RAK PŁUCA

2016 ROK

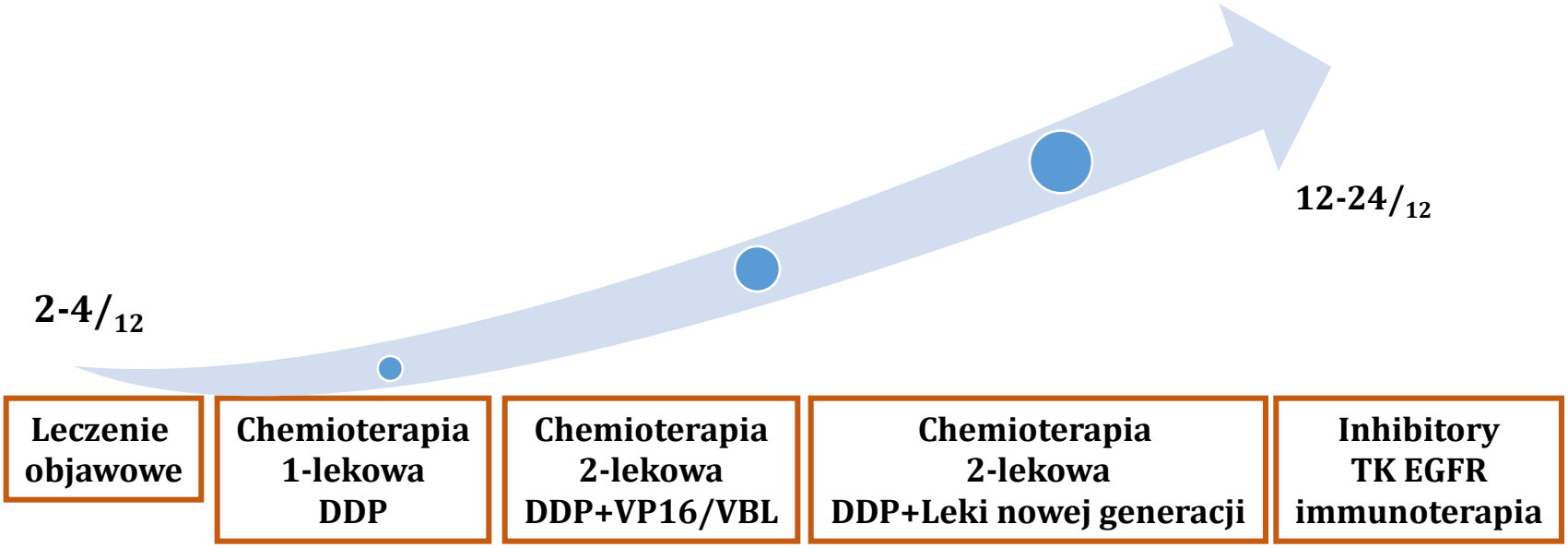
Maciej Krzakowski

CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

MEDIANA CZASU PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO

WWW.COI.PL



RAK PŁUCA

KLASYFIKACJA PATOMORFOLOGICZNA

1990	**Rak Płuca**	
2000	**Niedrobnokomórkowy Rak Płuca**	
	85%	
	Drobnokomórkowy Rak Płuca	
	15%	
2010	**Nie-płaskonabłonkowy rak płuca**	
	■ **rak gruczołowy**	**45%**
	■ **rak wielkokomórkowy**	**10%**
	Płaskonabłonkowy Rak Płuca	**30%**
	Drobnokomórkowy Rak Płuca	**15%**
2015	**Gruczołowy rak płuca**	
	PODTYPY	

