

Medikamentinio plaučių vėžio gydymo naujienos

Laura Norkienė

Nacionalinis Vėžio Institutas

2018 02 08

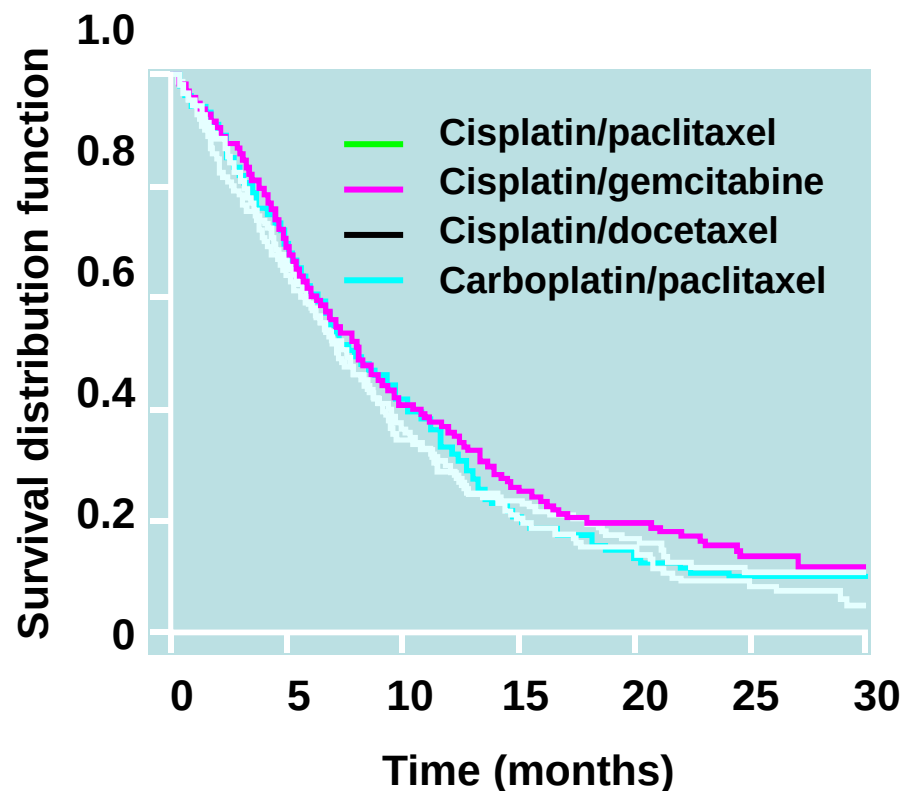
Problemos aktualumas:

- Kai kuriose pasaulio šalyse sergamumas plaučių vėžiu nėra pirmoje vietoje, tačiau...
- Mirtingumas nuo šios ligos yra didžiausias, lyginant su kitais piktybiniais susirgimais.
- Apie 70-80 %pacientų diagnozės nustatymo metu konstatuojamas vietiškai išplitęs procesas arba randamos tolimosios metastazės.
- Nors pasiekta gana gerų rezultatų diagnostikoje, taikoma nemažai naujų gydymo metodų, plaučių vėžio gydymo rezultai vis dar yra vieni nesėkmingiausių.
- Taikant gydymą, pasaulyje 5 metus išgyvena tik ~18 proc.* plaučių vėžiu sergančių pacientų.

*Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.

Istorinis aspektas: chemoterapija pasiekė gydymo plato (~2000 - 2005m)

- Skiriant klasikinius šiuolaikinius chemopreparatus NSPV gydyti buvo pasiekta gydymo plato fazė.

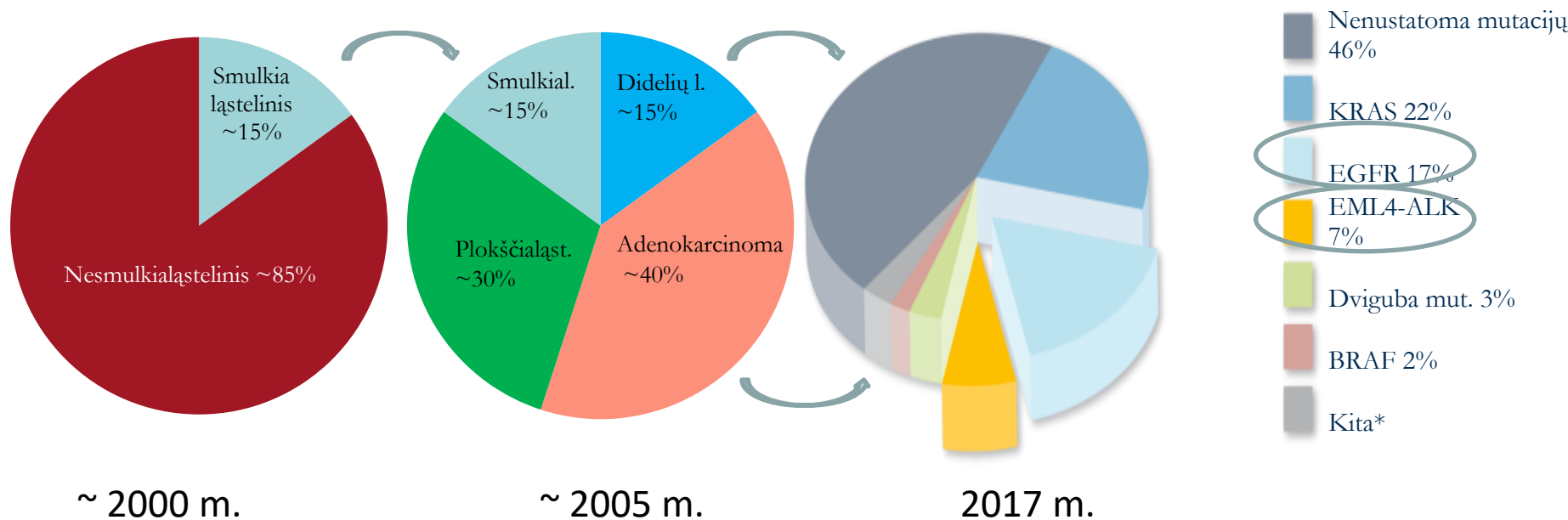


Išgyvenamumo mediana ~ 8 mėnesiai

Gydymo naujienos:

- Šiuolaikiniai pasiekimai vėžio biologijoje, leidžia identifikuoti naujus taikinius vėžio ląstelėje, tai yra pagrindas plaučių vėžio gydymo šakai – **biologinei taikinių terapijai** vystytis;
- **Imunoterapija** – įgalina organizmo imuninę sistemą atpažinti vėžines ląsteles kaip svetimas ir jas naikinti.

Plaučių vėžio klasifikacija:



Plaučių vėžio medikamentinio gydymo rūšys

- **Smulkialąst.**  chemoterapija
- **Nesmulkialąst.**
 -  *Plokščialąst.*  PD-L1»50% → imunoterapija
 -  PD-L1«50% ar? → chemoterapija (LT)
 -  *AdenoCa*  EGFR mut (+) → EGFR TKI (LT)
 - Didelių ląst. Ca*  ALK mut (+) → ALK TKI
 -  PD-L1»50% → imuno
 -  mut (-) → chemo +/- VEGF (LT)

