

Современные модели клинического течения рака легкого и общие подходы к лечению

Строяковский Д.Л.

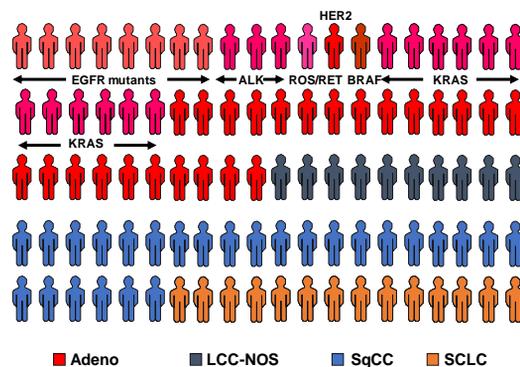
Клиническое представление о раке легкого

- Рак легкого – группа разнообразных опухолей эпителиального или нейроэпителиального происхождения, объединенных общей локализацией. Источник: трахея, бронхи, альвеолы.
- Подход к лечению зависит от:
 1. Факторов ассоциированных с пациентом – возраст, коморбидность, тяжесть состояния и тд
 2. Факторов ассоциированных с биологией опухоли - гистологический диагноз, наличие драйверных мутаций, потенциальная иммуночувствительность и тд
 3. Факторов ассоциированных со стадией заболевания – ранние стадии (I и II), различные подгруппы III стадии, IV стадия, возможная олигометастатическая IV стадия
 4. Факторов ассоциированных с возможностями клиники – наличие экспертной торакальной хирургии, наличие современного оборудования для лучевой терапии (в том числе стереотаксической), доступ к современным лекарственным препаратам
 5. Наличие в клинике мультидисциплинарного консилиума, который в состоянии принимать решение на основе всего вышеперечисленного и затем это реализовывать.

Наиболее частые гистологические типы рака легкого:

- Мелкоклеточный рак – 15-20%.
- Плоскоклеточный рак – 30-35%
- Аденокарцинома различные варианты – 45-55%
- Редкие варианты: крупноклеточный рак, саркома-подобный, нейроэндокринные опухоли,

Биологически: рак легкого – множество разных заболеваний



Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ)

- Мелкоклеточный рак легкого характеризуется крайне агрессивным клиническим течением – 5-ти летняя выживаемость около 7%
- Почти все пациенты курильщики с большим стажем, либо с очень высоким числом пачко/лет
- Происхождение опухоли – стволовая нейроэндокринная клетка расположенная в базальном слое бронхиального дерева, которая подвергается постоянному канцерогенному воздействию табачного дыма
- Мелкоклеточный рак обладает очень быстрым метастатическим потенциалом, поэтому подавляющее большинство пациентов имеют либо местно-распространенный или метастатический процесс
- При МРЛ встречается паранеопластические синдромы (например Итона-Ламберта), который иногда бывает первым проявлением болезни
- Пациенты которые прожили более 2-х лет нередко развивают вторые опухоли (т.н. первичная множественность)

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ)

- Наиболее часто мелкоклеточный рак легкого поражает крупные магистральные бронхи
- Эндоскопическая картина – отсутствие экзофитного компонента. Имеется подслизистый, чаще циркулярный рост опухоли приводящий к гиповентиляции доли легкого или всего легкого. Пока нет гиповентиляции, и как следствие пневмонии, симптоматика очень скудная. Биопсия (посредством бронхоскопии) зачастую непростая и требует глубокого взятия
- Раннюю стадию при обычной рентгенографии выявить крайне трудно, так как пока бронх не перекрыт, опухоль не видна. Рентгенографически видна пневмония на фоне гиповентиляции, что уже бывает при большой опухоли. Типичное метастазирование в лимфоузлы средостения, из-за суммации теней также пропускается. Только КТ и бронхоскопия позволяют заподозрить опухоль.
- Очень встречается синдром компрессии верхней полый вены, особенно при правой локализации первичной опухоли. Часто встречается парез левого возвратного нерва, при левой локализации опухоли или при Vилку в средостении.
- Нередки случаи, так называемой медиастинальной формы опухоли, когда первичная опухоль не видна. Но имеется обширная медиастинальная масса со сдавлением верхней полый вены, иногда компрессия трахеи.

