

Rak płuca

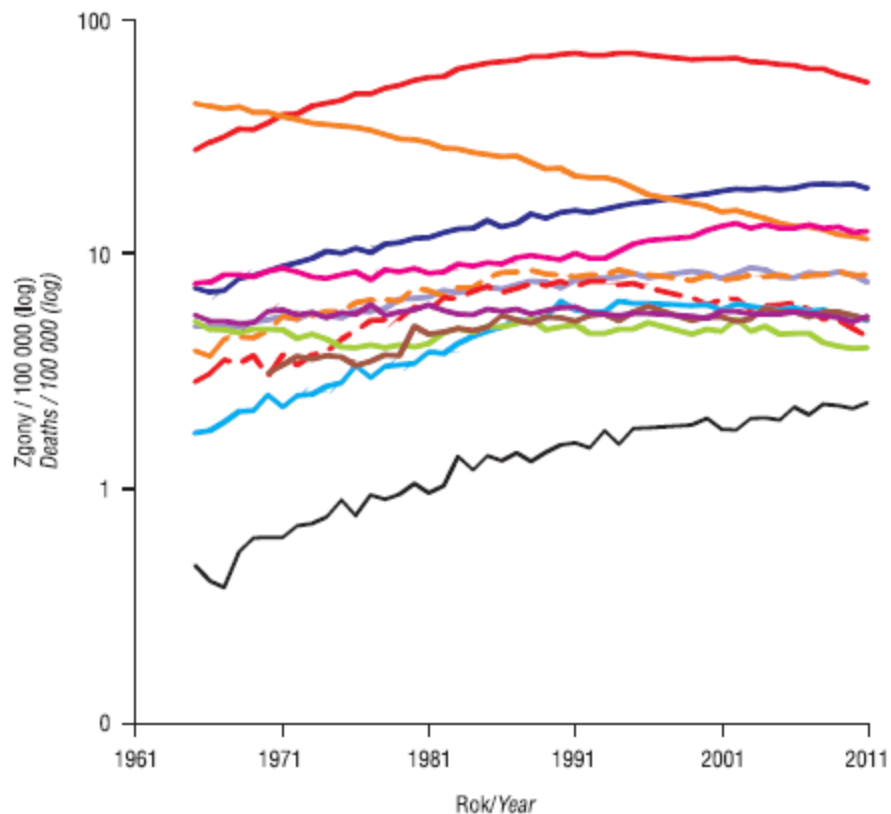
postępy 2014

Dr n. med. Adam Płuzański
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii-Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

Epidemiologia

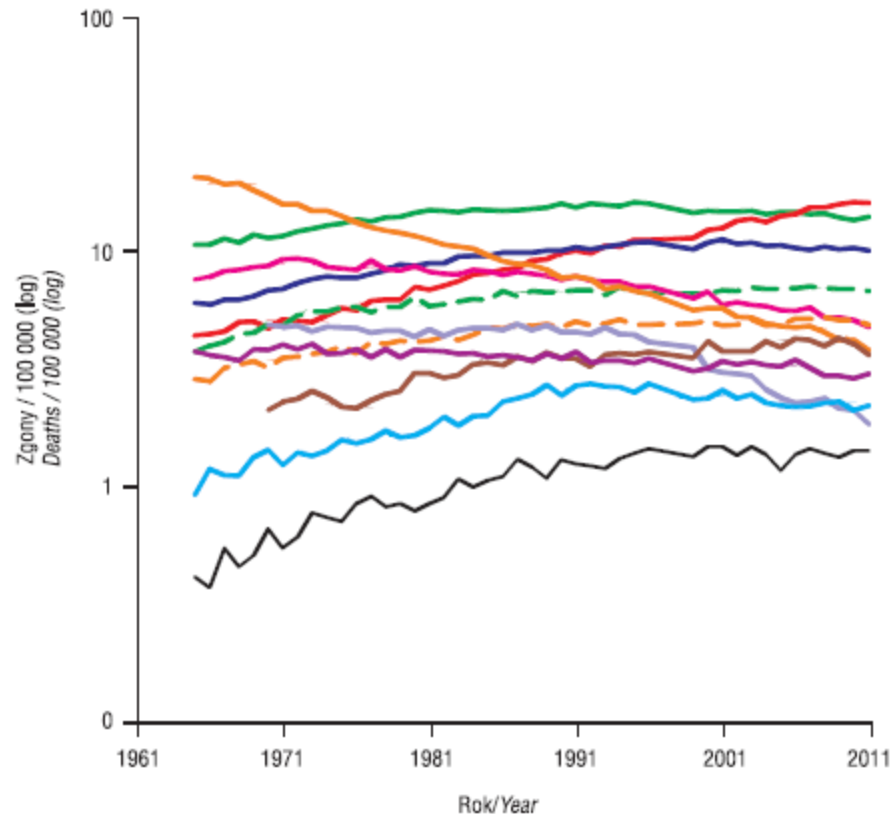
- Na świecie- 1,6 mln zachorowań
- Polska:
 - ponad 21 tys. nowych zachorowań
 - M= 14 tys. K=6,5 tys.
 - około 20 tysięcy zgonów rocznie
- Najczęstsza przyczyna zgonów
 - pierwsze miejsce u mężczyzn 16 tys.
 - pierwsze miejsce u kobiet 6 tys.

