

# RAK PŁUCA

## ROZPOZNAWANIE i LECZENIE

### DZISIAJ i JUTRO

*Maciej Krzakowski*



RAK PŁUCA

## EPIDEMIOLOGIA POLSKA

- liczba zachorowań – ± 23 000
- przeżycie 5-letnie – 18,5% K vs 12,6% M

↓ zachorowalności i umieralności u mężczyzn  
↑ zachorowalności i umieralności u kobiet

WWW.CO.I.PL

## STRUKTURA PIERWOTNEGO ZAAWANSOWANIA

	2010	2016
Stadium miejscowe	18%	22%
Stadium regionalne	36%	32%
Stadium uogólnione	46%	47%

\* Wojciechowska i wsp. KRN 2018



**RAK PŁUCA**

## MOŻLIWOŚCI ZMNIEJSZENIA ZAGROŻENIA

- skuteczniejsze zapobieganie
- wcześniejsze wykrywanie
- większe wykorzystanie skojarzonego leczenia
- lepsze wykorzystanie nowych metod leczenia systemowego

WWW.COJ.PL

WWW.COJ.PL

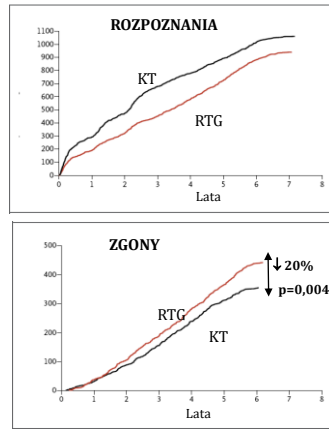
## *RAK PŁUCA*

### *BADANIA PRZESIEWOWE*

RAK PŁUCA

## BADANIA PRZESIEWOWE

## NATIONAL LUNG SCREENING TRIAL (NLST)



53 454 osoby  
55-74 lata  
≥ 30 paczkołat  
↓ ↓  
KT RTG  
Realizacja > 90%

5

\* National Lung Screening Trial Research Team. *N Engl J Med.* 2011; 365: 395-409CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT  
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

RAK PŁUCA

## BADANIA PRZESIEWOWE

## NELSON TRIAL

15 792 osoby  
50 – 74 lata  
>30 paczkołat

↓ ↓  
KT /-/

1. i 2. rok

4. rok

6. rok

realizacja 86%

## Wykrywalność

50% IA, 7% IB, 10% II, 22% III, 11% IV

## Umieralność (HR)

	M	K
rok 8.	0,75	0,39
rok 9.	0,76	0,47
rok 10.	0,74	0,61

M ↓ ryzyka 26%

K ↓ ryzyka 39%

\* de Koning i wsp. *WCLC* 2018CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT  
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

6

RAK PŁUCA

## BADANIA PRZESIEWOWE

### BADANIA NLST & NELSON



↓ UMIERALNOŚCI z POWODU RAKA PŁUCA



ZASTOSOWANIE wobec MOŻLIWOŚCI

?

WWW.COJ.PL



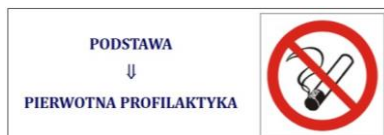
7

RAK PŁUCA

## BADANIA PRZESIEWOWE

### WYZWANIA

- zmniejszenie częstości wyników nieprawdziwie dodatnich
- zapewnienie możliwości i jakości wykonania (aparatura + personel)



Programy wczesnego wykrywania



Zwiększenie możliwości leczenia radykalnego  
(regiony o niskiej wykrywalności)  
Ośrodki zapewniające kompleksowe postępowanie

WWW.COJ.PL



8

## **RAK PŁUCA**

### **DIAGNOSTYKA**



9

**RAK PŁUCA**

### **DIAGNOSTYKA**

#### **CEL**

- rozpoznanie nowotworu
- różnicowanie patomorfologiczne
- określenie zaawansowania
- określenie możliwości leczenia

#### **OGÓLNE ZASADY**

- podejmowanie decyzji na zasadzie wielospecjalistycznego podejścia
- wykonywanie w odpowiedniej kolejności i bez opóźnienia
- postępowanie dostosowane do potencjalnie możliwego leczenia