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ)

- Дифференциальный диагноз часто проводится с медиастинальной или крупноклеточной лимфомой.
- При малом биопсийном материале, фактор анамнеза и пола играет ключевую роль: мужчины—курильщики старше 50 лет – мелкоклеточный рак, женщины-некурильщицы – медиастинальная лимфома. Кроме того при лимфоме чаще поражены лимфоузлы переднего средостения (заполнено ретростернальное пространство), а при мелкоклеточном раке основное поражение - лимфоузлы в среднем средостении с перекосом в одну из сторон.
- Очень часто пациенты нуждаются в срочном проведении противоопухолевого лечения с целью купирования компрессии ВПВ и/или сдавления трахеи.
- В 62 больнице при клинически значимом синдроме компрессии ВПВ устанавливается стент в ВПВ, который быстро уменьшает симптомы опухоли и позволяет более безопасно проводить лечение. Проведение химиотерапии (без стентирования) не редко не приводит к разрешению синдрома компрессии ВПВ, так как опухолевые лимфоузлы циркулярно сжимают ВПВ и после уменьшения фиброзируются, сохраняя суженный просвет вены
- Основной вариант химиотерапии: схема Цисплатин + Этопозид; 4-6 циклов каждые 3 недели. Непосредственный эффект у 70-90% пациентов. Средняя длительность эффекта ~ 6 месяцев.
- Лучевая терапия используется как консолидация после химиотерапии, или вместе с химиотерапией (гораздо реже) при локализованном раке. Переносимость одновременной химиолучевой терапии очень плохая, учитывая что большинство пациентов с выраженной коморбидностью (связанной с курением).
- Метастазирование в головной мозг – типичная ситуация как в дебюте заболевания, так при прогрессировании. Для профилактики метастазирования используется тотальная лучевая терапия. При имеющихся метастазах – предпочтительна стереотаксическая лучевая терапия (если количество метастазов счетное)
- Вторая линия химиотерапии имеет эффективность 20-30% и продолжительность эффекта ~ 3 месяца
- Медиана общей выживаемости пациентов с распространенным (III и IV стадии) в районе 11-12 месяцев. Сопоставима с плоскоклеточным раком легкого.
- PD-L1 позитивные пациенты имеют небольшой шанс на эффект иммунотерапии (Ниволумаб, Пембролизумаб, Атезолизумаб)

Типичная картина пациента с МРЛ



Нейроэндокринные опухоли легкого

	Мелкоклеточный рак	Крупноклеточный нейроэндокринный рак (редкий)	Нейроэндокринная опухоль G3	Нейроэндокринная опухоль G2 Атипичный карциноид	Нейроэндокринная опухоль G1 Типичный карциноид
Пол	90% мужчины	В основном мужчины	?	Не зависит от пола	Не зависит от пола
Курение	100%	~ 100%	Не обязательно	Нет	Нет
Первичная локализация	Магистральные бронхи, подслизистый рост	Периферический	Любая	Периферическая или экзофит в крупном бронхе	Периферическая или экзофит в бронхе
Ki 67	> 40%	высокий	20-40%	10-20%	<10%
Стадии в основном	III-IV	III-IV	III-IV	I-II	I-II
Химиочувствительность	высокая	низкая	умеренная	низкая	низкая
Хирургия	Очень редко	Очень редко	?	Основной вид лечения	Основной вид лечения
Возможность удаления отдаленных метастазов	Бессмысленно (если не одиночное симптомное поражение головного мозга)		?	Следует применять (аффективно)	Следует применять (аффективно)
5-ти летняя Выживаемость	Очень низкая		Низкая	Хорошая при возможности хирургического лечения	Хорошая при возможности хирургического лечения