Umieralność



- | | | |
|---------------------|-----------------------------------|------------------------|
| — Płuco/Lung | — Jelito grube/Colorectum | — Żołądek/Stomach |
| — Prostata/Prostate | — Pęcherz moczowy/Urinary bladder | — Trzustka/Pancreas |
| — Krtani/Larynx | — Nerka/Kidney | — Przetyki/Oesophagus |
| — Czerniak/Melanoma | — Mózg/Brain | — Białaczki/Laukaemias |

Mężczyźni 16 tys./ rok



- | | | |
|---------------------|----------------------------------|---------------------------|
| — Piers/Breast | — Płuco/Lung | — Jelito grube/Colorectum |
| — Jajnik/Ovary | — Szyjka macicy/Cervix uteri | — Żołądek/Stomach |
| — Trzustka/Pancreas | — Pęcherzyk żółciowy/Gallbladder | — Czerniak/Melanoma |
| — Nerka/Kidney | — Mózg/Brain | — Białaczki/Laukaemias |

Kobiety - 6 tys./rok

Etiologia

PALENIE TYTONIU!!!

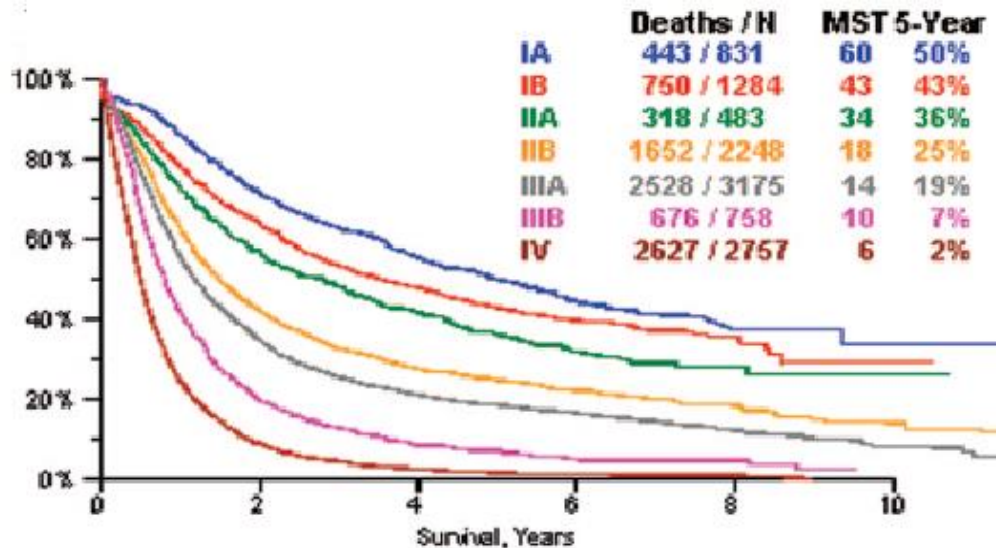
- wskaźnik umieralności u niepalących 5/100 tys.
i nie zmienia się
- wskaźnik umieralności u palących 132/100 tys.
i wzrasta
- 90% raków płuca u mężczyzn i 80% u kobiet
jest tytoniozależnych
- 5-10% inne czynniki: palenie bierne, azbest,
chrom, nikiel, radon, arsen, węglowodory
aromatyczne

Patomorfologia

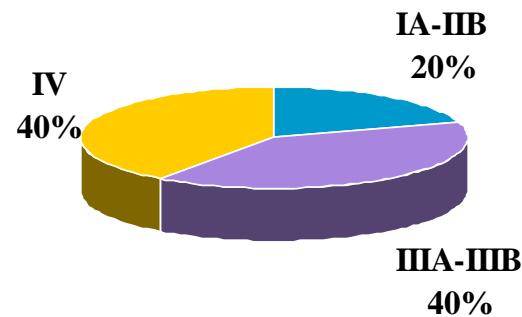
- Rak niedrobnokomórkowy (80%)
 - rak płaskonabłonkowy (40%)
 - rak gruczołowy (30%)
 - rak wielkokomórkowy (10%)
- Rak drobnokomórkowy (20%)