10

RAK PŁUCA

## DIAGNOSTYKA PATOMORFOLOGIA

WWW.COJ.PL

### BADANIE HISTOLOGICZNE LUB CYTOLOGICZNE



- rozpoznanie nowotworu
- rozpoznanie histologicznego typu i podtypu
- rozpoznanie molekularnych czynników predykcyjnych
  - mutacja *EGFR*
  - rearanżacja *EML4/ALK* i *ROS1*
  - ekspresja PDL 1

RAK PŁUCA

## DIAGNOSTYKA PATOMORFOLOGIA

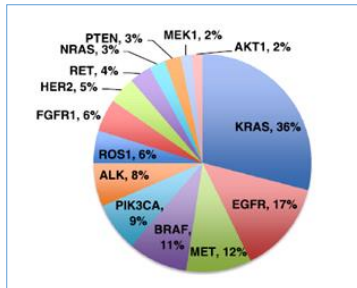
WWW.COJ.PL

- rak gruczołowy ± 45%
- rak płaskonabłonkowy ± 30%
- rak drobnokomórkowy ± 15%
- rak wielkokomórkowy ± 5%
- rak nieokreślony ± 5%

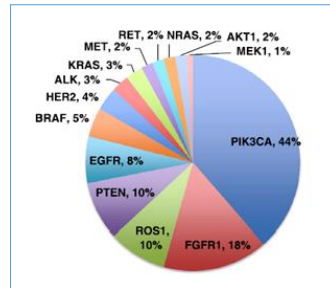
NDRP

## CHARAKTERYSTYKA MOLEKULARNA

### RAK GRUCZOŁOWY



### RAK PŁASKONABŁONKOWY



\* Ileana i wsp. Cancer J 2015; 21: 413-424

## NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

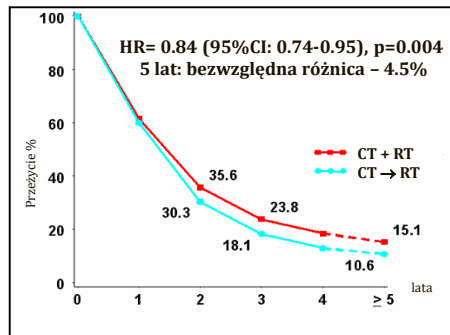
### SKOJARZONE LECZENIE

### (RADIOCHEMIOTERAPIA)

NDRP

## STADIUM MIEJSCOWEGO ZAAWANSOWANIA RADIOTERAPIA + CHEMIOTERAPIA TNM III<sup>0</sup> (A/B)

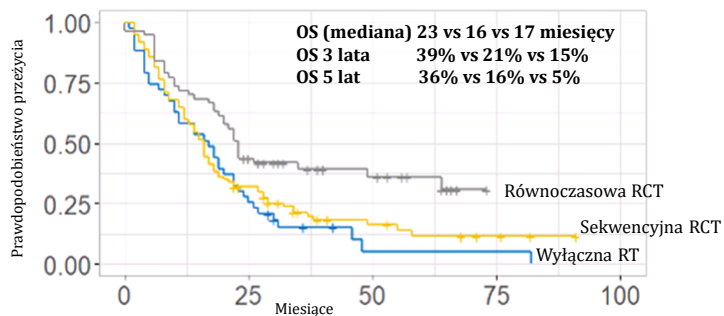
META-ANALIZA BADAŃ Z LOSOWYM DOBREM CHORYCH  
CT → RT vs CT + RT



\* Auperin i wsp. J Thorac Oncol 2007; 2 (supl 4): 310

NDRP

## STADIUM MIEJSCOWEGO ZAAWANSOWANIA RADIOTERAPIA + CHEMIOTERAPIA CZAS PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO KLINIKA ONKOLOGII i RADIOTERAPII GUM



\* Łazarz-Poniatowska i wsp. GUM



NDRP

## STADIUM MIEJSCOWEGO ZAAWANSOWANIA RADIOCHEMIOTERAPIA POLSKA

WWW.COI.PL

- stadium miejscowego zaawansowania ogółem

± 6000 CHORYCH

- stadium miejscowego zaawansowania i wskazania do radiochemioterapii

± 3000 CHORYCH

- stadium miejscowego zaawansowania i możliwość zastosowania równoczesnej radiochemioterapii

± 1500 CHORYCH

- rzeczywiste wykorzystanie równoczesnej radiochemioterapii

± 250 CHORYCH (16%)

CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT  
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