Немелкоклеточный рак легкого

- Плоскоклеточный рак
- Аденокарцинома
- Редкие формы: бронхоальвеолярный рак, аденокистозный рак, плейоморфноклеточный, саркомоподобный и тд

Плоскоклеточный рак легкого

- Практически в 100% случаев ассоциирован с курением. Подавляющее большинство мужчины
- Ассоциирована с курением сигарет без фильтра
- Заболеваемость снижается благодаря изменению спектра сигарет и, отчасти, борьбе с курением
- Поражает чаще всего магистральные бронхи. Соответственно часто центральная локализация опухоли
- До того как начнется гиповентиляция части легкого, которая «воздухоснабжается» пораженным бронхом – скудная симптоматика

Плоскоклеточный рак легкого

- У пациентов, особенно старшей возрастной группы – выраженная коморбидность связанная с курением: ИБС, склероз магистральных сосудов (коронарные, сонные, подвздошные, бедренные)
- Тяжелая сопутствующая легочная патология: ХОБЛ, буллезная эмфизема легких и т.д.
- Значительная доля пациентов некурабельны в принципе: в следствие тяжелой сопутствующей патологии и симптоматики рака (очень низкий функциональный статус на момент диагностики)
- При нарастании гиповентиляции – ателектаз- пневмония, не редко с распадом. При этом резкое ухудшение состояния больного.
- Более 80% пациентов с распространенной стадией процесса (III-IV).
- Не редко первичная множественность. Например поражение нескольких бронхов или плоскоклеточный рак органов головы и шеи, и плоскоклеточный рак легкого

Плоскоклеточный рак легкого

- Эндоскопическая картина – чаще всего экзофитная опухоль бронха с выраженной локальной инфильтрацией
- Пациенты с ранними стадиями заболевания нуждаются в хирургическом лечении, если позволяет сопутствующая патология
- Возможно проведение лучевой терапии, или обычной или стереотаксической (если не переносит операцию)
- При адекватном исходном стадировании, пациенты с I-II стадиями имеют шансы на излечение после адекватной операции (лобэктомия, пневмонэктомия). Может использоваться адъювантная химиотерапия (Цисплатин + Винорелбин напр. при наличии показаний).
- При III A стадии может применяться комбинированный или комплексный подход: напр. Неoadъювантная химиотерапия затем операция или проведение химиолучевой терапии (при IIIA bulky или функционально неоперабельном случае). Иногда только химиотерапия, иногда только лучевая терапия
- При IIIB стадии – проведение химиотерапии +/- лучевой терапии. В индивидуальных случаях операция
- При IV стадии – лекарственная противоопухолевая терапия. Локальное лечение возможно в случае лекарственного контроля над болезнью и олигометастатического процесса
- «Любимые» сайты метастазирования: локорегионарные лимфоузлы, кости, надпочечники, головной мозг, печень, легкие, мягкие ткани.

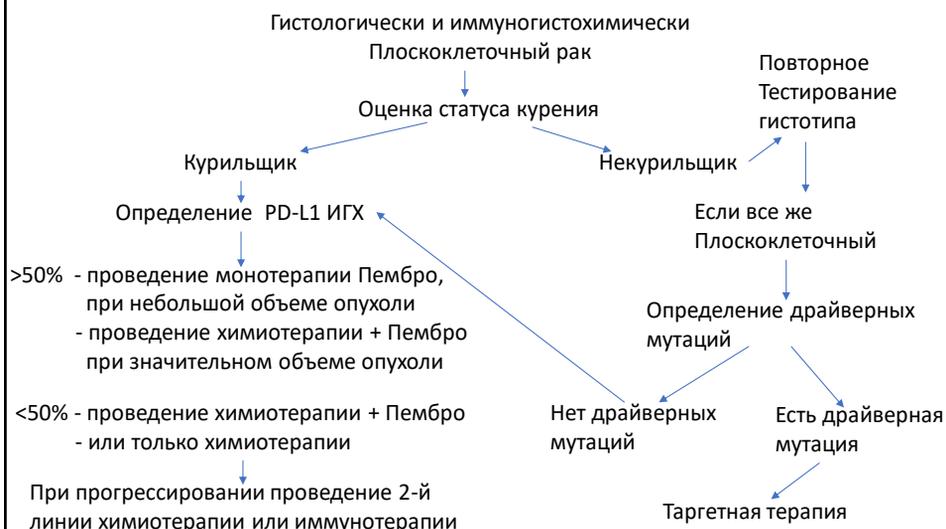
Плоскоклеточный рак легкого IIIA ТИПИЧНЫЙ ПОДХОД