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Prognoza

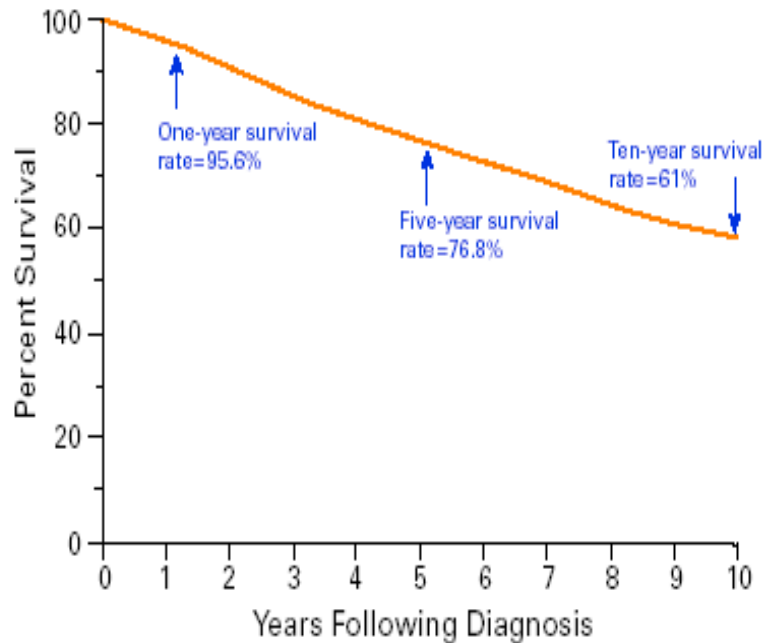


60-80% chorych-
rozpoznanie w stadium
zaawansowanym

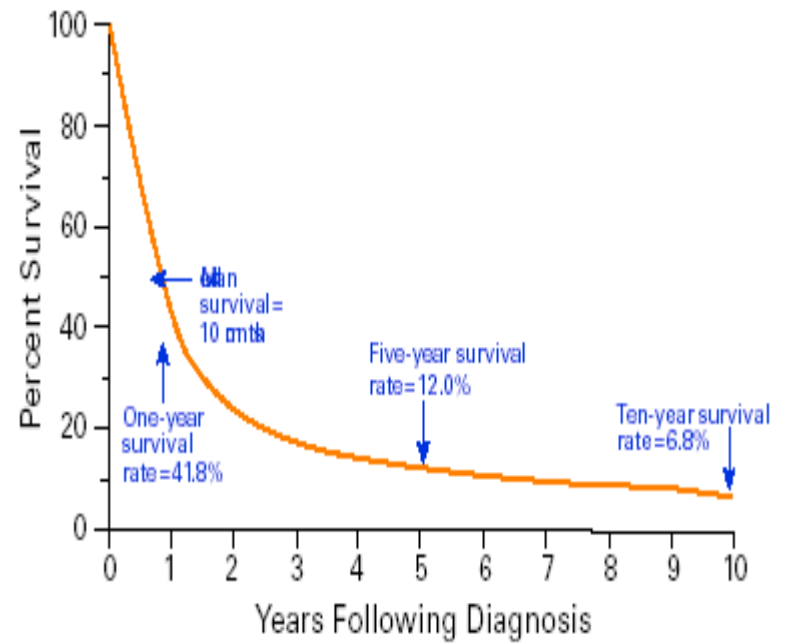


Przeżycia

Rak piersi



Rak płuca

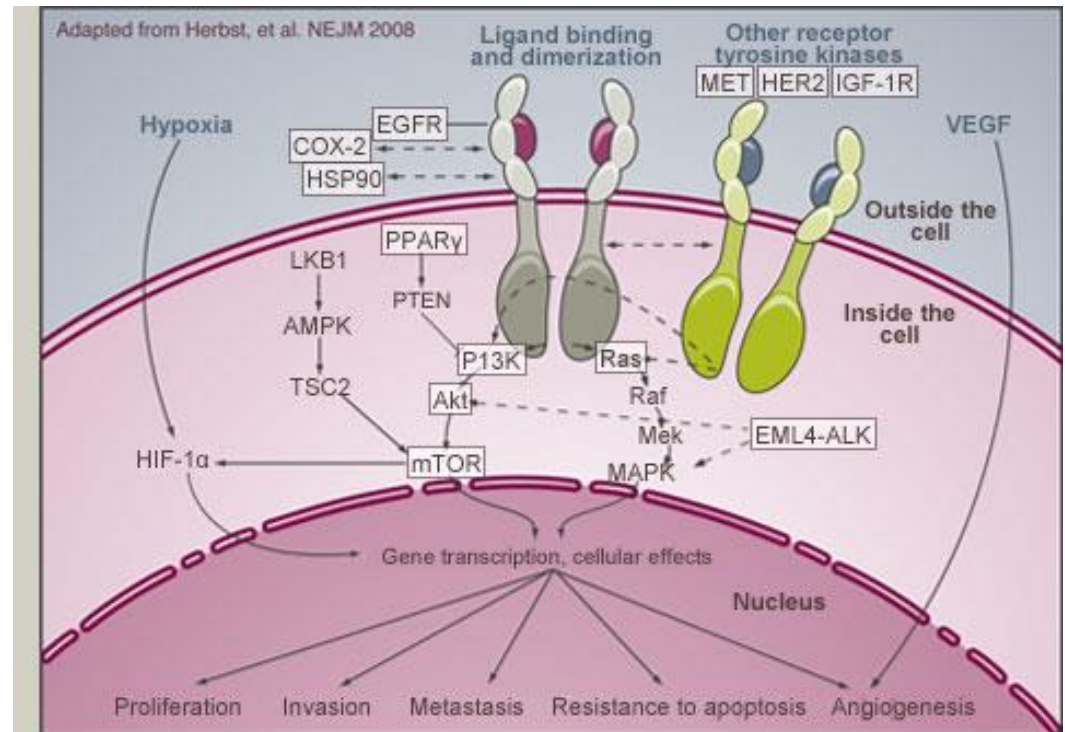


Chemioterapia w zaawansowanym NDRP

- Chemioterapia I linii - dwulekowa oparta na analogach platyny
- Statystycznie znamienne wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z opieką objawową o ok. 6-8 tyg.
- Mediana przeżycia (mOS) – 10-12 m-cy
- Do progresji dochodzi prawie u wszystkich chorych.
- II linia chemioterapii - mOS ok. 8 m-cy
- Tylko chorzy w dobrym stopniu sprawności bez istotnych p/wskazań do chemioterapii
- Toksyczność leczenia