17

NDRP

## STADIUM ZAAWANSOWANIA MIEJSCOWEGO

LECZENIE KONSOLIDUJĄCE – DURWALUMAB (ANTY-PDL1) PO RCTH

BADANIE III FAZY PACIFIC

713 chorych TNM III (resekcja niemożliwa)

RADIOCHEMIOTERAPIA

DURWALUMAB (12/12)

PLACEBO

GŁÓWNY CEL – ↑ CZASU PRZEŻYCIA WOLNEGO OD PROGRESJI  
↑ CZASU PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO

\* Antonia i wsp. N Engl J Med 2017 doi/pdf/10.1056/NEJMoa1709937

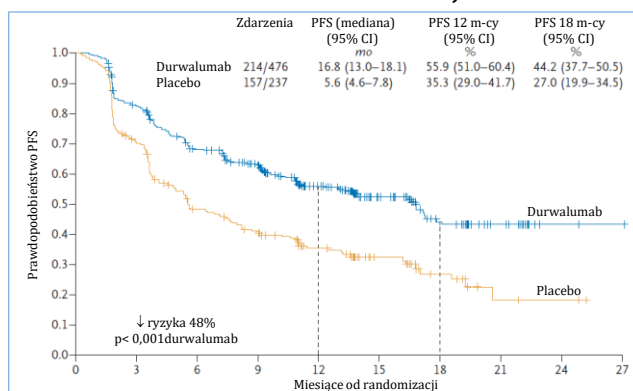
CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT  
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

18

NDRP

## STADIUM ZAAWANSOWANIA MIEJSCOWEGO LECZENIE KONSOLIDUJĄCE – DURWALUMAB (ANTY-PDL1) PO RCTH CZAS PRZEŻYCIA WOLNEGO OD PROGRESJI CHOROBY

WWW.COI.PL



\* Antonia i wsp. N Engl J Med 2017 doi/pdf/10.1056/NEJMoa1709937

NDRP

## STADIUM ZAAWANSOWANIA MIEJSCOWEGO LECZENIE KONSOLIDUJĄCE – DURWALUMAB (ANTY-PDL1) PO RCTH BADANIE III PACIFIC

WWW.COI.PL

	Durwalumab	Placebo
Czas przeżycia do progresji	17,2/12	5,6/12
Czas przeżycia całkowitego 12/12	83%	75%
Czas przeżycia całkowitego 24/12	63%	56%
Czas do 2 <sup>0</sup> odległych i zgonu	28/12	16/12

**ZMNIJSZENIE RYZYKA ZGONU O 32%**  
**WYNIKI NIEZALEŻNE OD HISTOLOGII**  
**WYNIKI LEPSZE DLA EKSPRESJI PDL1 ≥ 25%**

\* Antonia i wsp. N Engl J Med 2018; DOI: 10.1056/NEJMoa1809697

**NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA****LECZENIE UKIERUNKOWANE MOLEKULARNIE**

21

NDRP

**INHIBITORY TYROZYNOWEJ KINAZY EGFR  
PIERWSZA LINIA LECZENIA**
**BADANIA Z LOSOWYM DOBREM 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)





NDRP

## 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*



CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT  
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

25

WWW.CO.I.P.L

NDRP

## 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 ≥ 3 <sup>0</sup>	34%	45%

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



CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT  
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