EGFR mut (+) plaučių vėžio gydymas



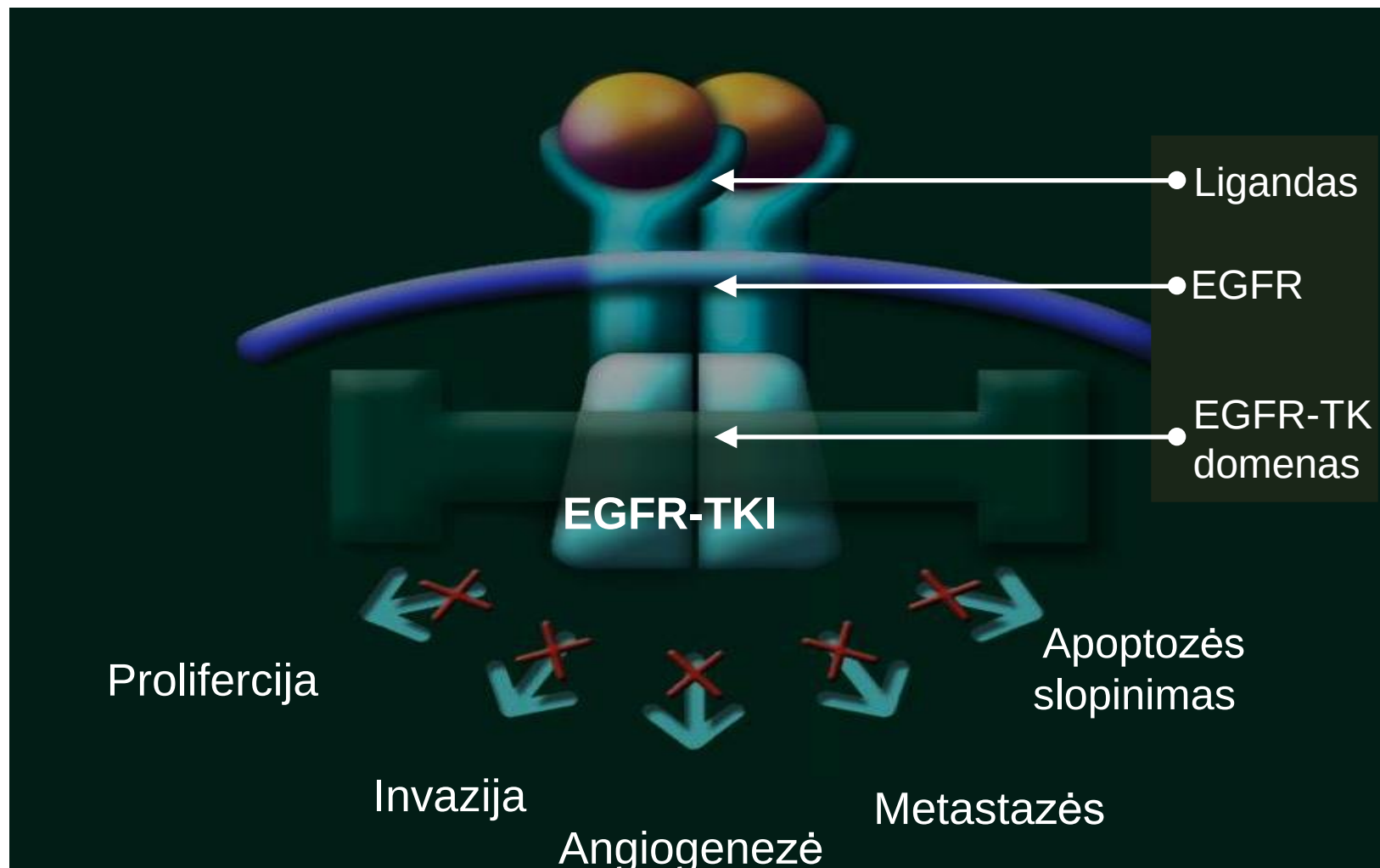
EGFR (epidermio augimo faktoriaus receptorius)

- EGFR paprastai randamas normalių epitelinių ląstelių paviršiuje, jų **hiperekspresija** nustatoma daugelio **navikų** atvejais.
- EGFR mutacijos nustatomos ~ 10% Vakariečių ir ~ 50% Azijos *NSPV* sergančių pacientų.
- Šios mutacijos dažnesnės moterims, nerūkantiems pacientams, adenokarcinomos histologiniam variantui.
- EGFR aktyvinančių mutacijų nustatymas lemia gydymo pasirinkimą Tirozino Kinazių Inhibitoriais (TKI) – *Gefitinibu*, *Erlotinibu* (I kartos), *Afatinibu* (II kartos), *Osimertinibu* (III kartos).

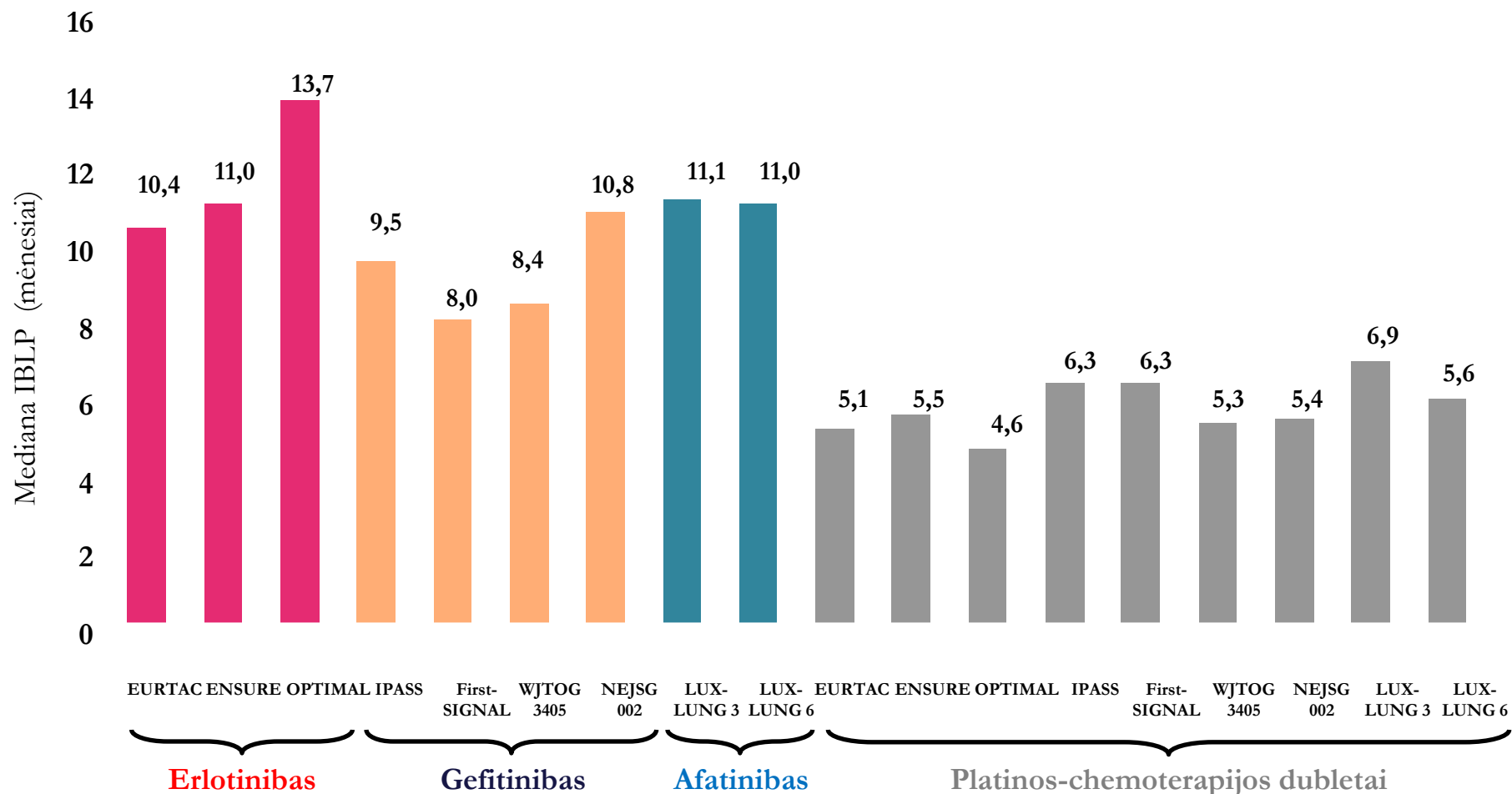
II kartos EGFR TKI

- panHER inhibitorius (EGFR, HER2, HER3, HER4).
- Jungiasi ir su “laukinio” tipo EGFR, ir su mutuotais EGFR.
- Reikia didelių dozių, kad blokuoti daug receptorių.
- Dozę riboja toksiškumas.
- *Afatinib*, dacomitinib ir neratinib.