- Оценка распространенности по ПЭТ-КТ и бронхоскопии
- Оценка операбельности процесса – экспертный хирург
- Оценка функциональной операбельности (ФВД, ЭхоКГ и тд)
- Оценка сопутствующей патологии (возможность перенести химиотерапию и лучевую терапию)
- Проведение химиотерапии на первом этапе: 3-4 курса Цисплатин (Карбоплатин) + Гемцитабин
- Оценка эффекта по ПЭТ-КТ и бронхоскопии
- Повторное решение вопроса о возможности радикальной операции. При невозможности проведение лучевой терапии
- Оценка статуса по лимфоузлам после операции, патоморфоза опухоли – решение вопроса проведении адъювантной лучевой терапии

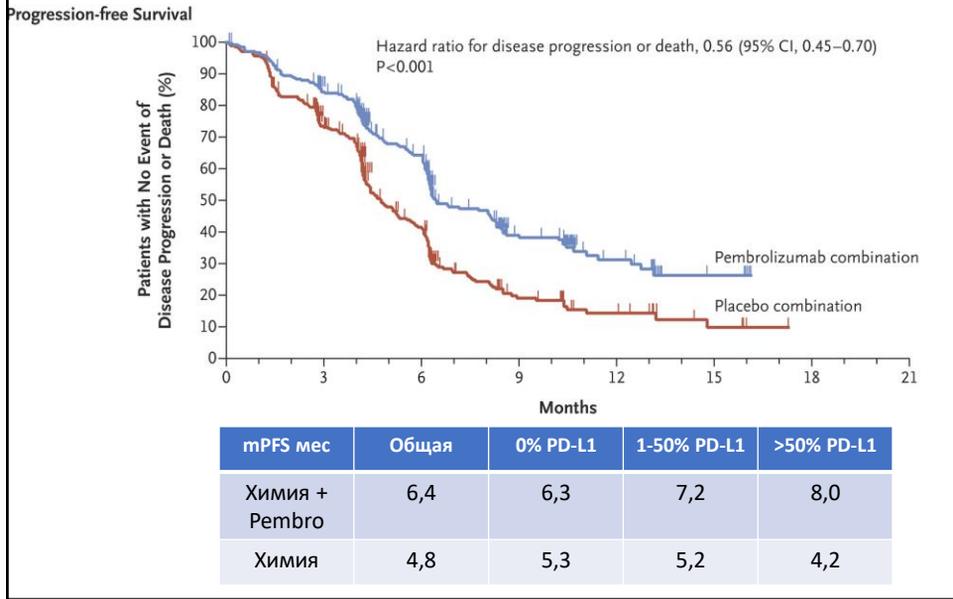
Плоскоклеточный рак легкого IIIA подход недалекого будущего

- Дополнительно к предыдущему слайду – определение уровня PD-L1
- PD-L1>50% проведение иммунотерапии: Пембролизумаб (может быть Ипилимумаб + Ниволумаб или Пембролизумаб). Или проведение химиотерапии + Пембролизумаб.
- При PD-L1<50% проведение химиоиммунотерапии.
- Оптимальный алгоритм только предстоит выработать. Очевидно, что иммунотерапия – это реальное движение вперед после застывших в последние 10-15 лет подходах к лечению.
- Возможная прибавка к выживаемости ~ 10-15% благодаря интеграции иммунотерапии