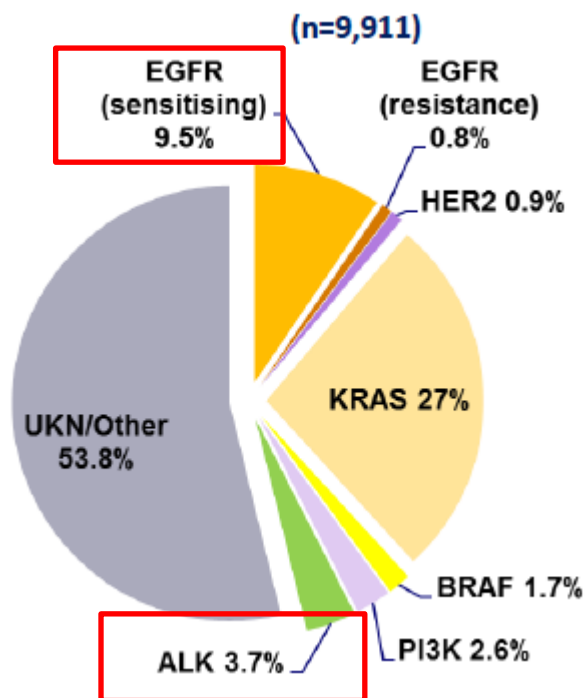
Leki ukierunkowane molekularnie

- W części kom. NDRP widoczne pewne zaburzenia funkcji/struktury genów
- Leki „celowane” - hamowanie proliferacji komórek z odpowiednim zaburzeniem molekularnym