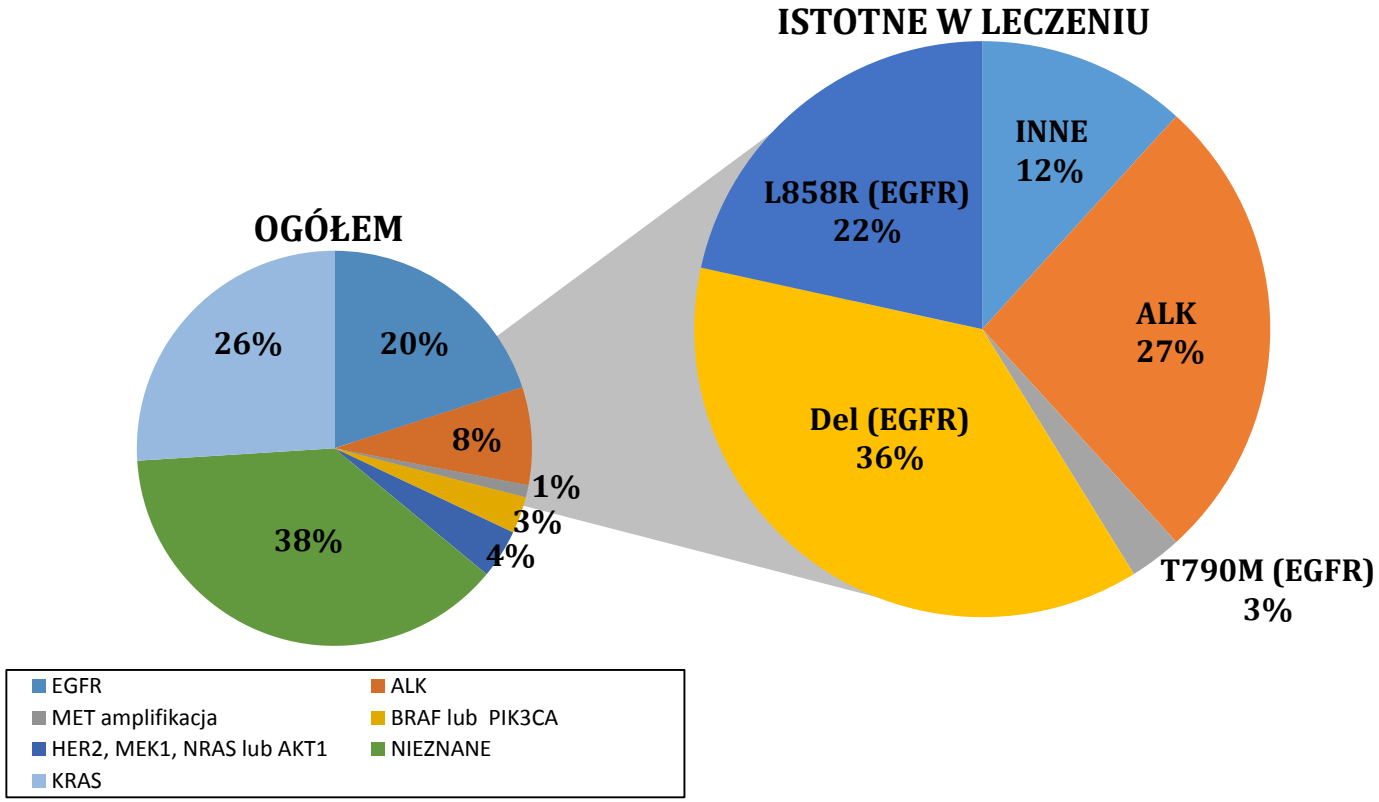
WWW.COI.PL

NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

ZABURZENIA GENETYCZNO-MOLEKULARNE

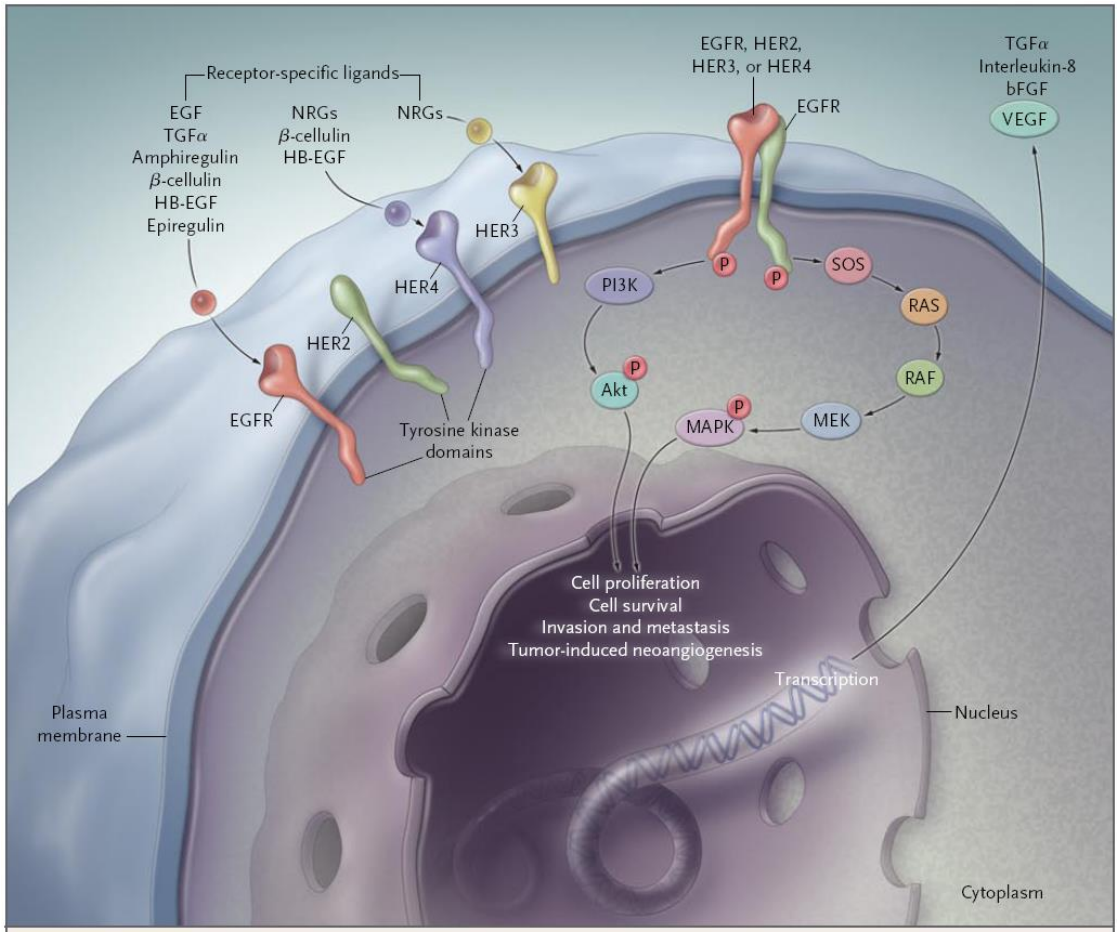
KLINICZNE ZNACZENIE

WWW.COI.PL



** Kris i wsp. JAMA 2014; 311: 1998-2006*

PRZEKAZYWANIE SYGNAŁÓW EGFR - ZALEŻNYCH



** Ciardello & Tortora. N Engl J Med. 2008; 358: 1160-1174*

NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

INHIBITORY TYROZYNOWEJ KINAZY EGFR

BADANIA III FAZY

TKI EGFR WOBEC CTH (EGFR MUT/+/)