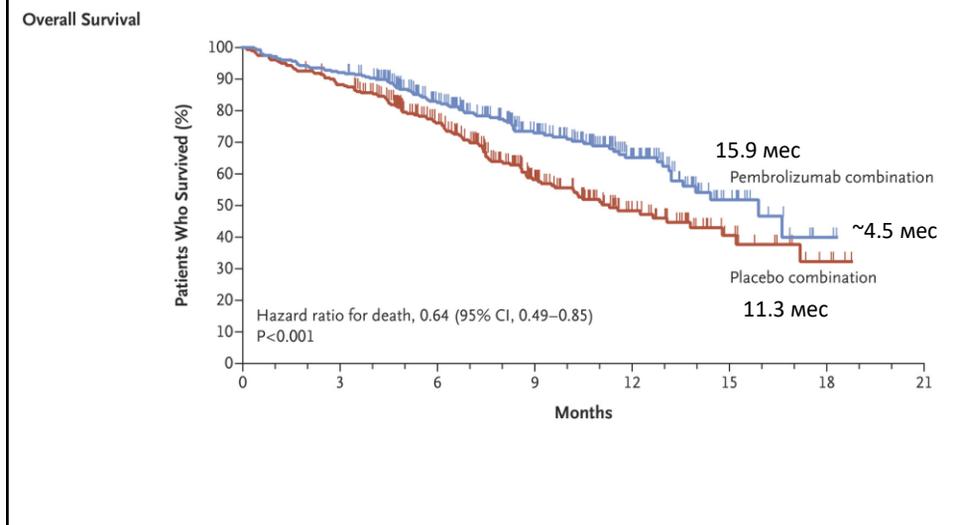
Плоскоклеточный рак легкого IIIB - IV подход к лечению



Плоскоклеточный рак легкого IV стадия



Плоскоклеточный рак легкого IV стадия

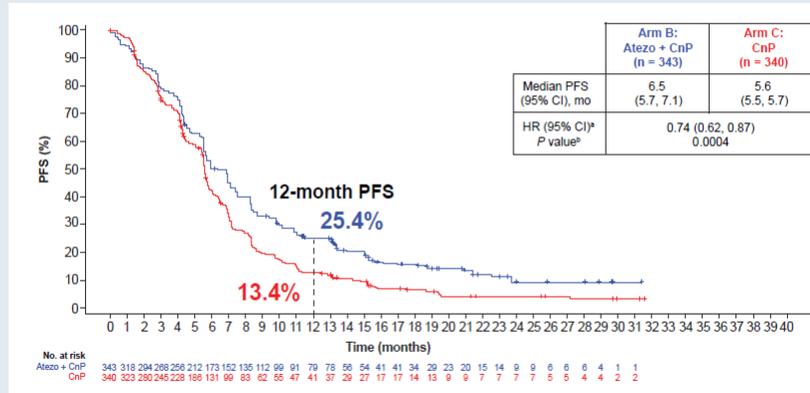


Плоскоклеточный рак легкого

PFS in the ITT Population and Geographic Subgroups

- Updated PFS results continued to show benefit with atezolizumab + carbo + nab-pac vs carbo + nab-pac (Figure 3)