EGFR-TKI poveikis EGFR



IBLP mediana III fazės tyrimuose *EGFR* mut+ pirmos eilės gydymas

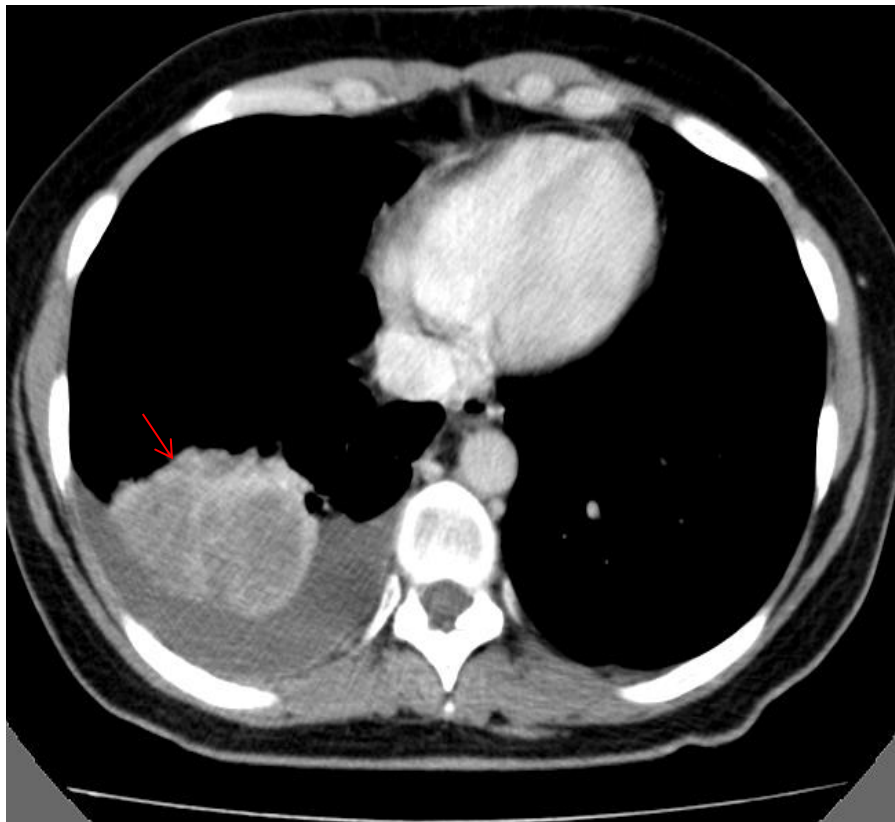


Rosell, et al. ESMO 2012; Chen, et al. Ann Oncol 2013; Wu, et al. WCLC 2013
Gefitinib SmPC 2010; Han, et al. J Clin Oncol 2012; Mitsudomi, et al. Lancet Oncol 2010
Maemondo, et al. N Engl J Med 2010; Sequist, et al. J Clin Oncol 2013; Wu, et al. ASCO 2013

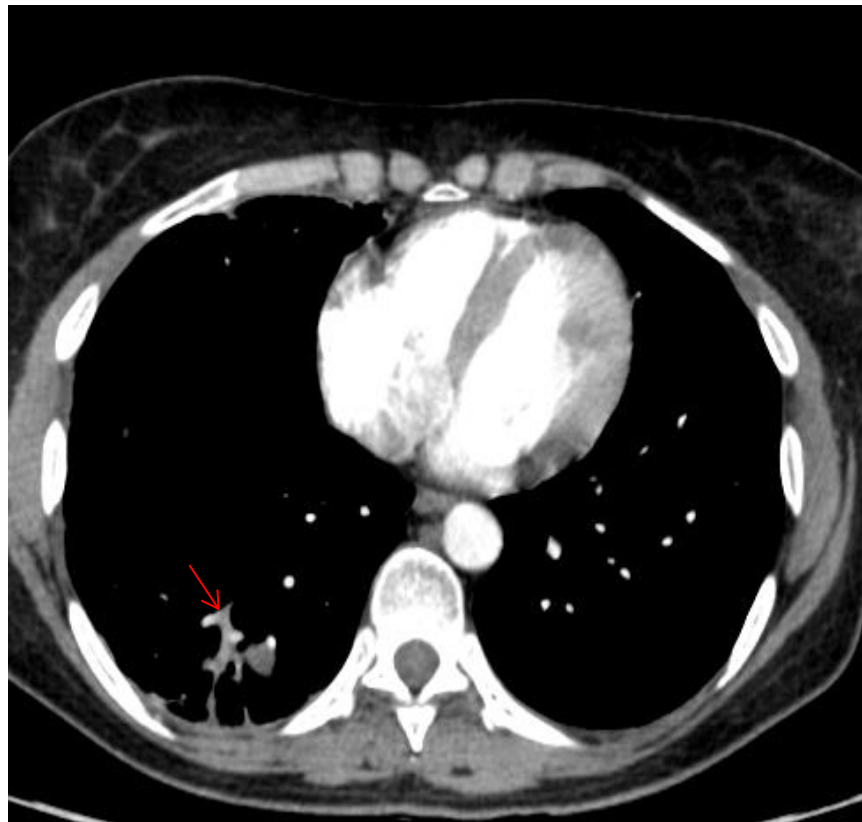
EGFR inhibitoriai

- Nesmulkialąstelinis neplokščialąstelinis plaučių vėžys;
- Aktyvinanti EGFR mutacija 18 – 21 egzone;
- Peroralinė forma;
- Tęsiama iki ligos progresavimo ar netoleravimo;
- Nepaisant dramatiško atsako į EGFR TKI (EGFR mut +), laikui bėgant išsivysto rezistencija (dažniausiai 8-16 mėn. nuo gydymo pradžios).

Gydymo efektas 2 mėn. nuo gydymo Afatinibu pradžios



2017 07 18 – Navikas 68x50 mm



2017 10 16 - Navikas 26x23 mm

EGFR TKI dažniausi šalutiniai reiškiniai:

- Akneforminis bėrimas (drėkinti, saugotis saulės spindulių, vietiškai steroidai ar a/b, peroraliniai a/b);
- Viduriavimas (Loperamid, skysčiai);
- Paronichijos (vengti sušlapti, traumų, vietiškai a/b ar steroidai, per os a/b);
- Kepenų fermentų padidėjimas (hepatoprotektoriai);
- Sunkiausia intersticinis pneumonitas (kvėpavimo nepakankamumas, uždegimo reiškiniai, dgn. tik KT).



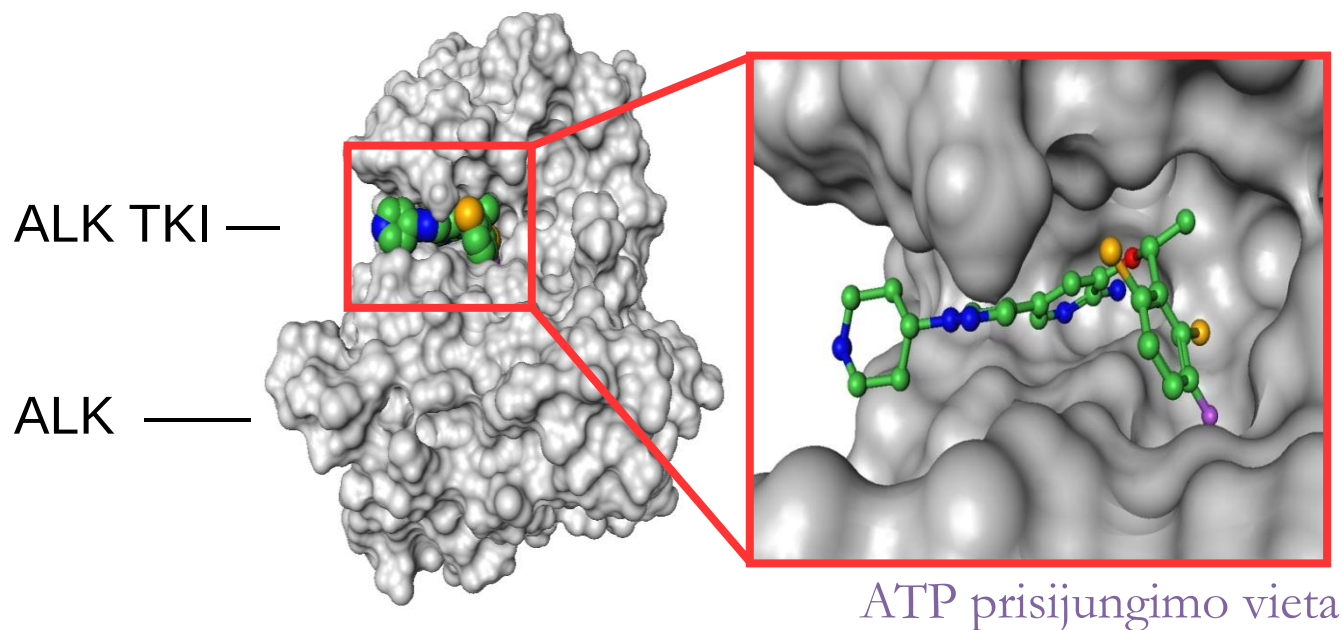
ALK (+) NSPV gydymas

ALK : svarbus taikinyš gydant NSLPV

- Manoma, kad susiliejęs *ALK* (anaplastinės limfomos kinazės) genas yra ekspresuojamas tik navikinėse ląstelėse ir iš pradžių buvo aptiktas limfomose.^{5,6}
- Susiliejęs *ALK* genas NSLPV nustatytas 2007:
 - Šiuo metu turimi duomenys rodo, kad ~ 5% NSLPV pacientų visame pasaulyje serga *ALK*-teigiamu vėžiu;
 - Pacientų populiacija skiriasi nuo turinčių *EGFR* ir *KRAS* mutacijas.¹

Veikimo mechanizmas

- ALK TKI yra *ALK* receptoriaus tirozino kinazės ir jos onkogeninių variantų (t.y. *ALK* susiliejimo ir selektyvių *ALK* mutacijų) mažos molekulinės masės inhibitoriai.