Badanie	Lek anty-EGFR	PFS (HR)	
IPASS	Gefitynib	$9{,}6/_{12}$ vs $6{,}3/_{12}$	(0,48)
NEJ 002	Gefitynib	$10{,}8/_{12}$ vs $5{,}4/_{12}$	(0,30)
WJTOG 3405	Gefitynib	$9{,}2/_{12}$ vs $6{,}3/_{12}$	(0,49)
FIRST-SIGNAL	Gefitynib	$8{,}4/_{12}$ vs $6{,}7/_{12}$	0,61)
OPTIMAL	Erlotynib	$13{,}1/_{12}$ vs $4{,}6/_{12}$	(0,18)
CALGB 30406	Erlotynib	$15{,}7/_{12}$ vs $4{,}8/_{12}$	(0,17)
EURTAC	Erlotynib	$9{,}7/_{12}$ vs $5{,}2/_{12}$	(0,37)
LUX-LUNG 3	Afatynib	$14/_{12}$ vs $7/_{12}$	(0,58)
LUX-LUNG 6	Afatynib	$11/_{12}$ vs 6	(0,25)

WWW.COI.PL

NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

INHIBITORY TYROZYNOWEJ KINAZY EGFR

137 CHORYCH MUTACJĄ W GENIE *EGFR*
GEFITYNIB lub ERLOTYNIB

PRZEŻYCIE 5-LETNIE

Czas przeżycia do progresji
Mediana – 12,1/$_{12}$

Czas przeżycia ogółem
Mediana – 30,9/$_{12}$

Przeżycie 5-letnie
14,6%

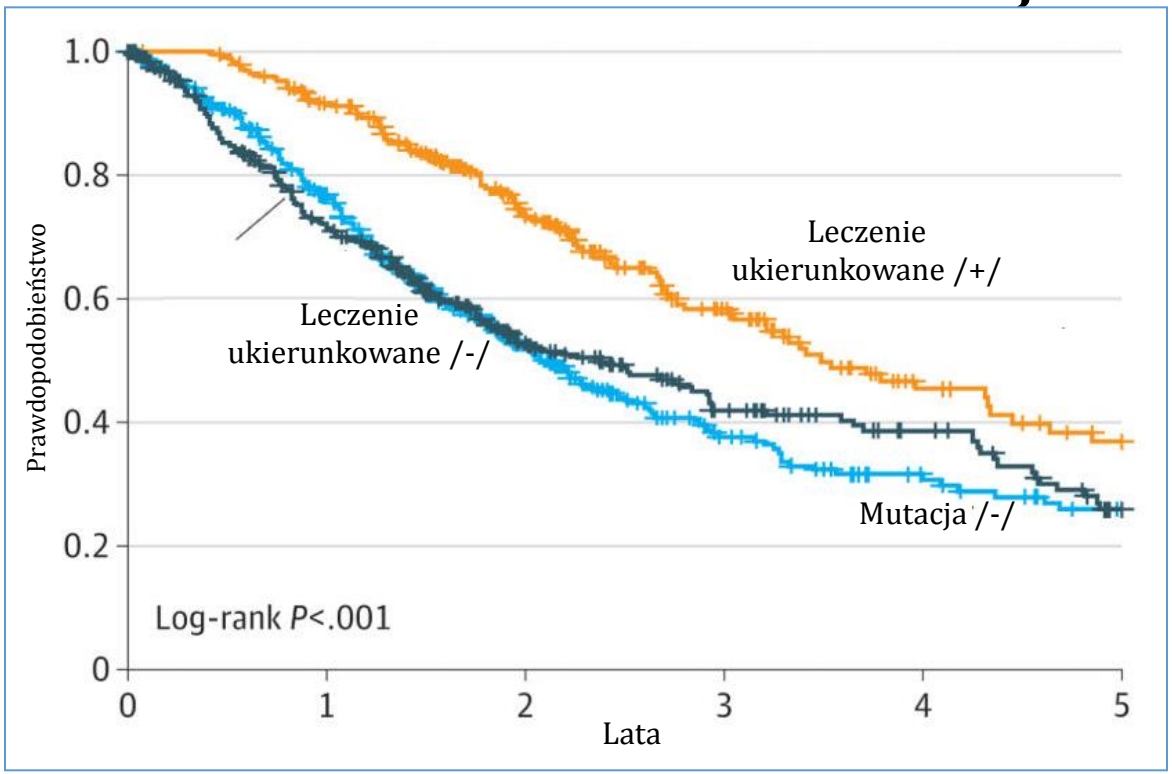
Czynniki predykcyjne długiego przeżycia

- **obecność delecji w eksonie 19**
- **nieobecność przerzutów poza płucami**
- **nieobecność przerzutów w mózgu**
- **zaprzestanie palenia**