Figure 3. Updated PFS in the ITT Population at the Second Interim OS Analysis



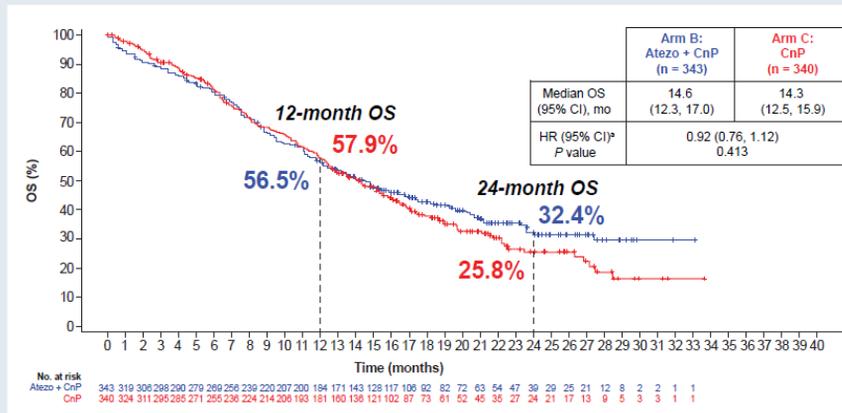
^a Stratified HR.
^b For descriptive purposes only.

Плоскоклеточный рак легкого

OS in the ITT Population and Subsequent Cancer Therapy

- OS with atezolizumab + carbo + nab-pac vs carbo + nab-pac did not cross the efficacy boundary at the second interim OS analysis (Figure 6)

Figure 6. OS in the ITT Population at the Second Interim OS Analysis



^a Stratified HR.

Аденокарцинома легкого

- Очень гетерогенная группа. По сути совокупность множества разных заболеваний имеющих разную этиологию, различное клиническое течение, различный прогноз, различную терапию
- Отмечается тенденция к увеличению заболеваемости, особенно среди женщин. Аденокарцинома в РФ стала преобладать над плоскоклеточным раком, последние 10-15 лет
- Часть аденокарцином связано с курением ~ 60%,
- ~ 40% с курением не связано
- Аденокарциномы не ассоциированные с курением чаще имеют периферическую локализацию
- Аденокарциномы ассоциированные с курением чаще имеют центральную локализацию

Аденокарцинома легкого

- Наибольший успех в лечении рака легкого связан с тем, что частично удалось разобрать аденокарциному на различные заболевания
- Уточнить прогноз при драйерных подтипах аденокарцином
- Появилась соответствующая таргетная терапия
- Появилась иммунотерапия, но только сейчас начинается ее постепенный вклад в увеличение выживаемости
- Резко усложнилась диагностика аденокарциномы легкого для выработки тактики оптимального лечения в соответствии со стадией процесса и в соответствии с биологическим вариантом заболевания