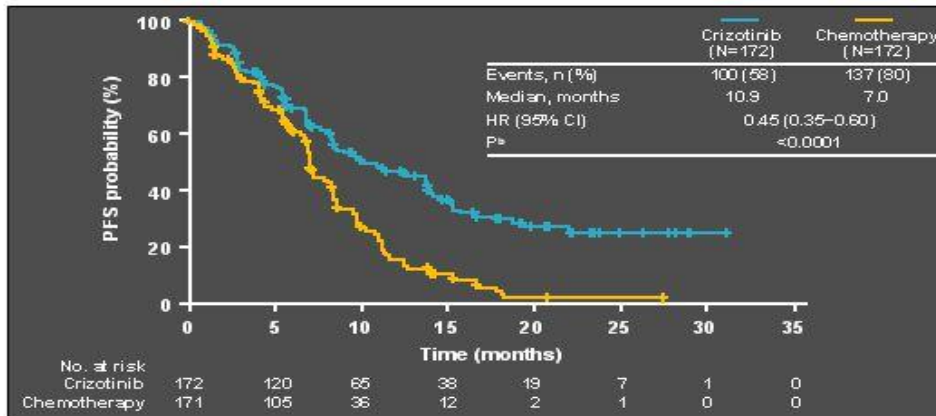
ALK = anaplastinė limfomos kinazė; ATP = adenoizino trifosfatas

I registruotas preparatas Crizotinibas

Crizotinib superior to standard chemotherapy:

1st Line therapy

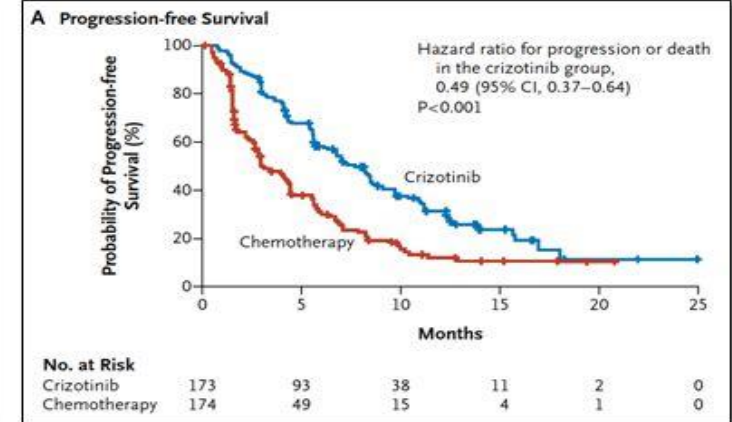
Pfizer 1014: Crizotinib vs. Platinum/Pemetrexed



ORR: Crizotinib 74% vs. Chemo 45%

2nd Line therapy

Pfizer 1007: Crizotinib vs. Chemotherapy



ORR: Crizotinib 65% vs. Chemo 20%

But this does not mean we should never use chemotherapy (more on this later)

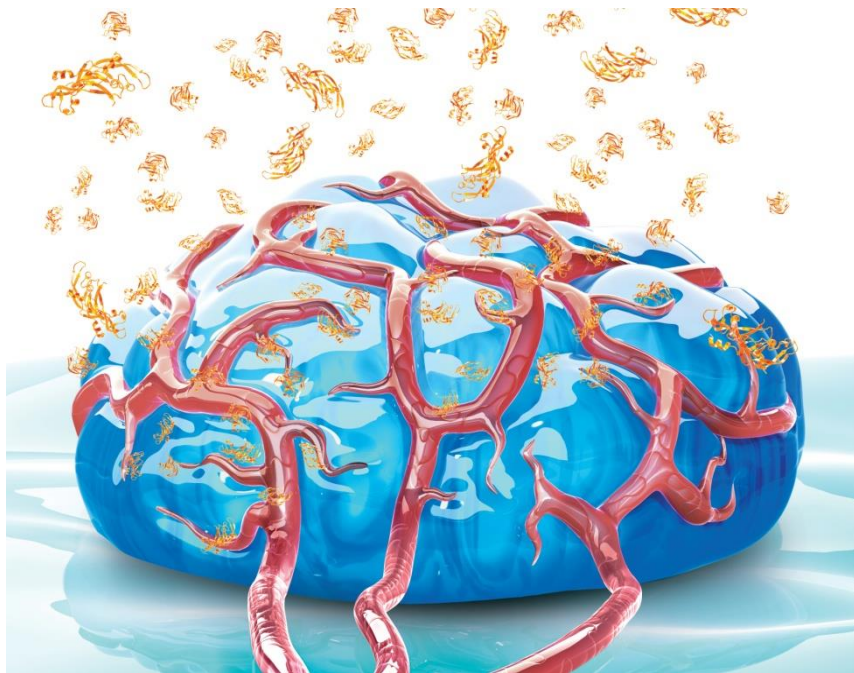
- Dažniau neplokščialąstelinis NSPV atveju;
- Nustačius ALK mut;
- Peroralinė forma;
- Tęsiama iki ligos progresavimo ar netoleravimo;
- *Crizotinib* (I kartos), *Ceritinib* ir *Alectinib* (II kartos);
- Šalutiniai reiškiniai: regėjimo sutrikimai, pykinimas, viduriavimas, kepenų transaminazių kiekio pakilimas.

VEGF (Kraujagyslių endotelių augimo faktoriaus) inhibitoriai

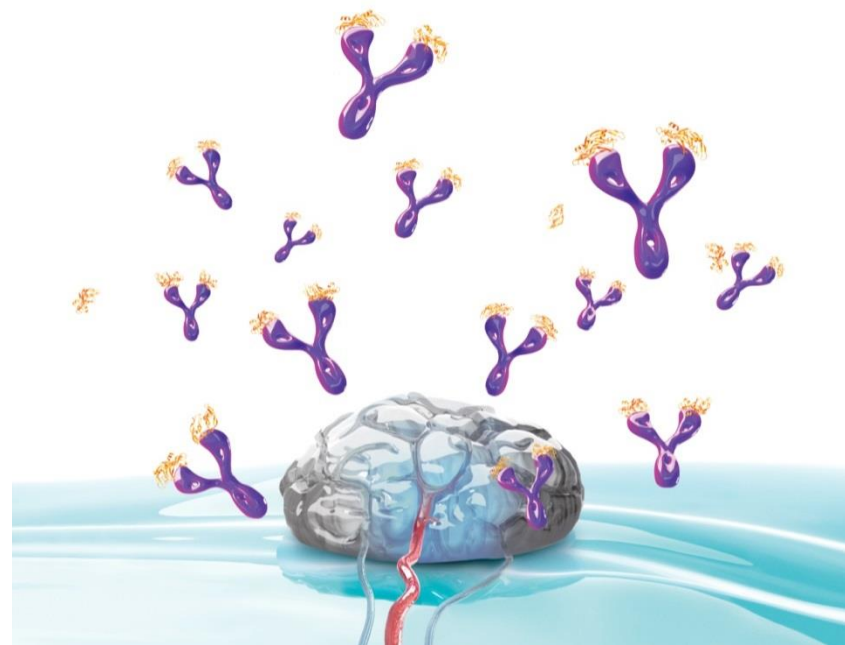


Bevacizumabas sukelia naviko vaskuliarizacijos regresiją^{1–2}

Be VEGF inh.



VEGF inh.