* *Lin. J Thorac Oncol 2016; 11: 556-565*

NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

CZAS PRZEŻYCIA OGÓŁEM wobec CHARAKTERYSTYKI MOLEKULARNEJ



** Kris i wsp. JAMA 2014; 311: 1998-2006*

WWW.COI.PL

NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

BADANIE III FAZY IPASS

GEFITYNIB vs CHEMIOTERAPIA

WSKAŹNIKI JAKOŚCI ŻYCIA

% CHORYCH Z POPRAWĄ W ZAKRESIE OBJAWÓW

	FACT-L	LCS
Gefitynib	48%	52%
Chemioterapia	41%	49%

* *Mok i wsp. N Engl J Med. 2009; 361: 247-257*

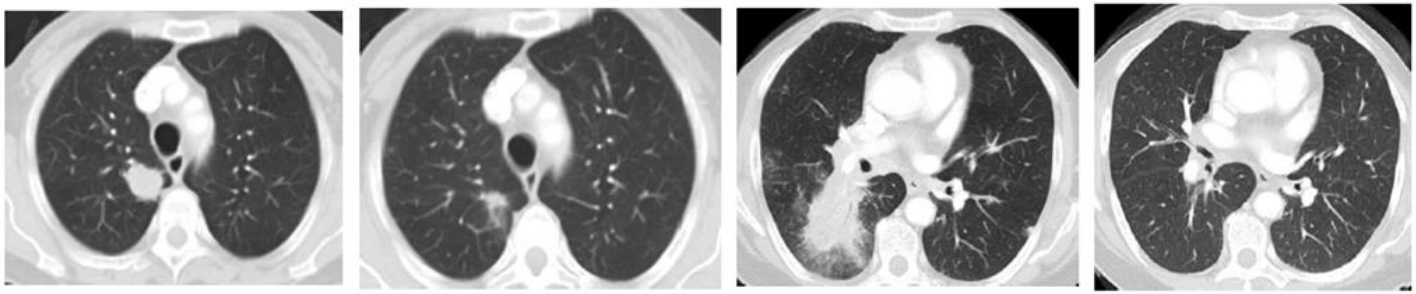
WWW.COI.PL

NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

INHIBITORY TYROZYNOWEJ KINAZY EGFR
POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU OPORNOŚCI

WWW.COI.PL

Erlotynib → **Osymertynib** →



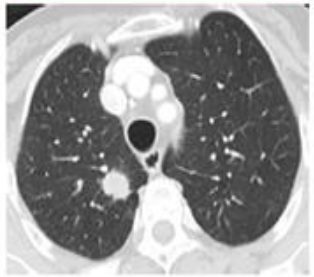
Przed — **Delecja E19 *EGFR***

3 miesiące

20 miesięcy — **Delecja E19 / Mutacja T790M**

22 miesiące

Osymertynib →



29 miesięcy

→ ?