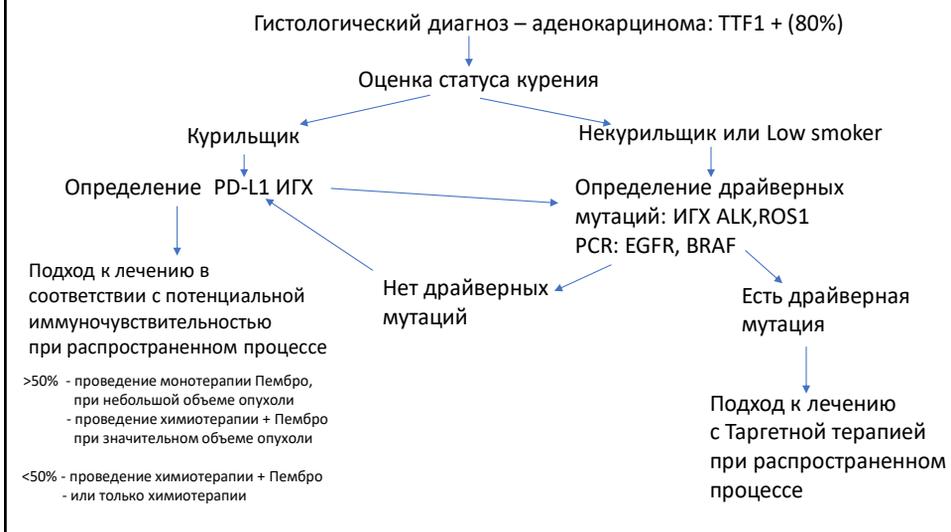
Аденокарцинома легкого

- Хирургическое лечение является основным при I-II стадиях. При функциональной невозможности хирургического лечения – опционально лучевая терапия или стереотаксическая лучевая терапия. Или лекарственная терапия в определенных случаях.
- IIIA и частично IIIB стадия – очень индивидуальный подход основанный на объеме поражения лимфоузлов, биологии опухоли, сопутствующей патологии, возможности клиники
- IIIB и IV стадия – лекарственная терапия, с возможным дополнением циторедуктивной хирургии (при олигометастатическом процесса) и лучевой терапии. Индивидуализация лечения

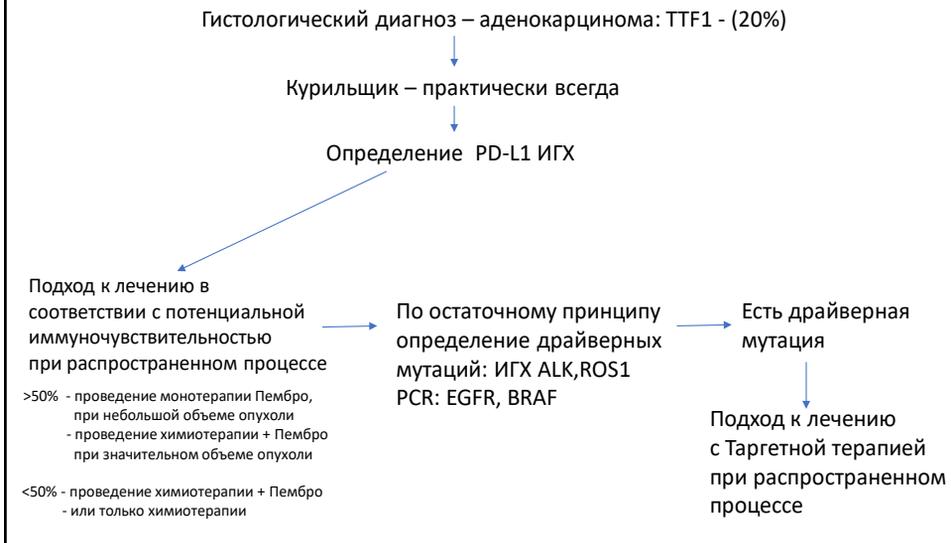
Как мы принимаем решение при аденокарциноме легкого?

- Необходимо установить стадию процесса: ПЭТ-КТ исследование: TNM (8 редакция)
- Необходимо понять биологический тип опухоли. Для этого надо взять адекватный опухолевый материал, которого будет достаточно для проведения ИГХ и молекулярно-генетического исследований
- Оценить состояние пациента и коморбидность
- Желательно все это сделать в сжатые сроки (самая трудно выполнимая задача)

Оптимальный алгоритм движения биопсийного материала (на мой взгляд) и выбор подхода к лечению



Оптимальный алгоритм движения биопсийного материала (на мой взгляд) и выбор подхода к лечению



EGFR мутированная аденокарцинома легкого

- >90% мутаций – это мутации del 19 и ins21
- Делеция 19 встречается несколько чаще и несколько более чувствительна к таргетной терапии
- В основном встречается у некурильщиков до 30%, но может быть и курильщиков (менее 5%)
- Часто бывает при железисто-плоскоклеточном раке (который на самом деле является аденокарциномой)
- В независимости от лечения имеет существенно лучшую выживаемость в сравнении с другими типами рака легкого. У многих пациентов очень индолентное течение
- Большинство пациентов успевают получить множественные линии терапии

EGFR мутированная аденокарцинома легкого

- Чаще всего периферическая локализация
- Малосимптомное течение – не редко выявляется случайно
- При ранних стадиях – чаще прогрессирует после хирургического лечения, особенно если имеется вовлечение плевры (прогрессирует плевритом)
- Очень нужно адекватное адъювантное лечение, но пока адъювантная таргетная терапия не имеет формальной регистрации (исследования идут)