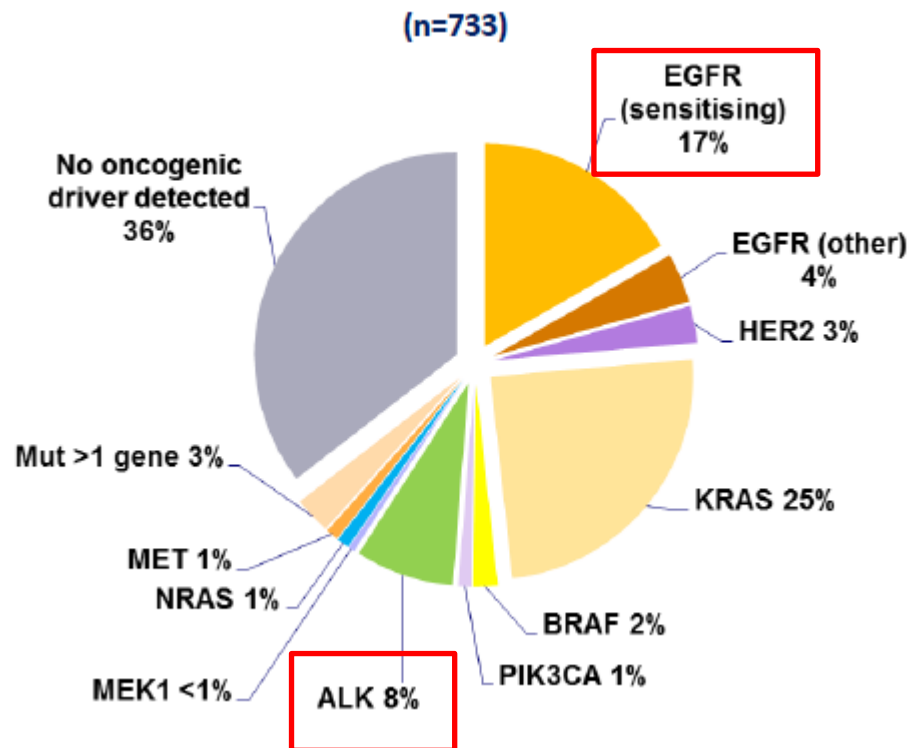


Cele molekularne NDRP

NDRP

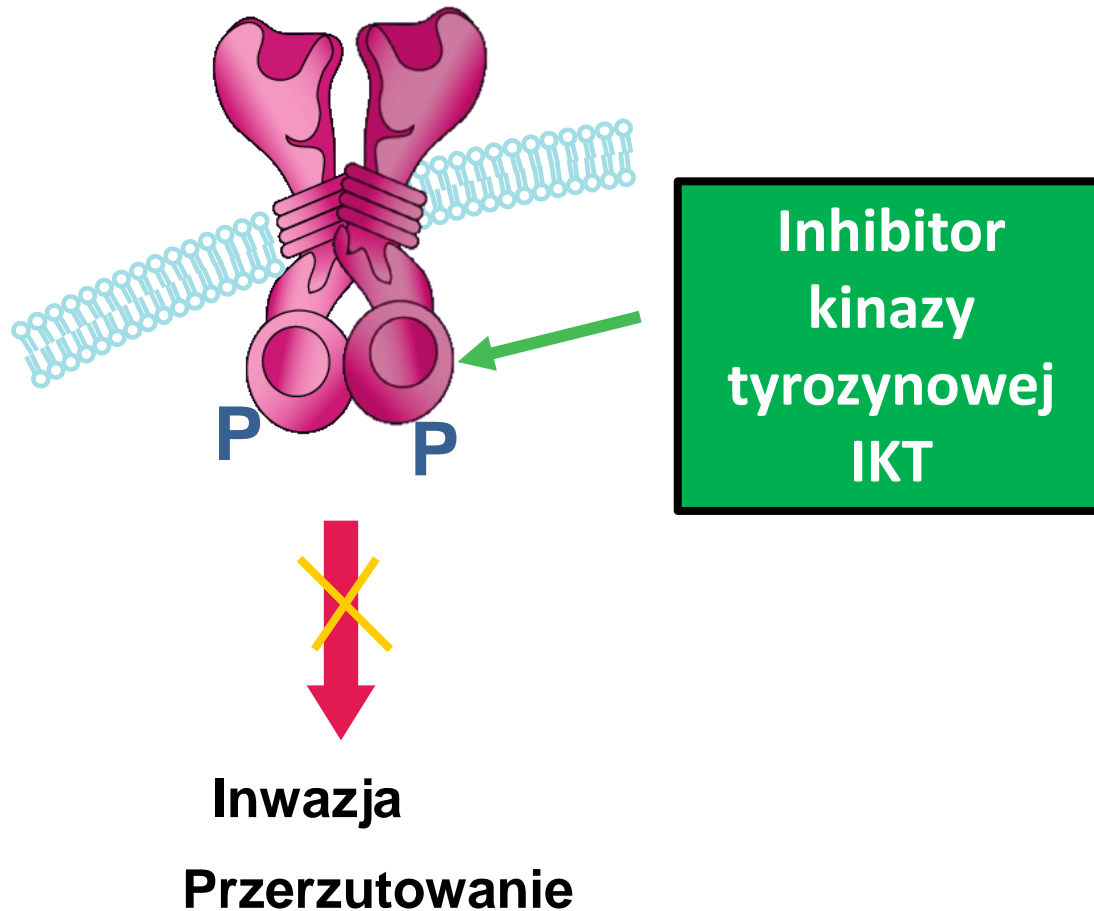


Rak gruczołowy

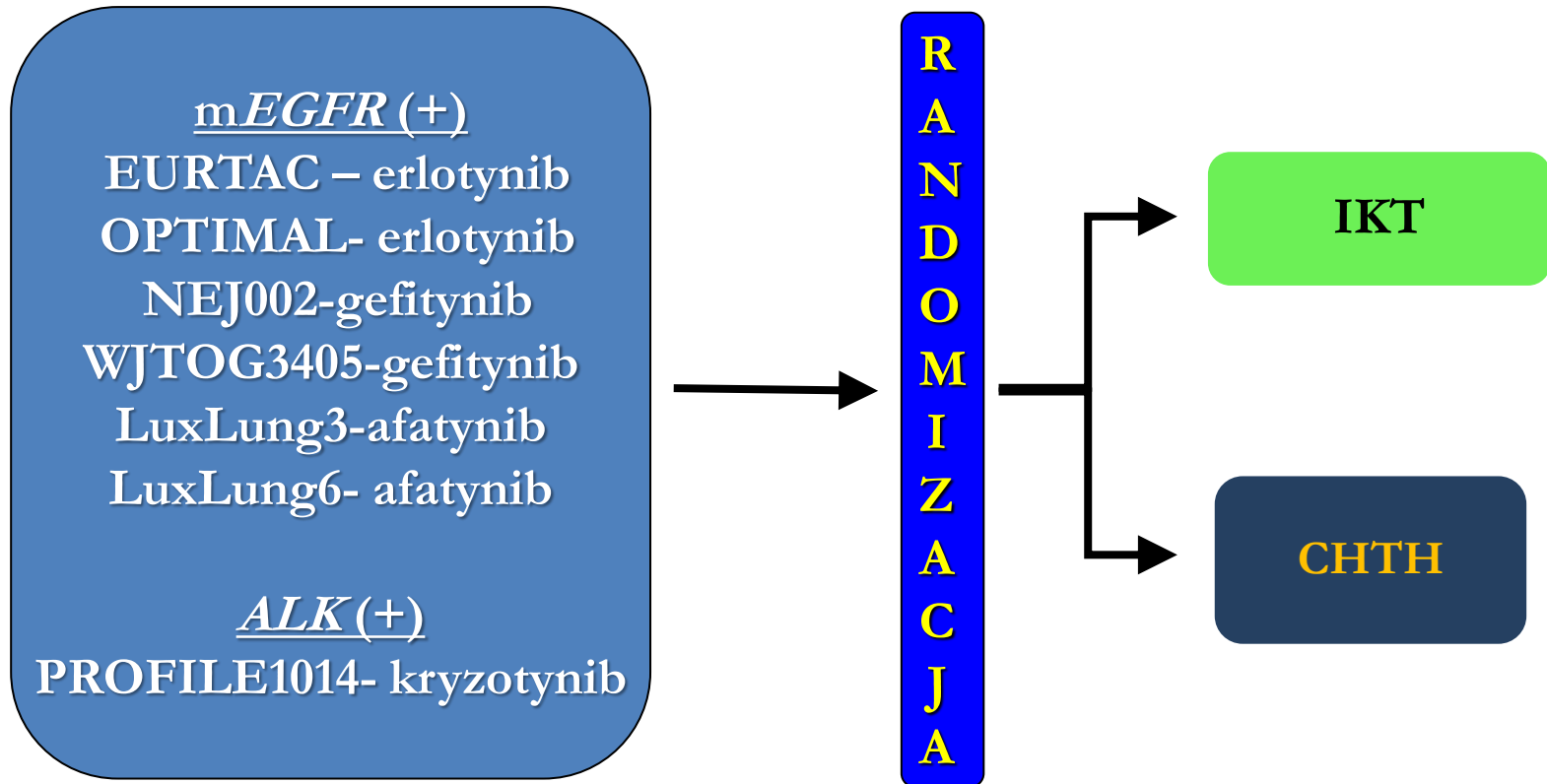


Mutacje wykrywane u ok. 50% chorych -
częściej niepalący i rak gruczołowy

Blokowanie sygnału z receptora



Inhibitory kinaz tyrozynowych (IKT) a chemioterapia (CHTH) badania - I linia leczenia



Pierwszoplanowy punkt końcowy:

PFS (*progression free survival*) - przeżycie wolne od progresji

OS (*overall survival*) – przeżycie całkowite

IKT I linia leczenia

Badanie	ORR [%]		PFS [mce]	
	IKT	CHTH	IKT	CHTH
EURTAC erlotynib	58	15	10,4	5,1
OPTIMAL erlotynib	83	36	13,7	4,6
IPASS gefitynib	71	45	9,5	6,3
NEJ002 gefitynib	74	31	10,8	5,4
LUX LUNG 3 afatynib	56	22	11,1	6,9
PROFILE1014 kryzotynib	74	45	10,9	7,0

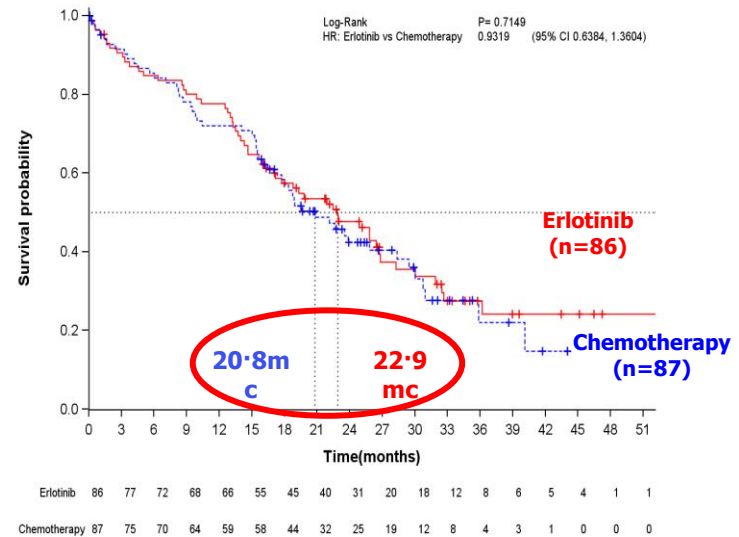
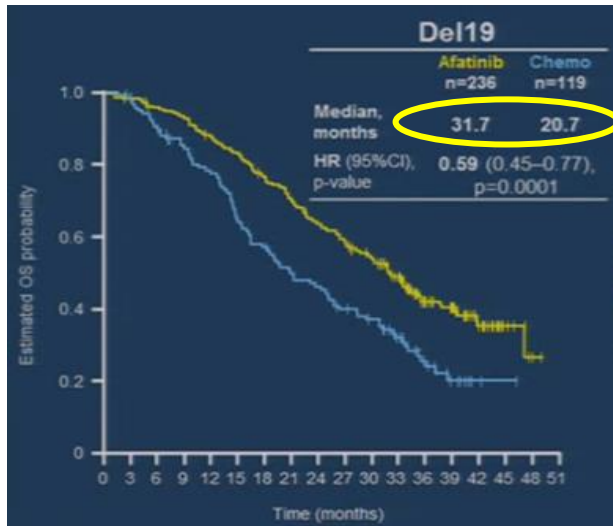
p<0,05

ORR (*objective response rate*)- odsetek obiektywnych odpowiedzi

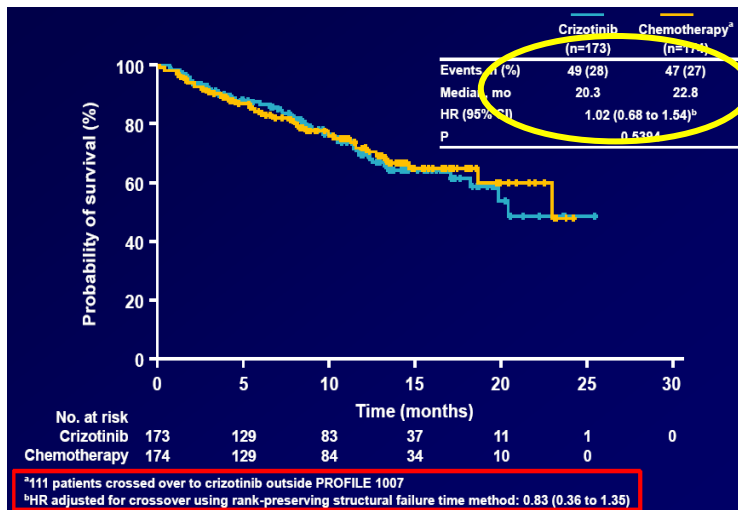
Zhou C; Lancet Oncol. 2011, Mok T.i wsp. NEJM 2009,
Rosell R.i wsp. Lancet Oncology 2012, Inoue A. ASCO 2011,
Yang ASCO 2012, Mok T. ASCO 2014.abstr 8002

IKT przeżycie całkowite

EGFR m (+)



ALK (+)