Badanie III fazy AURA3

419 chorych – T790M/+/ - progresja po TKI EGFR

Osymertynib vs Pemetreksed

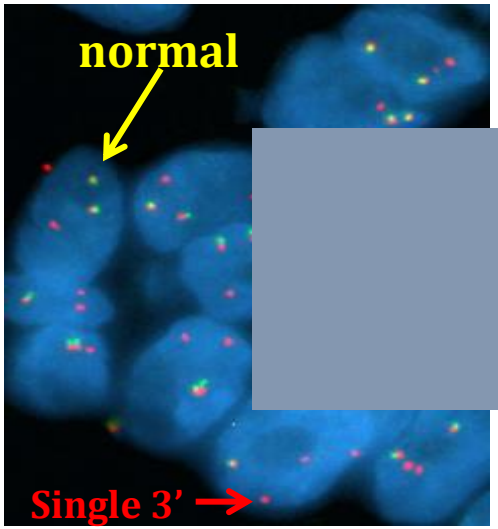
Mediana PFS – $10/_{12}$ vs $4/_{12}$

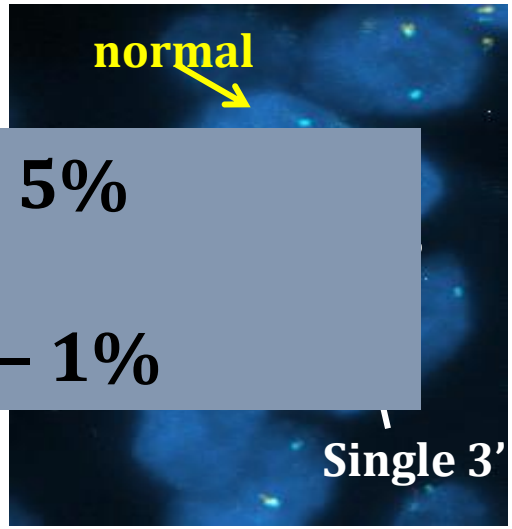
** Mok i wsp. N Engl J Med. 2016*

NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

REARANŻACJE

GENÓW *ALK* i *ROS1*





ALK – 5%

ROS-1 – 1%

ALK /+/

ROS1 /+/

** Garcia MV. CMOCO 2012*

WWW.COI.PL

NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

ZAAWANSOWANE STADIUM

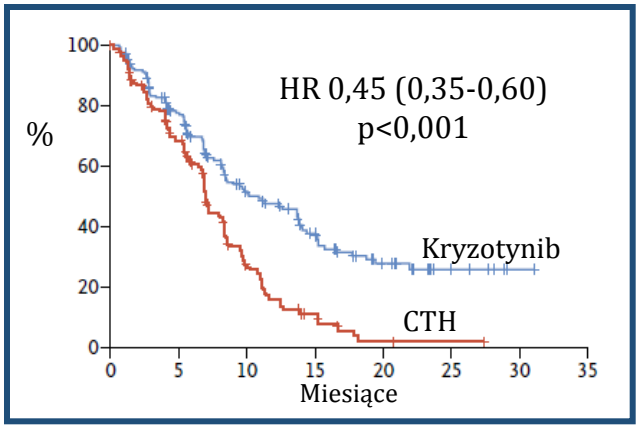
GRUCZOLAKORAKI + *ALK* /+/

KRYZOTYNIB vs CHEMIOTERAPIA

WWW.COI.PL

Pierwsza linia leczenia

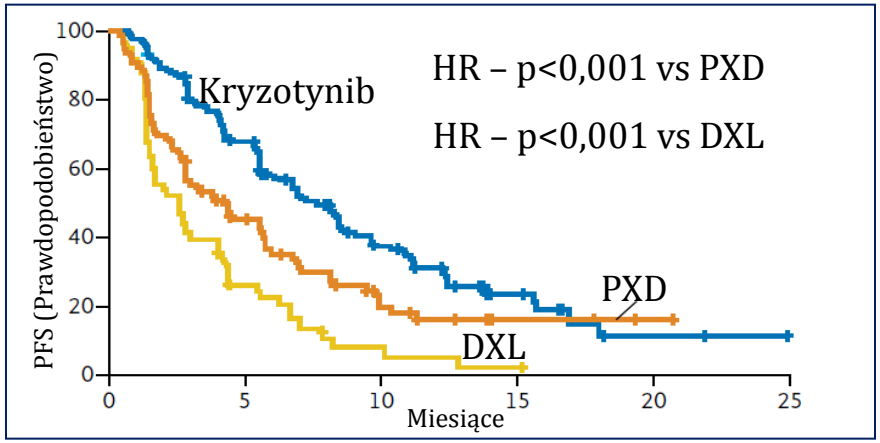
Czas przeżycia bez progresji



Mediana PFS - $11/_{12}$ vs $7/_{12}$
Przeżycie 1 rok - 84% vs 79%
QoL - znamienna różnica (kryzotynib > CTH)

** Solomon i wsp. N Engl J Med 2014; 371: 2167-2177*

Druga linia leczenia



PFS (mediana) – KRY $7,7/_{12}$ vs PXD $4,2/_{12}$ i DXL $2,6/_{12}$

** Shaw i wsp. N Engl J Med. 2013; 368: 2385-2394*

CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

ZAAWANSOWANE STADIUM

BADANIE PREDYKCYJNYCH BIOMARKERÓW

Komórki nowotworu
(materiał tkankowy/komórkowy)

Krążące DNA nowotworu
(materiał z krwi/moczu)

BADANIE ASSESS
1311 chorych – materiał tkankowy vs ctDNA („płynna" biopsja)
Zgodność wyników – obecności mutacji *EGFR* /+/
⇓
90%

