

RAK PŁUCA

2019

Maciej Krzakowski



- **zmniejszenie umieralności z powodu raka płuca w następstwie badań przesiewowych**
- **zwiększenie skuteczności leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowego zaawansowania przy wykorzystaniu immunoterapii konsolidującej po radiochemioterapii**
- **zwiększenie możliwości leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z mutacjami aktywującymi w genie *EGFR* przy wykorzystaniu inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR**
- **zwiększenie możliwości leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z rearanżacją genu *ALK* przy wykorzystaniu inhibitorów tyrozynowej kinazy ALK**



RAK PŁUCA

BADANIA PRZESIEWOWE



BADANIA PRZESIEWOWE

	NLST*	NELSON**
Liczba badanych	53 454	15 792
Metody badań	KT vs RTG	KT vs -/-
Kryteria doboru badanych	55-74 lata / \geq 30 paczkolet	50-70 lata / \geq 30 paczkolet
Rytm badań	5 badań co 12/12	4 badania – 1., 2., 4. i 6,5 rok

** NLST TEAM. NEJM 2011 // ** De Koning WCLC 2018*



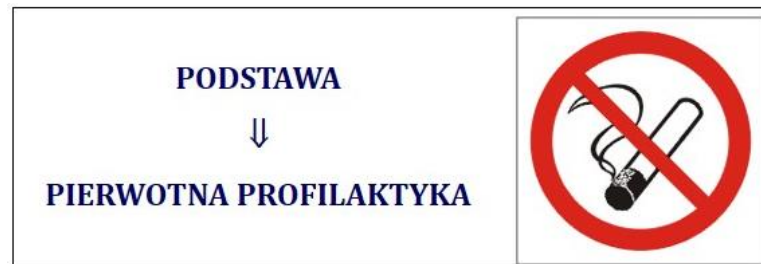
RAK PŁUCA

PROFILAKTYKA / WCZESNE WYKRYWANIE

BADANIA PRZESIEWOWE

ZMNIJSZENIE UMIERALNOŚCI

NLST*	NELSON**
20%	26% M
	39% K



* NLST TEAM. NEJM 2011 // ** De Koning WCLC 2018

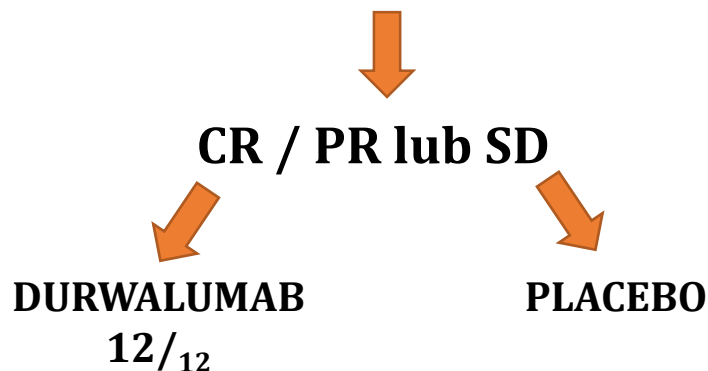
NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

IMMUNOTERAPIA SKOJARZONA Z RADIOCHEMIOTERAPIĄ

W STADIUM MIEJSCOWEGO ZAAWANSOWANIA



**IMMUNOTERAPIA KONSOLIDUJĄCA
PO RADIOCHEMIOTERAPII
STOPIEŃ III
BADANIE III FAZY PACIFIC
713 CHORYCH – RTH+CTH RÓWNOCZESNA**



GŁÓWNY CEL
WYDŁUŻENIE CZASU PRZEŻYCIA WOLNEGO OD PROGRESJI
WYDŁUŻENIE CZASU PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO

** Antonia i wsp. N Engl J Med. 2018; 379: 2342-2350*



**IMMUNOTERAPIA KONSOLIDUJĄCA
PO RADIOCHEMIOTERAPII
STOPIEŃ III
BADANIE III FAZY PACIFIC
WYNIKI PO OBSERWACJI \geq 3 LATA
CZAS PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO**

	Durwalumab	Placebo
1 rok	83%	75%
2 lata	66%	55%
3 lata	57%	44%

**Gray i wsp. ASCO 2019*

**WNIOSEK
WIĘKSZE KORZYŚCI Z KONSOLIDACJI DURWALUMABEM UTRZYMUJĄ SIĘ
PODCZAS DŁUŻSZEJ OBSERWACJI**



NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA
IMMUNOTERAPIA W STADIUM UOGÓLNIENIA



STADIUM UOGÓLNIENIA IMMUNOTERAPIA

PIERWSZA LINIA LECZENIA PEMBROLIZUMAB

Badanie	Leczenie	Kryteria	Czas przeżycia ogółem
Keynote-024	Pembrolizumab vs Chemioterapia	Rak płasko- i nie-płaskonabłonkowy PD-L1 \geq 50%	30/12 vs 14/12
Keynote-189	Pembrolizumab+chemioterapia vs Chemioterapia	Rak nie-płaskonabłonkowy PD-L1 każda wartość	22/12 vs 11/12
Keynote-407	Pembrolizumab+chemioterapia vs Chemioterapia	Rak płaskonabłonkowy PD-L1 każda wartość	16/12 vs 11/12
Keynote-042	Pembrolizumab vs Chemioterapia	Rak płasko- i nie-płaskonabłonkowy PD-L1 \geq 1%	20/12 vs 12/12 (PD-L1 \geq 50%) 18/12 vs 13/12 (PD-L1 \geq 20%) 17/12 vs 12/12 (PD-L1 \geq 1%)