IKT: OS – 20-30 m-cy

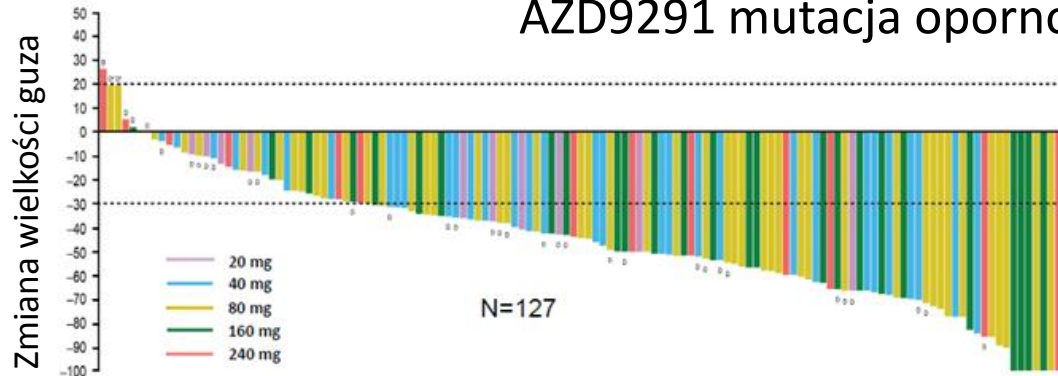
Standardowa CHTH: OS - 10-12 m-cy

Yang ASCO 2014; abstr 8004

Costa, i wsp. Clin Cancer Res 2014

IKT nowa generacja

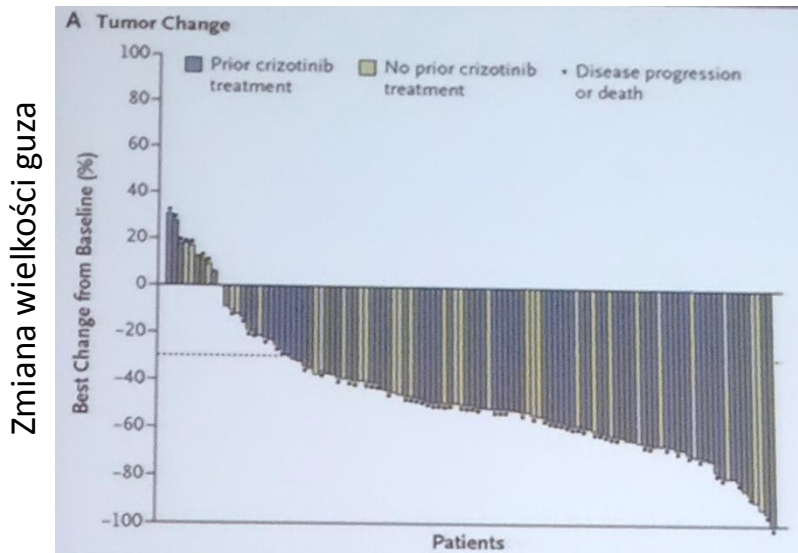
AZD9291 mutacja oporności na EGFR- T790M (+)



• ORR – 61% , dawka 80mg (70%)

ORR (*objective response rate*)- odsetek obiektywnych odpowiedzi

IKT ALK (+) po kryzotynibie



	ceritynib	alectynib	AP26113
I. chorych	163	67	65
ORR	56%	55-58%	69%
mPFS (m-ce)	6,9	-	10,9

Kim ASCO 2014, abstr. 8003

Yang J.ESMO 2014, abstr. 449PD

Shaw, Solomon, Felip, Gettinger - ESMO 2014

Inhibitory kinaz tyrozynowych

Toksyczność

Kategoria działań niepożądanych (AE)	LUX-Lung 3 afatynib n=229 %	EURTAC erlotynib n=84 %	IPASS gefitynib n=607 %	PROFILE1007 kryzotynib n=172 %
Związane z leczeniem IKT	99,6	93	bd	96
Stopień ≥ 3	60,7	45	28,7	46
Redukcja dawki	57,2	21	16,1 (modyfikacja rytmu)	bd
Przerwanie leczenia	7,9	6	6,9	6
Poważne AE	28,8	32	16,3	21
AE zakończone zgonem	1,7	1	3,8	2

bd- brak danych

Inhibitory kinaz tyrozynowych

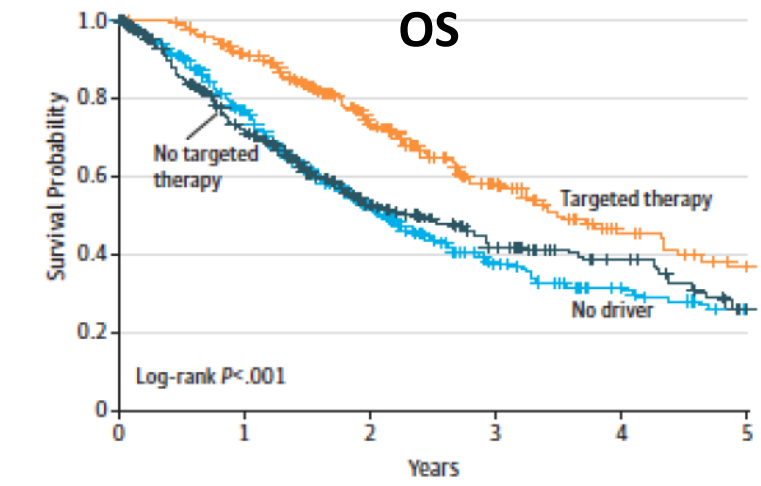
Toksyczność

- Skórna (70-90%)– wysypki, zmiany paznokci
- Przewód pokarmowy – biegunka (25-95%)
- Płuca – śródmiąższowa choroba płuc (1-2%)
- Wątroba – ↑ aminotransferaz (10-35%)
- Inne – zaburzenia widzenia (60%*)
- Interakcje z innymi lekami

*-kryzotynib

IKT podsumowanie

- U chorych z obecnym czynnikiem predykcyjnym w porównaniu z chemioterapią:
 - wydłużenie PFS, więcej obiektywnych odpowiedzi, poprawa jakości życia, „bezpieczniejszy” profil działań niepożądanych
- Uzyskanie OS ok. 20-30 m-cy