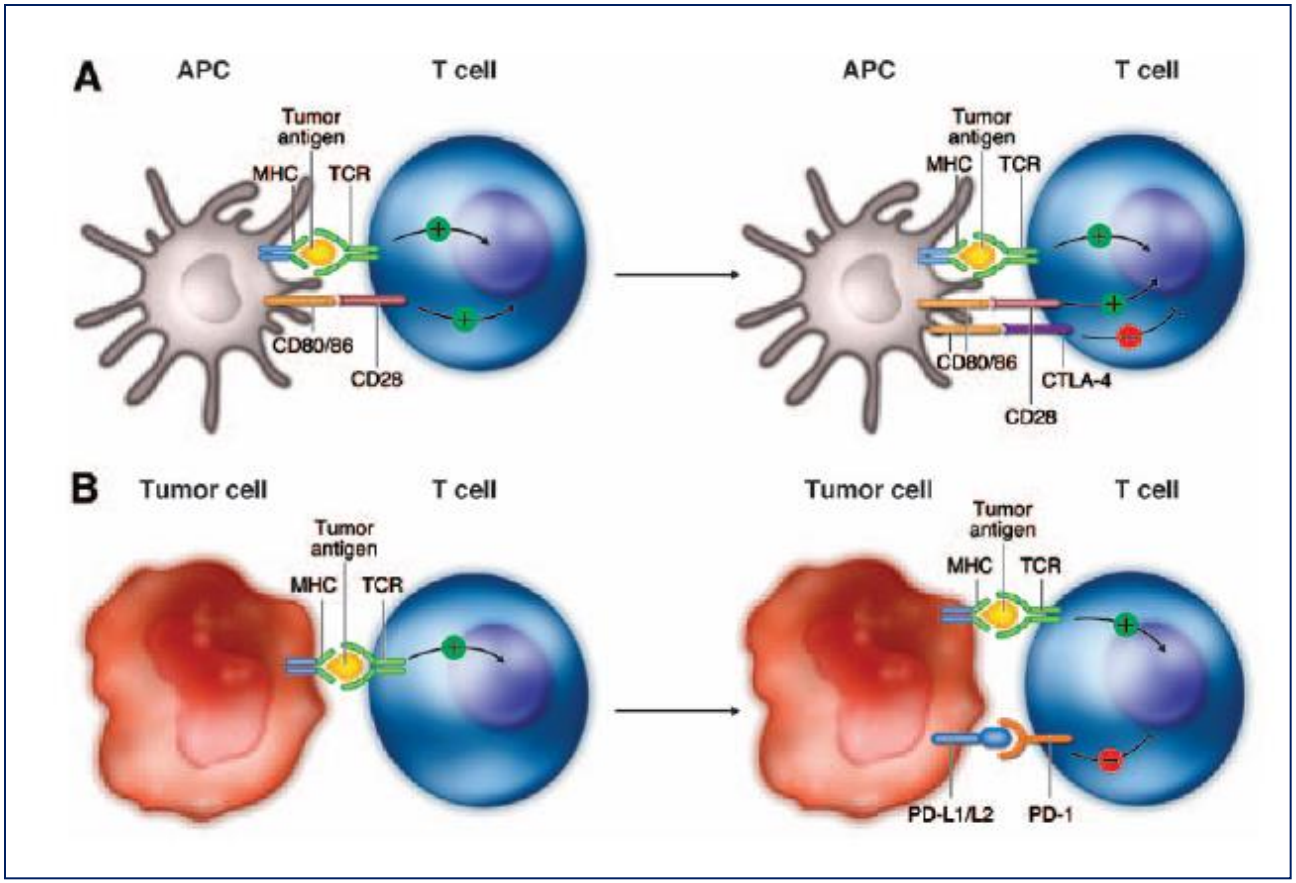
BADANIE KRĄŻĄCEGO DNA NOWOTWORU (ctDNA)
WIARYGODNA OCENA STANU *EGFR*

** Reck i wsp. J Thorac Oncol 2016; 11: 1682-1689*

WWW.COI.PL

IMMUNOTERAPIA

HAMOWANIE PUNKTÓW KONTROLNYCH



** Palucka, Banchereau Nat Rev Cancer 2012; 12: 265-277*

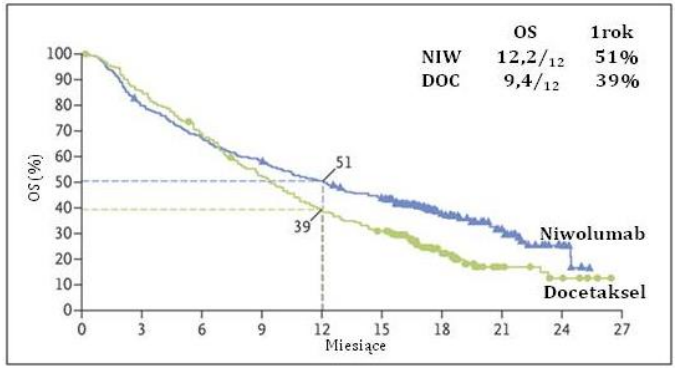
NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