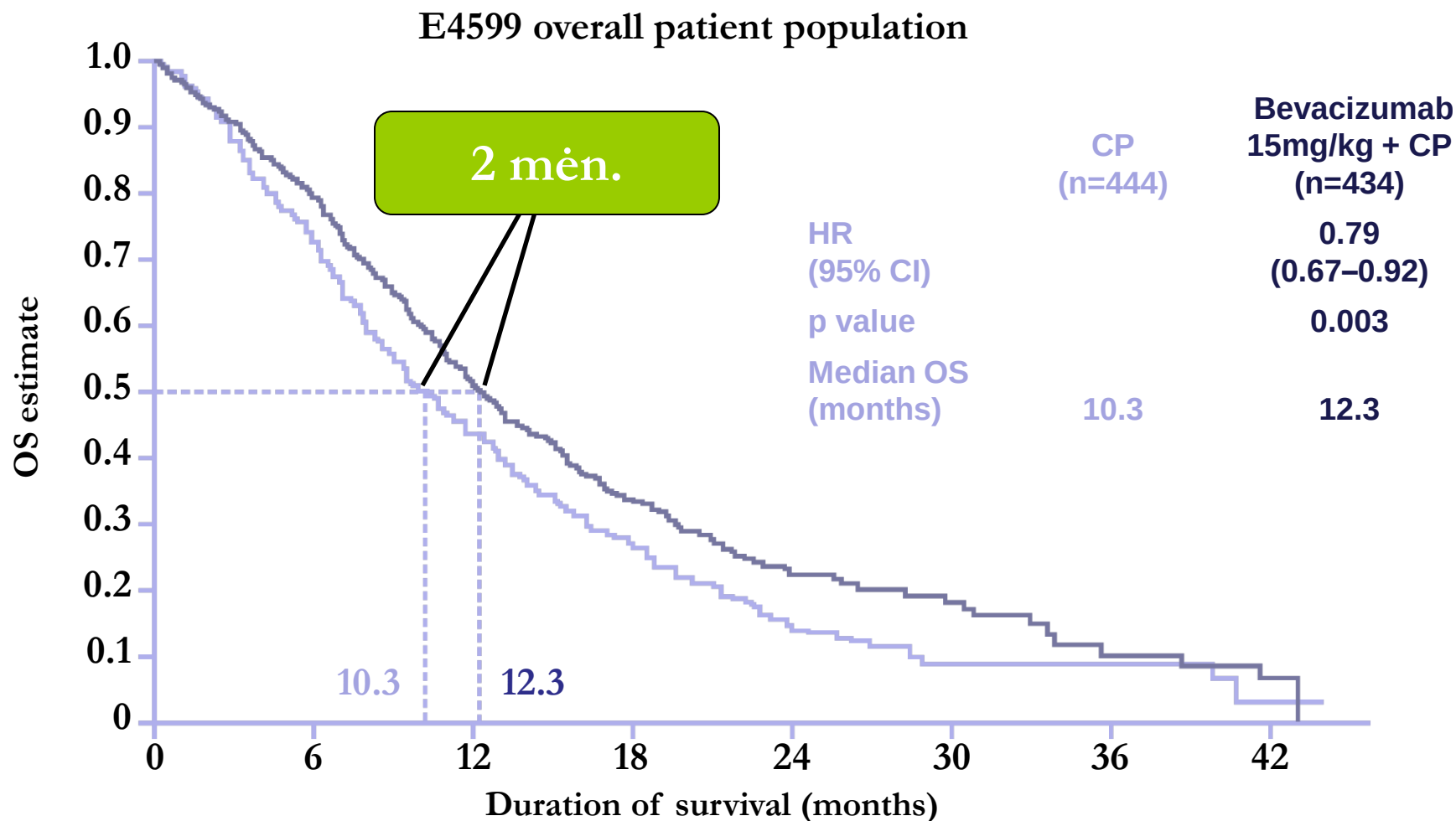


Naviko vaskuliarizacijos
regresija



Naviko dydžio mažėjimas³

2 mėn. bendro išgyvenamumo prailgėjimas neplokščialąstelinio NSPV atveju



Bevacizumabas (anti VEGF monokloninis antikūnas)

- Neplokščialąstelinis nesmulkialąstelinis plaučių vėžys (LT adenokarcinoma);
- Pirmos eilės gydymas;
- Intraveninė forma;
- Kombinuojama su chemoterapija platinos pagrindu;
- Tęsiama iki ligos progresavimo (chemo 4 – 6 ciklai);
- Šalutiniai reiškiniai: hipertenzija, proteinurija, kraujavimas, trombembolija, žaizdų gyjimo sutrikimas (nutraukti prieš planines operacijas).

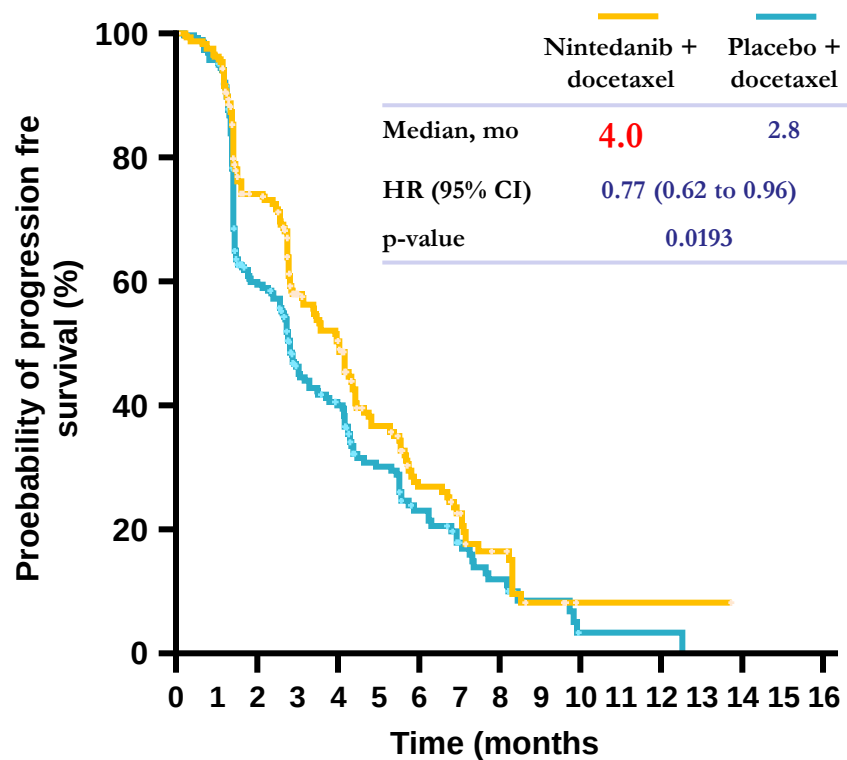
Nindetanibas:

- Peroralinis angiokinazės inhibitorius, veikiantis VEGFR 1–3, FGFR 1–3, PDGFR α/β ir RET^{1,2};
- Skiriamas adenokarcinomos atveju;
- Antraeilis gydymas (po progresavimo);
- Kombinacija su Docetaxeliu.

IBLP (PFS)

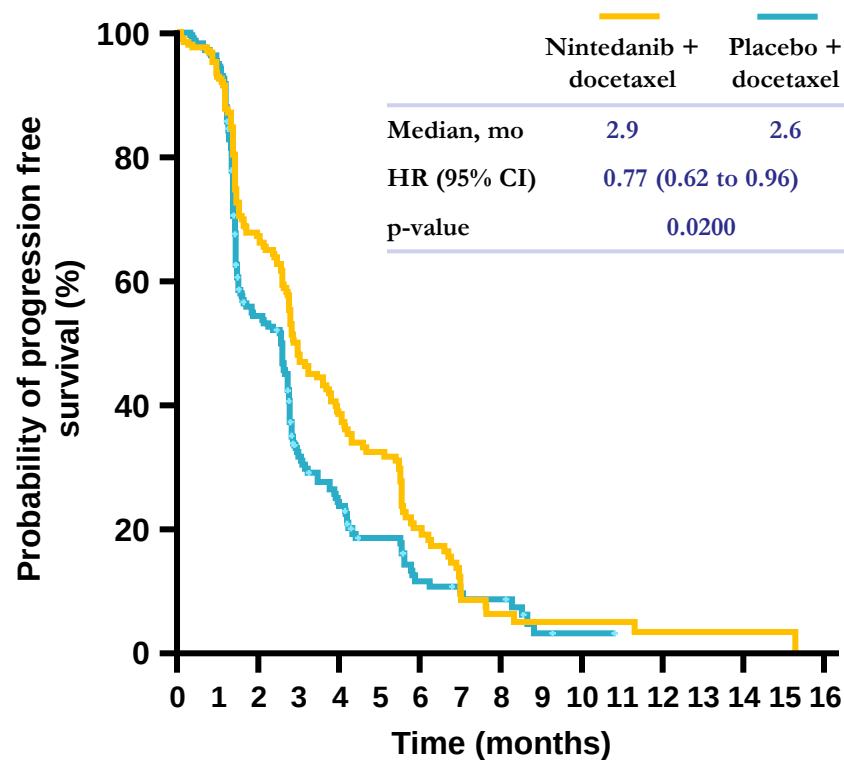
Pagal histologinį variantą

Adenokarcinoma



No. at risk									
Nintedanib	277	150	86	32	13	1	1	0	
Placebo	285	129	70	288	12	1			