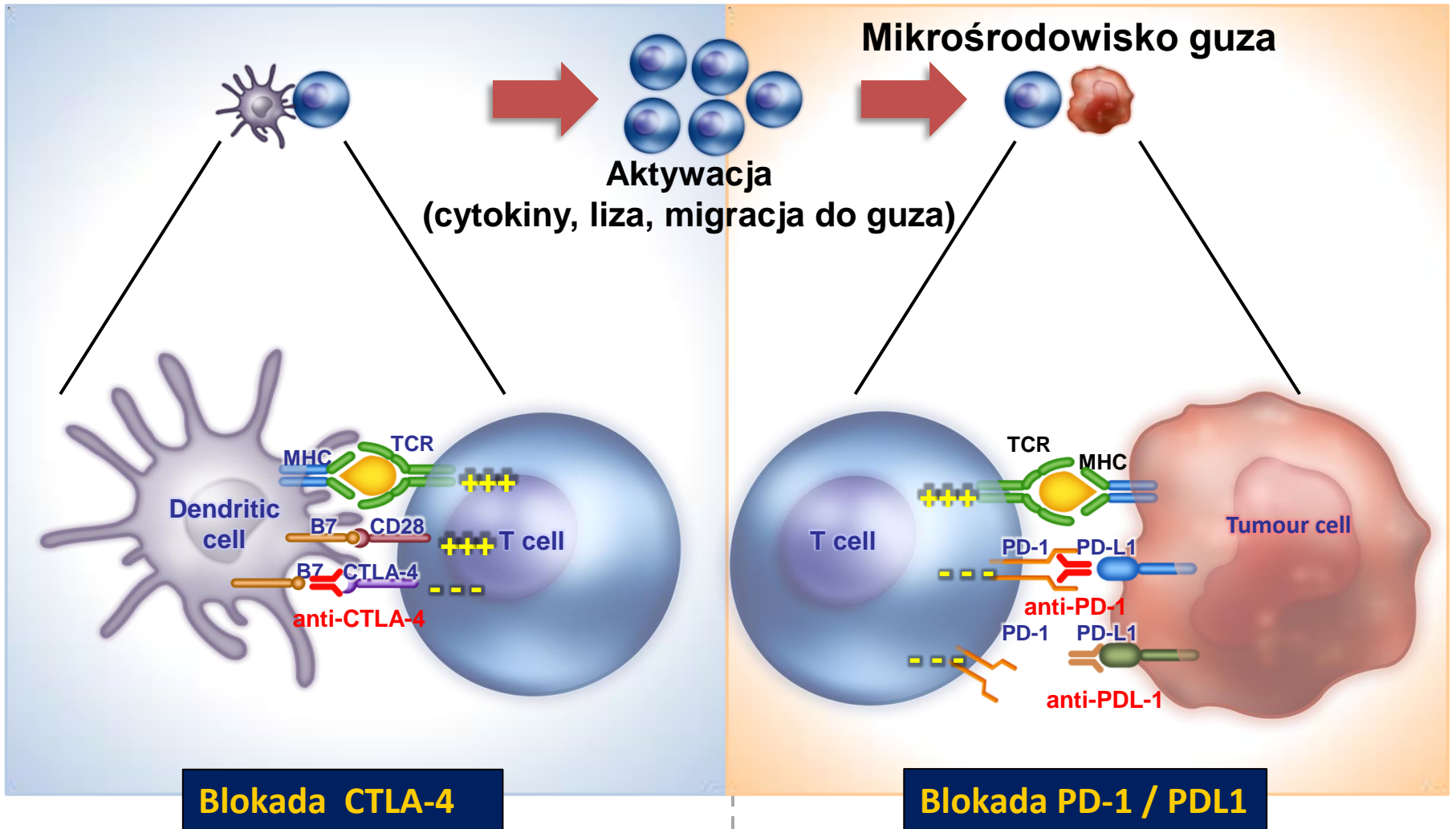
Immunoterapia w raku płuca

Najbliższe perspektywy

Obecnie na świecie trwa ponad
30 badań

Rekrutacja - 7000-10000 chorych

Immunoterapia aktywacja odpowiedzi immunologicznej



Przeciwciała anty PD-1, PDL-1

Badania I i II fazy –wstępne wyniki

Lek	ORR	Liczba chorych
niwolumab	16-67%	> 200
pembrolizumab	25-37%	>200
MPDLI3280a	23-83%	>150
BMS936559	10%	75
Medi4736	15%	13

- Nieokreślony czynnik predykcyjny – ekspresja PDL1 (?)
- Nieznany wpływ na OS
- Konieczność walidacji w prospektywnych badaniach klinicznych

Możliwe działania niepożądane immunoterapii

- Zapalenia jelit – biegunki (10-20%)
- Immunologiczne zapalenie płuc (1-5%)
- Skóra – wysypka (20%)
- Zaburzenia funkcji układu dokrewnego (tarczyca, przysadka, trzustka, nadnercza) (5-10%)

Rak płuca 2014

podsumowanie

- Skrining molekularny – określenie czynników predykcyjnych odpowiedzi na leki ukierunkowane molekularnie
- Zmiany molekularne stanowiące potencjalny cel leczenia obecne u ok. 10-15% chorych (częściej rak gruczołowy i osoby niepalące)
- W perspektywie zwiększenie roli immunoterapii
- U ok 80-90% chorych standardem pozostaje chemioterapia

Zaawansowany rak płuca

postępy w leczeniu

	1970	1990	2000	2014
Mediana przeżycia	4 m-cy	6 m-cy	10-12 m-cy	>20 m-cy
Przeżycie 1 rok (%)	10	20	30	> 70
Przeżycie 2 lat (%)	0	< 5	10	> 40
Metoda leczenia	Leczenie objawowe	cisplatyna	cisplatyna + inny lek	IKT EGFR/ALK+ (10% chorych)

Dziękuję