ZAAWANSOWANE STADIUM

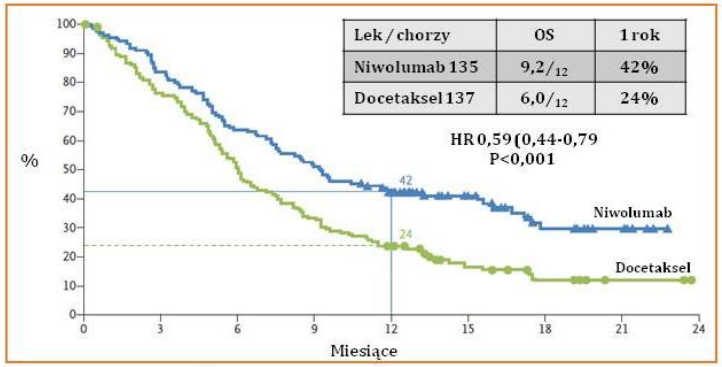
DRUGA LINIA LECZENIA

NIWOLUMAB – MAB anty-PD1

Rak nie-płaskonabłonkowy
Badanie III fazy CHECKMATE 057



Rak płaskonabłonkowy
Badanie III fazy CHECKMATE 017



GŁÓWNY CEL - ↑ CZASU PRZEŻYCIA OGÓŁEM

Niepożądane działania 3/4⁰

NiW 10% vs DXL 54%

NiW 8% vs DXL 55%

** Borghaei. NEJM 2015; 373: 1627-1639*

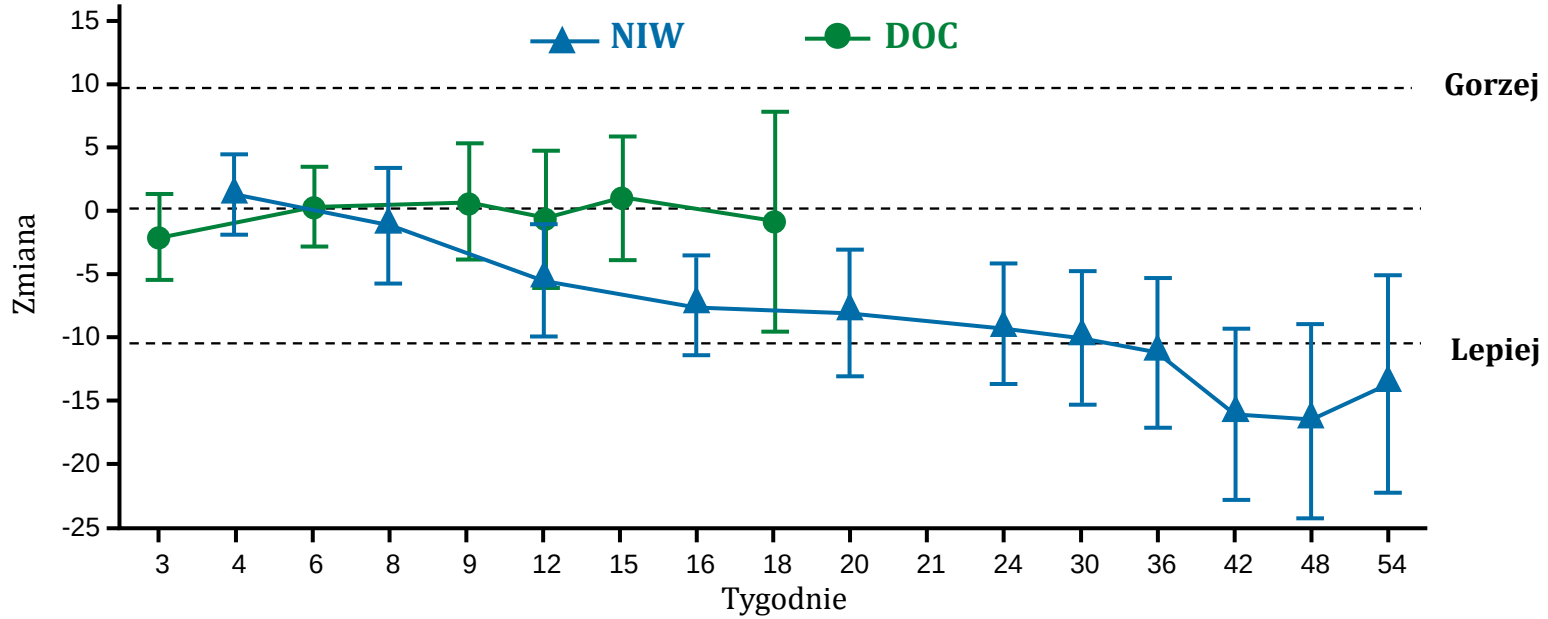
** Brahmer. NEJM 2015; 353: 123-135*

WWW.COI.PL

PŁASKONABŁONKOWY RAK PŁUCA
ZAAWANSOWANE STADIUM
DRUGA LINIA LECZENIA

BADANIE III FAZY – CHECKMATE 017

ZMIANY WSKAŹNIKÓW JAKOŚCI ŻYCIA



* *Brahmer i wsp. N Engl J Med. 2015; 373: 123-135*

WWW.COI.PL

NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

ZAAWANSOWANE STADIUM

PIERWSZA LINIA LECZENIA

NDRP – PDL1/+/

BADANIE III FAZY

CHECKMATE 026 *

541 CHORYCH

PDL1 > 5% - ≥ 75%

NIWOLUMAB vs CTH

BADANIE III FAZY

KEYNOTE 024 **

304 CHORYCH

PDL1 ≥ 50%

PEMBROLIZUMAB vs CTH

GŁÓWNY CEL – ↑ CZASU PRZEŻYCIA WOLNEGO OD PROGRESJI

** Socinski i wsp. ESMO 2016 // ** Reck i wsp. ESMO 2016*

NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA
ZAAWANSOWANE STADIUM
PIERWSZA LINIA LECZENIA

WWW.COI.PL

BADANIE III FAZY		BADANIE III FAZY
CHECKMATE 026 *		KEYNOTE 024 **
541 CHORYCH		304 CHORYCH
PDL1 > 5% - ≥ 75%		PDL1 ≥ 50%
NIWOLUMAB vs CTH		PEMBROLIZUMAB vs CTH
4,2/12 vs 6,9/12	mPFS	10,3/12 vs 6,0/12
14,4/12 vs 13,2/12	mOS	Mediana nieosiągnięta
56% vs 54%	OS 1 rok	70% vs 54%

** Socinski i wsp. ESMO 2016 // ** Reck i wsp. ESMO 2016*

NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

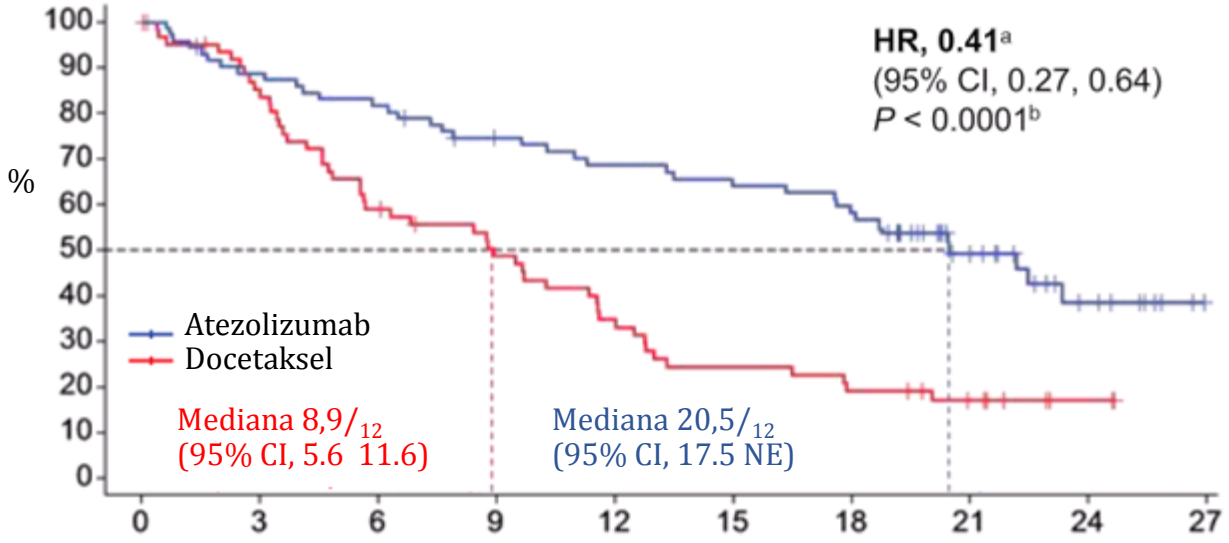
ZAAWANSOWANE STADIUM

DRUGA LINIA LECZENIA

BADANIE III FAZY OAK

RAK PŁASKONABŁONKOWY i RAK NIE-PŁASKONABŁONKOWY

CZAS PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO (TC 3 & IC 3, 16 CHORYCH)