26

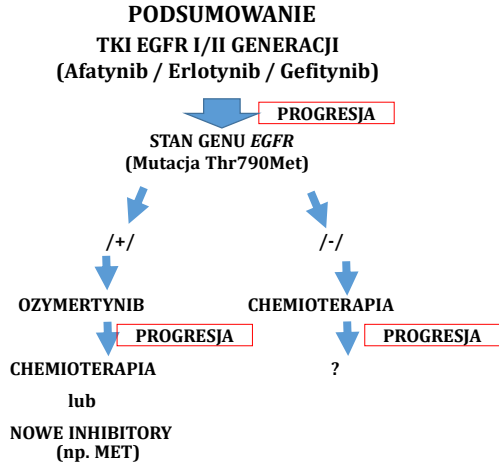
WWW.CO.I.P.L



NDRP

## STADIUM UOGÓLNIENIA INHIBITORY TYROZYNOWEJ KINAZY EGFR OPTYMALNA SEKWENCJA LECZENIA ANTY-EGFR

WWW.CO.I.PL



29

NDRP

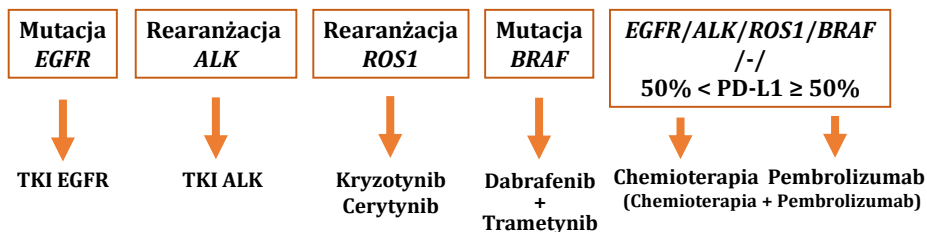
## ZAAWANSOWANE STADIUM

RAK GRUCZOŁOWY / RAK WIELKOKOMÓRKOWY / NDRP NIEOKREŚLONY

WWW.CO.I.PL

PIERWSZA LINIA LECZENIA

EGFR / ALK / ROS 1 / BRAF / PD-L1



30

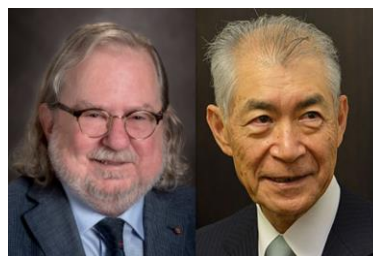
## ***NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA***

### ***IMMUNOTERAPIA***



31

The Nobel Assembly at Karolinska Institute has today decided to award the 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine jointly to James P. Allison and Tasuku Honjo for their discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation.



#### **KONCEPCJA**

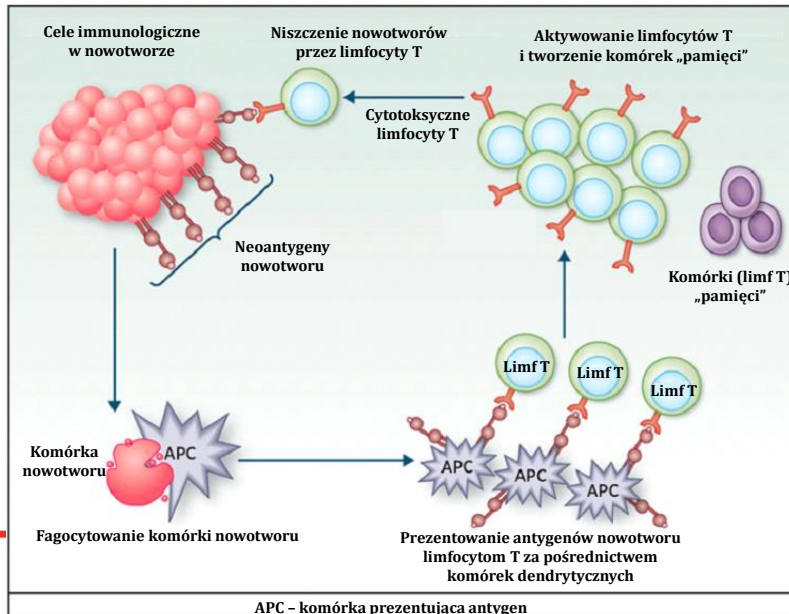
„Zwolnienie hamulca” blokującego limfocyty T  
**Allison (Houston) – opracowanie przeciwciała anti-CTLA4**  
**Honjo (Kioto) – odkrycie receptora PD-1**



32

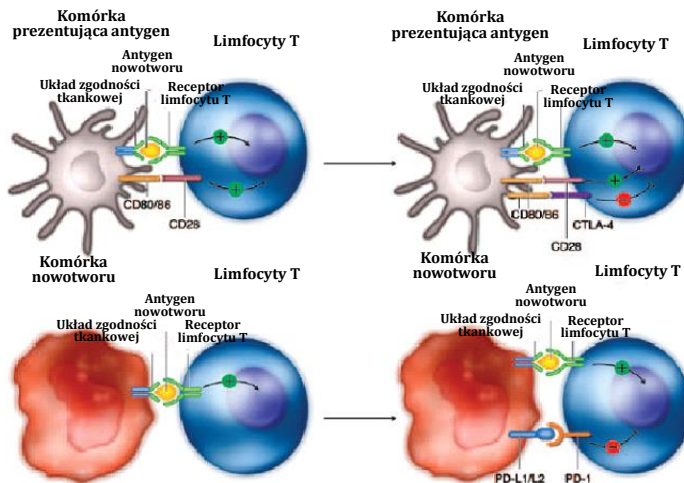


## IMMUNOLOGICZNA ODPOWIEDŹ PRZECIWNOWOTWOROWA



\* Ko i wsp., Clin. Cancer Res. 2018; DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-3620

