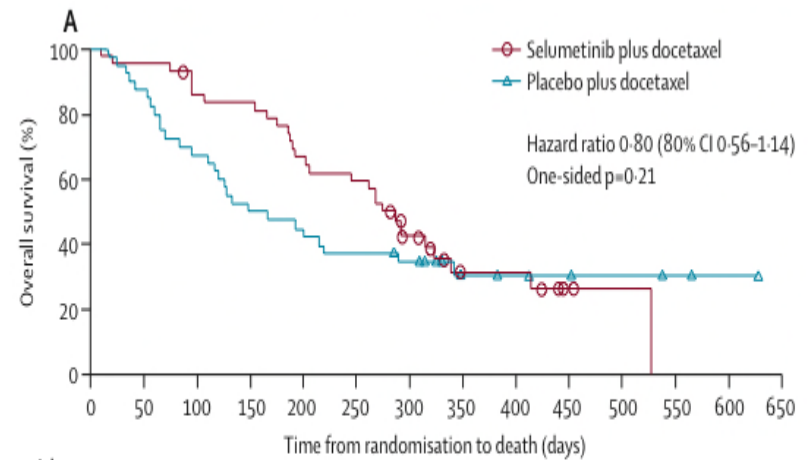
# Selumetynib + DXL wobec DXL

PFS 5,5 wobec 2,1 m-ca



Number at risk	0	50	100	150	200	250	300	350	400	450
Selumetinib plus docetaxel	43	34	28	23	12	10	4	2	1	
Placebo plus docetaxel	40	21	12	9	6	5	2	2	1	1

OS 9,4 wobec 5,2 m-ca



Number at risk	0	50	100	150	200	250	300	350	400	450	500	550	600	650
Selumetinib plus docetaxel	43	41	36	35	28	25	14	6	6	2	1			
Placebo plus docetaxel	40	35	27	20	18	15	13	6	5	4	3	2	1	



# Korzyści terapeutyczne z terapii paliatywnej chorych na NDRP

	CHORZY NIE LECZENI	CHORZY LECZENI I LINIA TKI	CHORZY LECZENI II LINIĄ CTH	Immunoterapia po PD
OS (mediana)	3 miesiące	8-14 miesięcy	dodatkowe 6-8 miesięcy	dodatkowe 6-8-10 miesięcy
	<b>Postęp w zakresie wydłużenia czasu przeżycia ogółem</b> →			
Przeżycia 1 roku	10%	80%	50%	40-50%
	<b>Postęp w zakresie wskaźnika przeżyć 1 i 2 i 3 lat</b> →			
Jakość życia	-	poprawa	poprawa	brak danych

# Podsumowanie

Postępowanie wirtualne!?!?

Dziękuję za uwagę