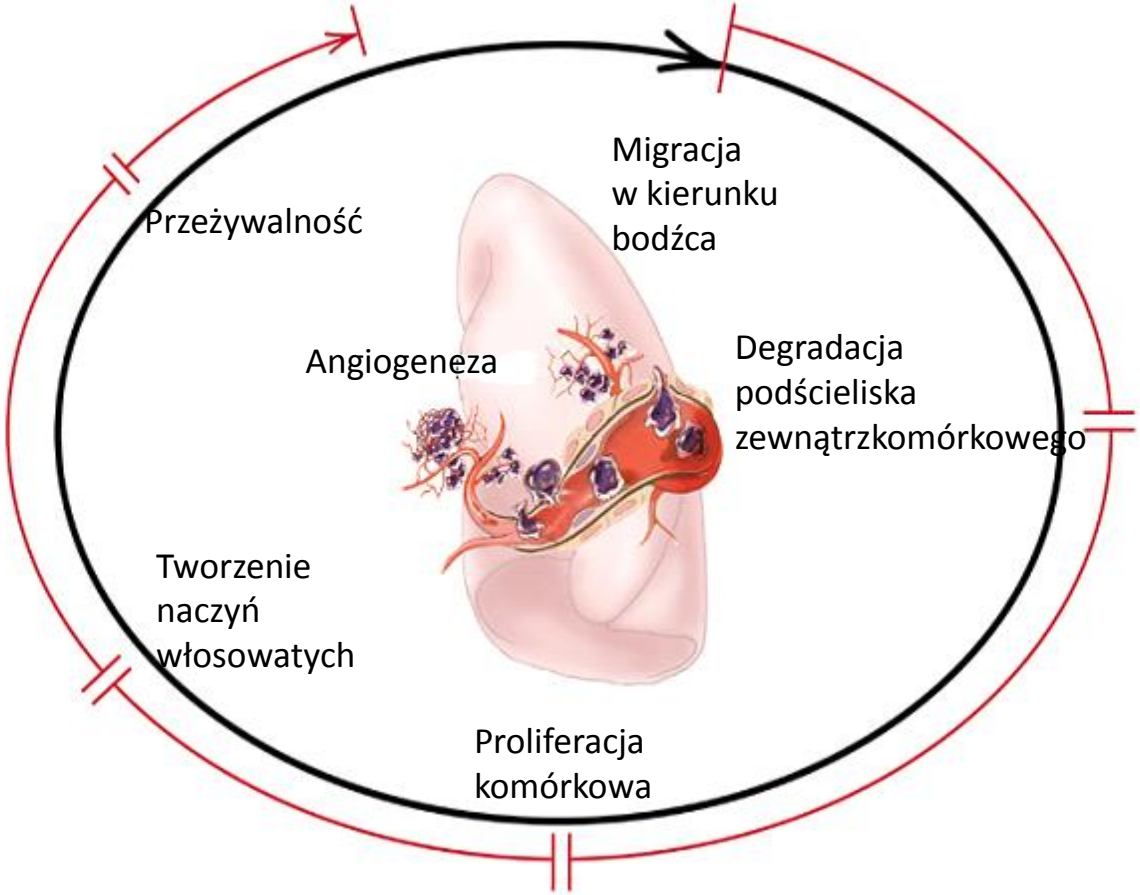


** Barlesi i wsp. ESMO 2016.LBA44_PR*

WWW.COI.PL

NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

KASKADA ANGIOGENEZY



** Herbst & Fidler 2001*

WWW.COI.PL

CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

ZAAWANSOWANE STADIUM
DRUGA LINIA LECZENIA

LEKI ANTY-ANGIOGENNE

BADANIA III FAZY

	Nintedanib + DXL	Ramucyrumab + DXL
PFS	4,2/12	4,5/12
OS	9,8/12	10,5/12

LECZENIE ANTY-ANGOGENNE
(NINTEDANIB / RAMUCYRUMAB +DXL)

ZWIĘKSZENIE MOŻLIWOŚCI LECZENIA DRUGIEJ LINII

BIOMARKERY???

* *Reck i wsp. Lancet Oncol 2014 / Garon i wsp. Lancet 2014*

NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

ZAAWANSOWANE STADIUM

SYSTEMOWE LECZENIE

- **ewolucja możliwości leczenia**

  przeżycie 1-roczne 20-25% → 50-55%

  TAK

- **indywidualizacja możliwości leczenia**

  anty-EGFR / anty-ALK / anty-VEGF / anty-PD1 i anty-PDL1

  TAK

WWW.COI.PL

DROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

ROZLEGŁE STADIUM

DRUGA LINIA LECZENIA

ROWALPITUZUMAB TEZYRYNY – MAB ANTY-DLL3

BADANIE I FAZY

74 CHORYCH – PROGRESJA PO CTH I^0

ORR (ogółem) – 18% / CR+PR+SD (ogółem) – 63% / ORR (wysoka ekspresja DLL3) – 39%

DLL3 – PIERWSZY BIOMARKER W DROBNOKOMÓRKOWYM RAKU PŁUCA

** Rudin i wsp. ASCO 2016: LBA 8505*

RAK PŁUCA

OBSERWACJA PO LECZENIU

BADANIE III FAZY

121 CHORYCH – TNM II-IV

OBSERWACJA
Aplikacja internetowa
Kwestionariusz 12 pytań
1 x tydzień
⇓
OBJAWY /+/
⇓
Konsultacja + badania

OBSERWACJA
Metoda tradycyjna
Konsultacja
+
KT klatki piersiowej
3-6/$_{12}$

** Denis i wsp. ASO 2016: LBA 9006*

WWW.COI.PL

RAK PŁUCA

OBSERWACJA PO LECZENIU

BADANIE III FAZY

	Obserwacja internetowa	Obserwacja tradycyjna
% wykrycia nawrotu	74%	33%
Mediana OS	19/12	12/12
St. sprawności 0-1 przy wykryciu nawrotu	81,5%	35,3%
Koszt	↓	↑

** Denis i wsp. ASCO 2016: LBA 9006*

WWW.COI.PL

RAK PŁUCA

OBSERWACJA PO LECZENIU

ZMIANA PARADYGMATU ?

- zaawansowane stadium (leczenie paliatywne)

PRAWDOPODOBNA

- wczesne stadium (leczenie radykalne)

KONIECZNA PROSPEKTYWNA OCENA

WWW.COI.PL