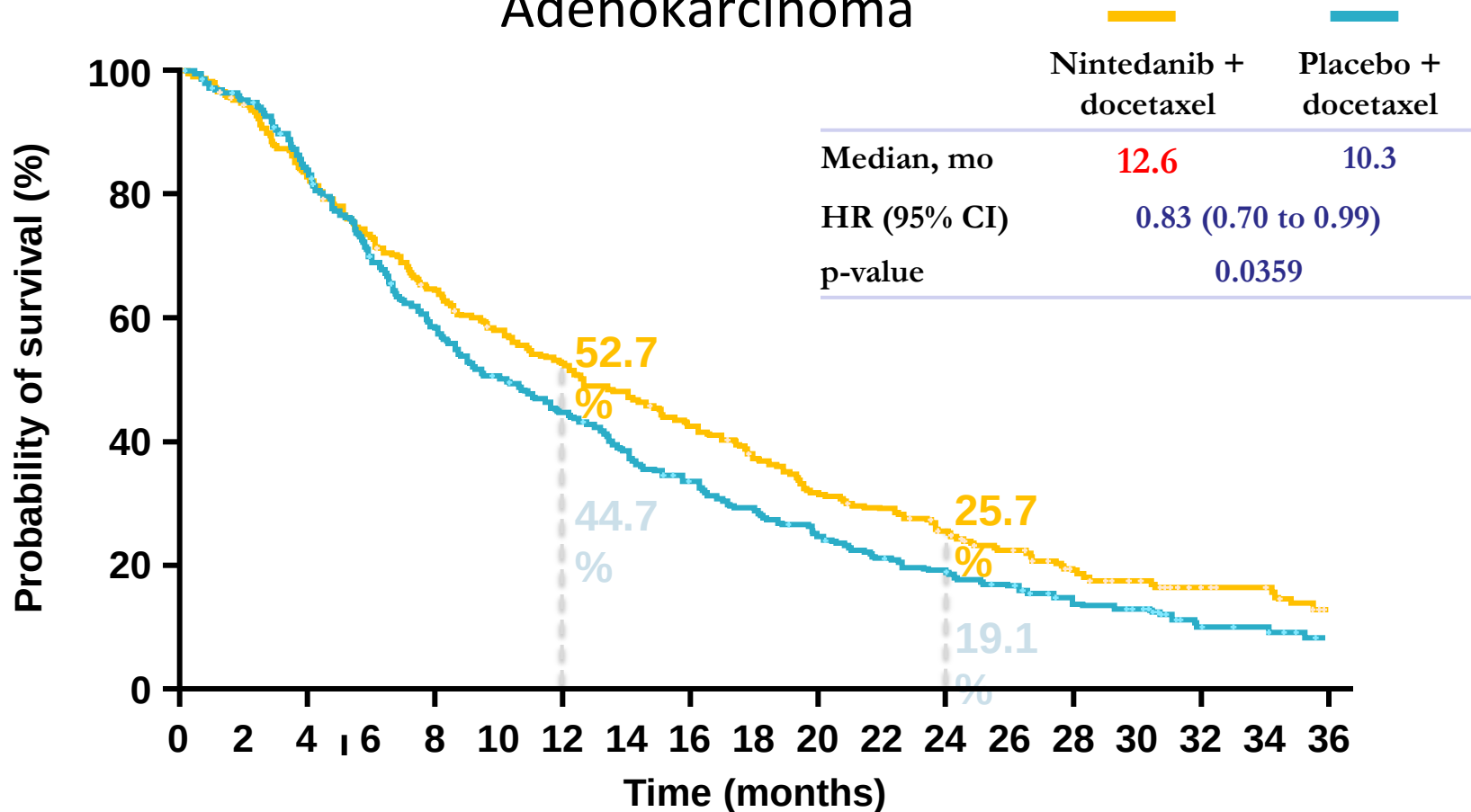
Plokščialąstelinis PV



No. at risk									
Nintedanib	240	122	59	22	5	3	2	1	0
Placebo	247	101	36	13	8	1	0	0	0

Bendras išgyvenamumas

Adenokarcinoma

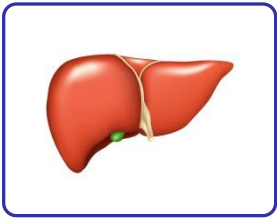


Dažniausi stebėti šalutiniai reiškiniai buvo gastrointestiniai ir kepenų fermentų padidėjimas



– Gastrointestininiai reiškiniai

- Viduriavimas, pykinimas, vėmimas
- Koreguojamas simptominiu gydymu ir dozės korekcija



– Kepenų transaminazių pakilimas (ALT/AST)

- Daugeliu atvejų koreguojamas po dozės modifikacijos



Chemoterapija
Taikinių terapija



Imunoterapija

Imuninė sistema

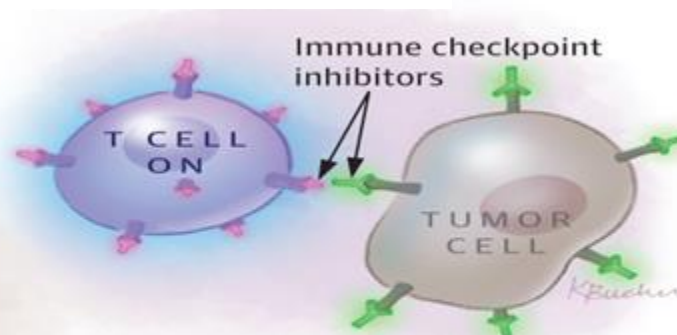
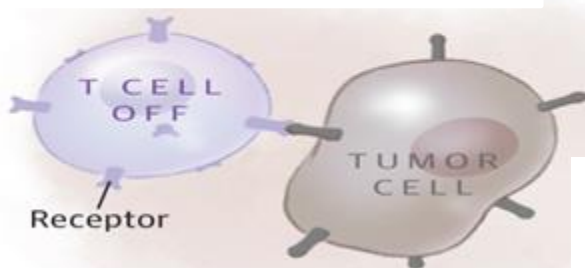
Imunoonkologija

Imuno-onkologija

- Navike vykstančios mutacijos formuoja **navikui – specifinius antigenus**, kurie gali būti **atpažįstami imuninės sistemos** ir jos naikinami;
- **Gindamiesi** nuo imuninės atakos, **navikai** gali “įdarbinti” šeimininko organizmo mechanizmus, tokius kaip vietinę imuninę supresiją naviko mikroaplinkoje, T ląstelių tolerancijos skatinimą, ir **imuninės sistemos korekciją**;
- Daugelis anksčiau taikytų imunoterapijos rūšių efektyvumas buvo ribojamas šių navikų sukeltų supresinių mechanizmų;
- Šiuo metu naudojama naujausia gydymo strategija (imunoterapijos rūšis), kuri sprendžia imuninės sistemos moduliacijos mechanizmus: citotoksinių T limfocitų asociuoto antigeno 4 (anti-CTLA-4) ir programuotos mirties – 1 (programmed death-1 (PD-1)) ir jo ligando PD-L1 blokavimas, taip vadinamas immune-checkpoint blokada (imuninės kontrolės punkto inhibitoriai);.
- Šis gydymas yra skirtas suaktyvinti ir pagerinti navikui – specifinių T ląstelių veiklą.