* Reck NEJM 2016 // Gandhi NEJM 2018 // Paz-Ares NEJM 2018 // Mok Lancet Oncol 2019



STADIUM UOGÓLNIENIA

PIERWSZA LINIA LECZENIA

IMMUNOTERAPIA + CHEMIOTERAPIA vs IMMUNOTERAPIA

POŚREDNIE PORÓWNANIE

NIEPOŻĄDANE DZIAŁANIA $\geq 3^0$

	Immunoterapia + Chemioterapia	Immunoterapia
KEYNOTE 189	67%	
KEYNOTE 407	69%	
KEYNOTE 024		26%
KEYNOTE 042		18%

PRZERWANIE LECZENIA Z POWODU TOKSYCZNOŚCI

	Immunoterapia + Chemioterapia	Immunoterapia
KEYNOTE 189	13%	
KEYNOTE 407	13%	
KEYNOTE 024		5%
KEYNOTE 042		8%

STADIUM UOGÓLNIENIA PIERWSZA LINIA LECZENIA SKUTECZNOŚĆ vs TOKSYCZNOŚĆ

- immunoterapia + chemioterapia



zdecydowanie większa toksyczność

- immunoterapia bez chemioterapii



ekspresja PD-L1 $\geq 50\%$ tak

ekspresja PD-L1 1-49% prawdopodobnie



NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

HAMOWANIE SZLAKU EGFR LUB ALK

W STADIUM UOGÓLNIENIA



INHIBITORY TYROZYNOWEJ KINAZY EGFR PIERWSZA LINIA LECZENIA

BADANIA Z LOSOWYM DOBOREM CHORYCH
TKI EGFR WOBEC CTH (*EGFR* MUT/+/-)

Badanie	Lek	PFS m-ce mediana/HR	OS HR/95% CI
IPASS	Gefitynib	9,6 vs 6,3 / 0,48	0,78 (0,50-1,20)
NEJ 002	Gefitynib	10,8 vs 5,4 / 0,30	0,88 (0,63-1,92)
WJTOG 3405	Gefitynib	9,2 vs 6,3 / 0,49	1,18 (0,77-1,88)
FIRST_SIGNAL	Gefitynib	8,4 vs 6,9 / 0,61	0,82 (0,35-1,92)
OPTIMAL	Erlotynib	13,1 vs 4,6 / 0,18	1,19 (0,83-1,71)
CALGB 30406	Erlotynib	15,7 vs 4,8 / 0,17	-
EURTAC	Erlotynib	9,7 vs 5,2 / 0,37	0,80 (0,47-1,37)
LUX-LUNG 3	Afatynib	11,1 vs 6,9 / 0,58	0,88 (0,66-1,17)
LUX-LUNG 6	Afatynib	11,0 vs 5,6 / 0,29	0,93 (0,72-1,22)



STADIUM UOGÓLNIENIA PIERWSZA LINIA LECZENIA

AKTYWUJĄCA MUTACJA *EGFR* /+/

BADANIE III FAZY FLAURA

556 CHORYCH



OZYMERTYNIB



GEFITYNIB / ERLOTYNIB

GŁÓWNY CEL – ↑ CZASU PRZEŻYCIA WOLNEGO OD PROGRESJI

** Soria i wsp. N Engl J Med. 2018; 378: 113-125*



STADIUM UOGÓLNIENIA

INHIBITORY EGFR

PIERWSZA LINIA LECZENIA

BADANIE III FAZY FLAURA

	Ozymertynib	Gefitynib / Erlotynib
ORR	80%	76%
DOR	17/12	8/12
PFS	19/12	10/12
OS 18/12	83%	71%
Toksyczność $\geq 3^0$	34%	45%

* Soria i wsp. *N Engl J Med.* 2018; 378: 113-125



STADIUM UOGÓLNIENIA

INHIBITORY EGFR

PIERWSZA LINIA LECZENIA

BADANIE III FAZY FLAURA

	Ozymertynib	Gefitynib / Erlotynib
Czas przeżycia wolnego od progresji	19/12	10/12
Czas przeżycia całkowitego	39/12	32/12
Czas przeżycia do kolejnego leczenia	26/12	14/12
Działania niepożądane $\geq 3^0$	18%	29%

* Ramalingam i wsp. ESMO 2019: LBA 5



STADIUM UOGÓLNIENIA

INHIBITORY TYROZYNOWEJ KINAZY ALK

PIERWSZA LINIA LECZENIA

	Czas przeżycia bez progresji (mediana)	Niepożądane działania 3-4 ⁰
Kryzotynib	11/12	50%
Cerytynib	17/12	65%
Alektynib	26/12	41%
Brygatynib	43% 1 rok	61%

* Solomon NEJM 2014 // Soria Lancet 2017 // Peters NEJM 2017 // Camidge NEJM 2018



RAK PŁUCA

PODSUMOWANIE

- **zmniejszone ryzyko zgonu z powodu raka płuca w następstwie badania przesiewowego z wykorzystaniem niskodawkowej tomografii komputerowej**
- **potwierdzone korzyści z konsolidującego leczenia durwalumabem po równoczesnej radiochemioterapii chorych na NDRP**
- **potwierdzone korzyści z immunoterapii anty-PD1 w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP**
- **potwierdzona wartość inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR nowej generacji w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP EGFR/+/**
- **potwierdzona wartość nowych inhibitorów tyrozynowej kinazy ALK w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP ALK/+/**



WIELOSPECJALISTYCZNE POSTĘPOWANIE

PODSUMOWANIE

EWOLUCJA
BIOLOGII MOLEKULARNEJ
+
EWOLUCJA
MOŻLIWOŚCI LECZENIA



INDYWIDUALIZACJA POSTĘPOWANIA