## IMMUNOTERAPIA PUNKTY KONTROLNE



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

NDRP

## PEMBROLIZUMAB

### PIERWSZA LINIA LECZENIA

BADANIE III FAZY KEYNOTE-024  
 RAK NIEPŁASKONABŁONKOWY i RAK PŁASKONABŁONKOWY  
 305 chorych – PDL1 ≥ 50% & EGFR / ALK (-)

↓  
**Pembrolizumab**  
 200 mg co 3/52  
 35 cykli

↓  
**Chemioterapia**  
 (DDP lub CBDCA + ...)  
 4-6 cykli

**GŁÓWNY CEL – ↑ CZASU PRZEŻYCIA WOLNEGO OD PROGRESJI**

\* Reck i wsp. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1823-1833



35

NDRP

## PEMBROLIZUMAB

### PIERWSZA LINIA LECZENIA

#### BADANIE III FAZY KEYNOTE-024

	Pembrolizumab	Chemioterapia
ORR	45%	28%
PFS	10/12	6/12
OS	30/12	14/12
Toksyczność ≥ 3 <sup>0</sup>	27%	53%
<b>Skuteczność niezależnie od typu histologicznego</b>		

\* Reck i wsp. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1823-1833



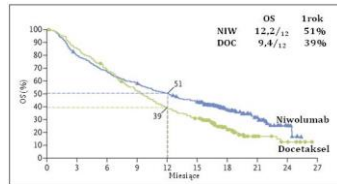
36

NDRP

## STADIUM UOGÓLNIENIA IMMUNOTERAPIA DRUGA LINIA LECZENIA NIWOLUMAB vs DOCETAKSEL CZAS PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO

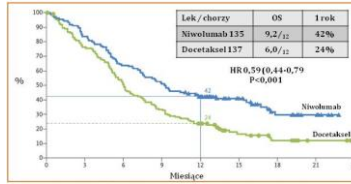
WWW.COI.PL

### Rak nie- płaskonabłonkowy Badanie III fazy CHECKMATE 057



Korzyści zależne od stanu PD-L1

### Rak płaskonabłonkowy Badanie III fazy CHECKMATE 017



Korzyści niezależne od stanu PD-L1

Niepożądane działania 3/4<sup>0</sup>

NiW 10% vs DXL 54%

NiW 8% vs DXL 55%

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

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

CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT  
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

37

DRP

## ZAAWANSOWANIE w IV<sup>0</sup> (CHOROBA ROZLEGŁA)

### PIERWSZA LINIA LECZENIA

### BADANIE III FAZY IMpower 133

403 CHORYCH

↓

CBDCA + VP16  
+  
Atezolizumab

↓

Atezolizumab

↓

CBDCA + VP16  
+  
Placebo

↓

Placebo

GŁÓWNY CEL – ↑ CZASU PRZEŻYCIA WOLNEGO OD PROGRESJI  
↑ CZASU PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO

\* Horn i wsp. N Engl J Med. 2018; DOI: 10.1056/NEJMoa1809064 DOI: 10.1056/NEJMoa1809064

CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT  
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

38

DRP

ZAAWANSOWANIE w IV<sup>0</sup> (CHOROBA ROZLEGŁA)

PIERWSZA LINIA LECZENIA

BADANIE III FAZY IMpower 133

WWW.COJ.PL

	CE + ATEZO	CE + Placebo
PFS	5,2/12	4,3/12
OS	12,3/12	10,3/12
Toksyczność 3-4 <sup>0</sup>	67,2%	63,8%

\* Horn i wsp. N Engl J Med. 2018; DOI: 10.1056/NEJMoa1809064DOI: 10.1056/NEJMoa1809064



39

RAK PŁUCA

## ROKOWANIE

WWW.COJ.PL

	TNM	5 lat
NDRP	I	50-80%
	II	35-45%
	III	10-35%
	IV	< 1-2%
DRP	I-III	15-25%
	IV	< 1-2%



40