Kaip veikia imuninės sistemos patikros taško (checkpoint) inhibitoriai

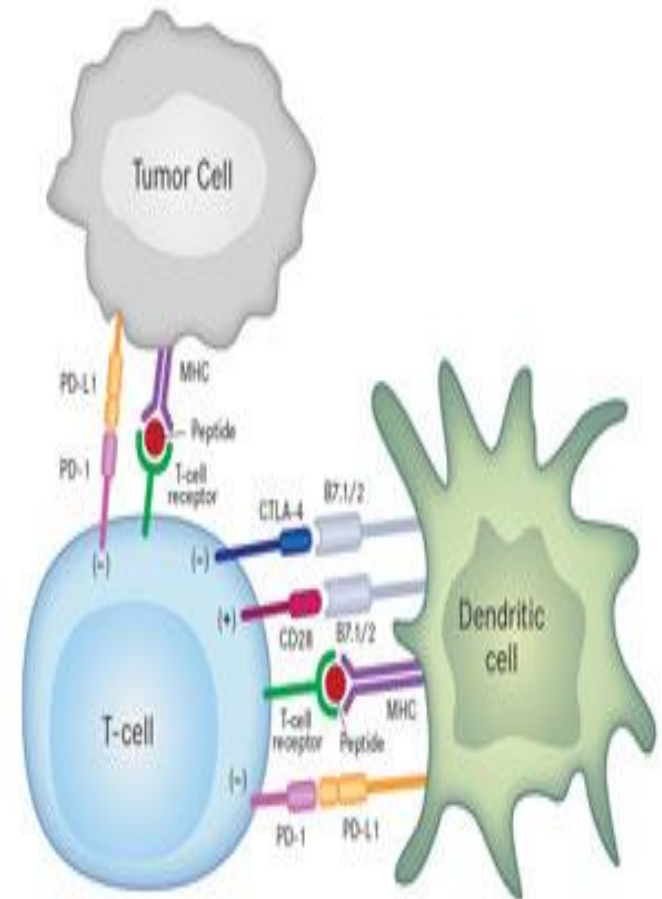
Navikinės ląstelės, prijungdamos prie specifinių T ląstelių receptorių, “išjungia” aktyvuotas T ląsteles



Imuninės patikros taško inhibitoriai apsaugo nuo navikinių ląstelių prisijungimo prie T ląstelių, todėl T ląstelės išlieka aktyvuotos. Imuninės patikros taško inhibitoriai jungiasi arba prie T ląstelių (Y) arba prie navikinių (Y).

PD1/PD-L1:

- Inhibuojantis receptorių **PD-1** yra ekspresuojamas **aktyvuotose T ląstelėse** ir moduliuoja T ląstelių funkciją daugiausiai veikimo fazėje periferiniuose audiniuose, įskaitant navikus.
- **PD-L1**, yra PD-1 receptoriaus ligandas, ekspresuojamas epitelinėse ir endotelinėse ląstelėse, taip pat antigeną pateikiančiose ląstelėse, **gali būti išreikšti navikuose** ir kitose jų mikroaplinkos ląstelėse;
- PD-1 inhibitoriai (monokloniniai antikūnai prieš PD-1) stiprina T ląstelių atsaką, įskaitant atsaką į navikus, blokuodamas PD-L1 ir PD-L2 ligandų jungimąsi prie PD-1 receptorių.



PD1/PD-L1 preparatai NSPV gydyme:

- Anti-PD-1:

2014: Pembrolizumab

2014: Nivolumab

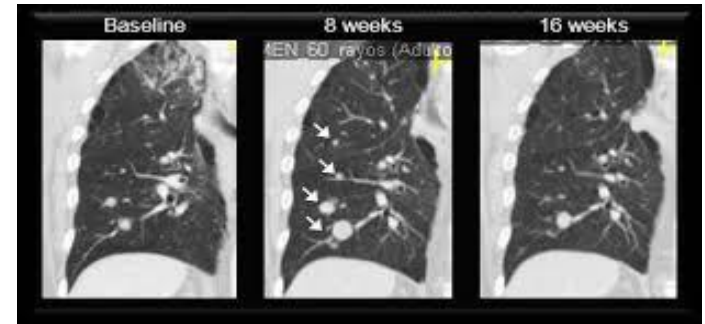
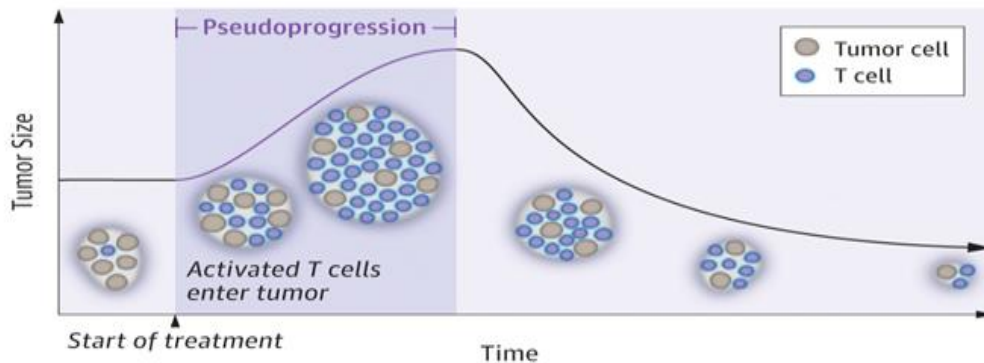
- Anti-PD-L1

Atezolizumab

Durvulumab

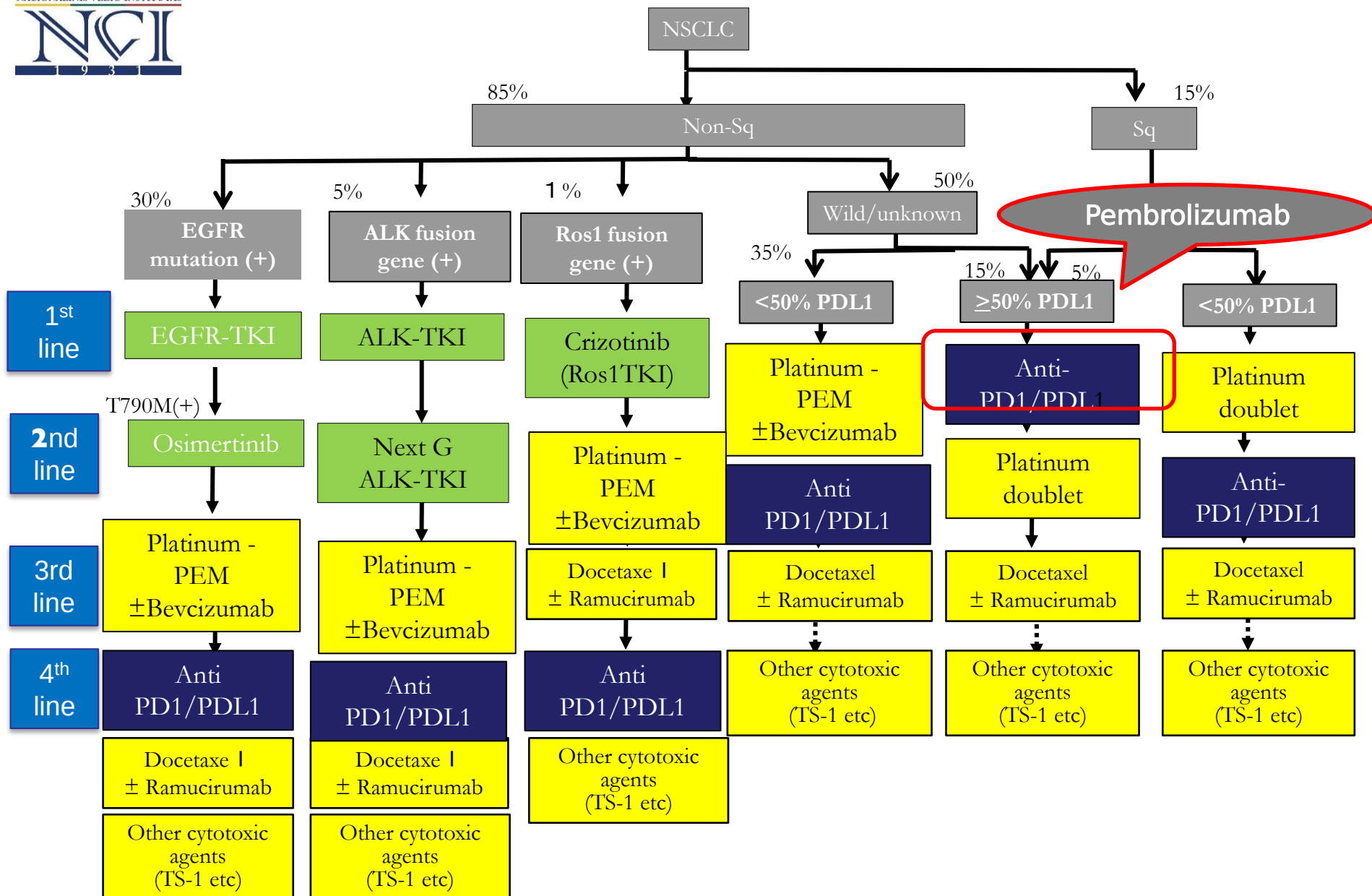
Imunoterapijos ypatumai:

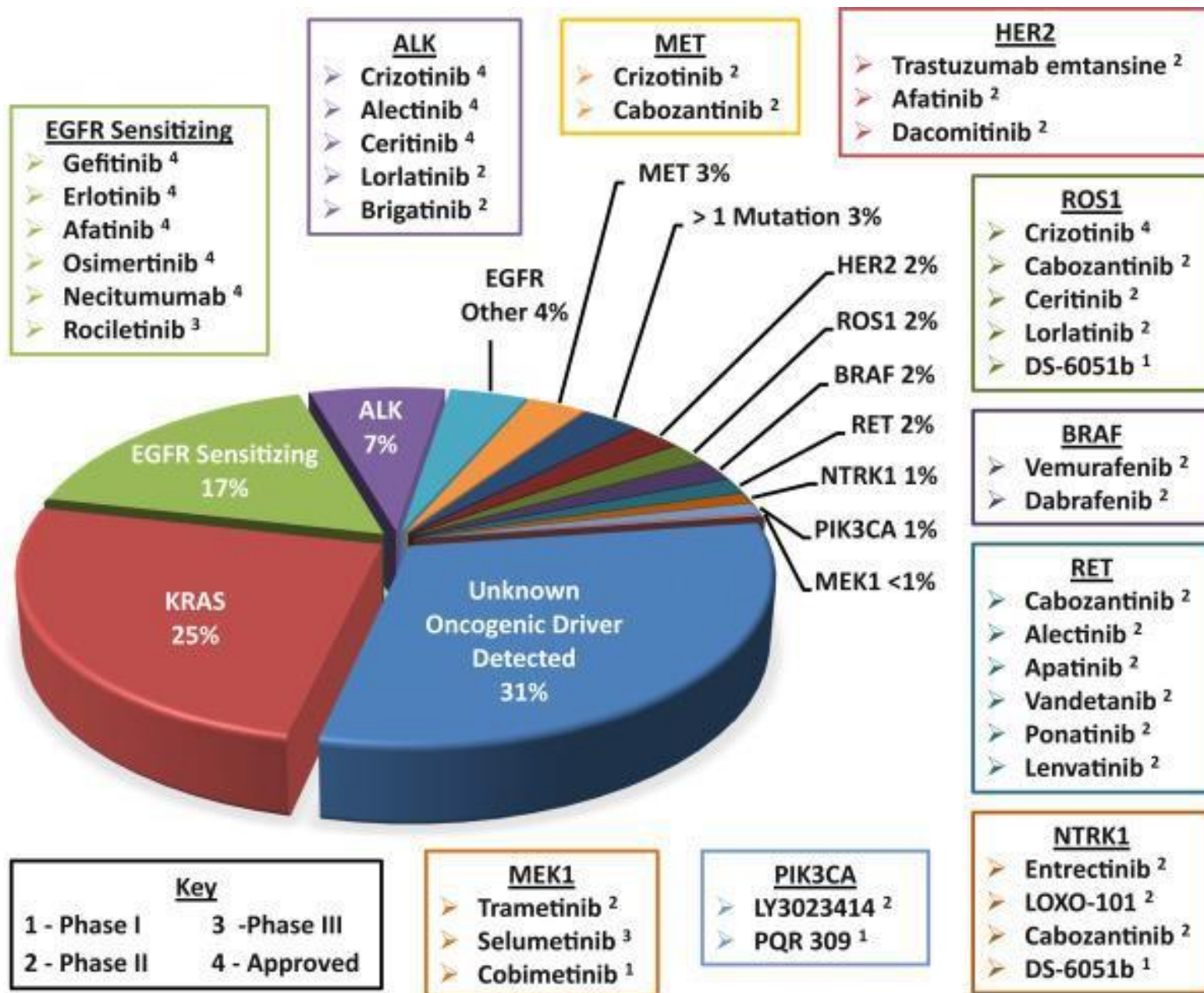
- Galimas pseudoprogresas, vertinti pakartotinai.



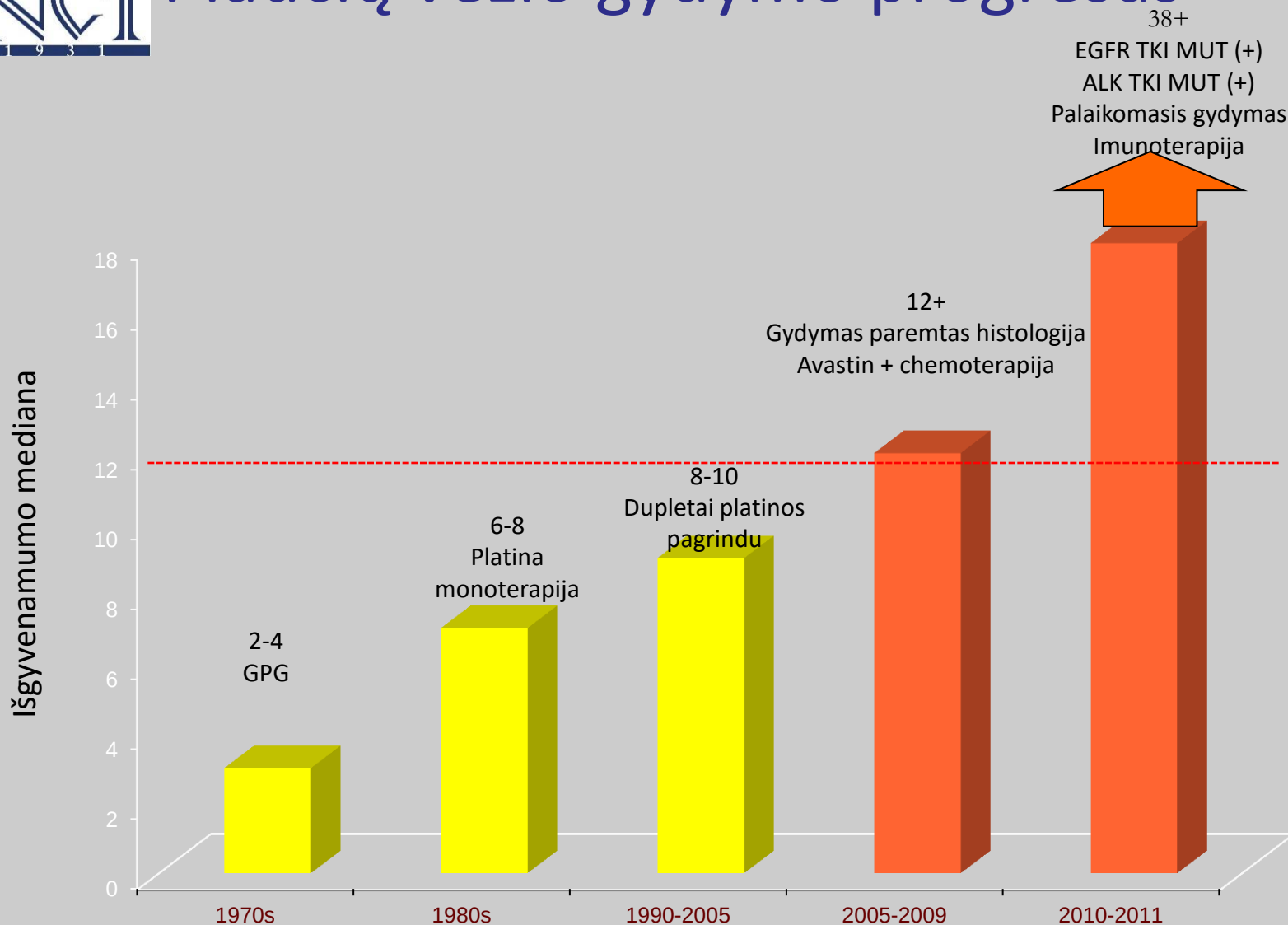
- Autoimuninės endokrinopatijos, autoimuniniai kolitai. Dažniausiai koreguojama kortikosteroidais.

NSPV gydymo algoritmas 2017 m.





Plaučių vėžio gydymo progresas



Ciuleanu T et al. Lancet 2009;374:1432–40, Scagliotti G et al Oncologist 2009; 14:253-263, Non-small cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ 1995;311:889-909, Schiller JH, et al. N. Engl J Med. 2002;346:92-98, Sandler A, et al N Engl J Med. 2006;355:2542-2550

Ačiū už dėmesį