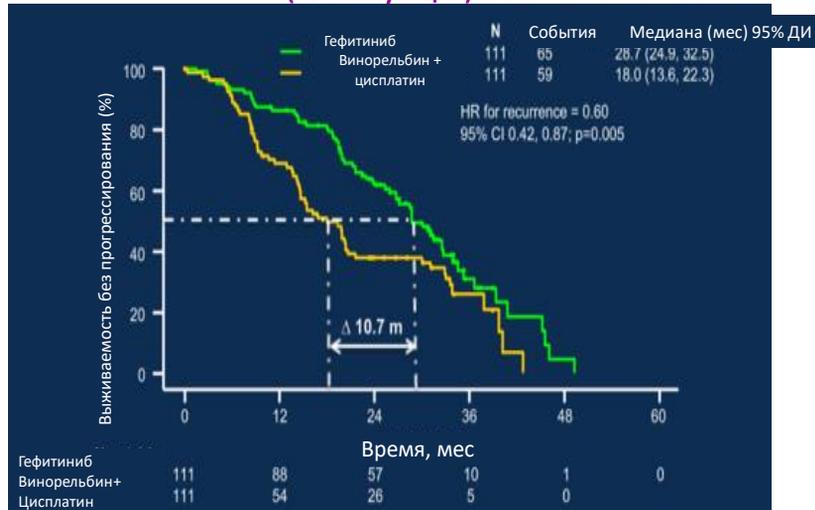
EGFR мутированная аденокарцинома легкого

- Эффективна таргетная терапия (Гефитиниб, Эрлотиниб, Афатиниб – практически равноэффективны. Осимертиниб более эффективен)
- Применение таргетной терапии в 1-ой линии сомнений не вызывает (подтверждено многочисленными исследованиями)
- ВБП (на терапии 1-2 поколения) ~ 10-12 мес
- Общая выживаемость ~ 2,5-3 года.

Адьювантная терапия Гефитинибом (NCT01405079), фаза 3



Первичные конечные точки: выживаемость без прогрессирования (ITT популяция)



ITT – intention-to- treat – популяция больных, для которых планировалось назначение терапии

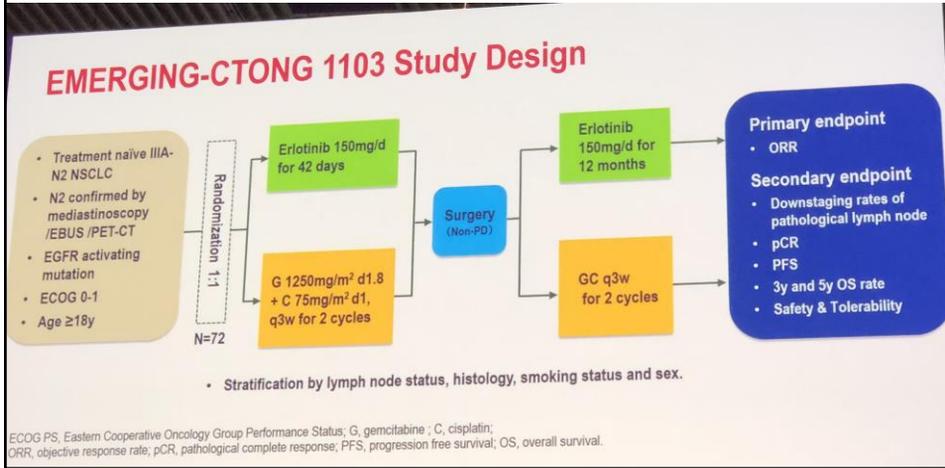
ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17 Abstract 8500 presented by Y-L Wu
Guangdong Lung Cancer Institute Guangdong General Hospital, China

Исследование STONG 1104 выводы:

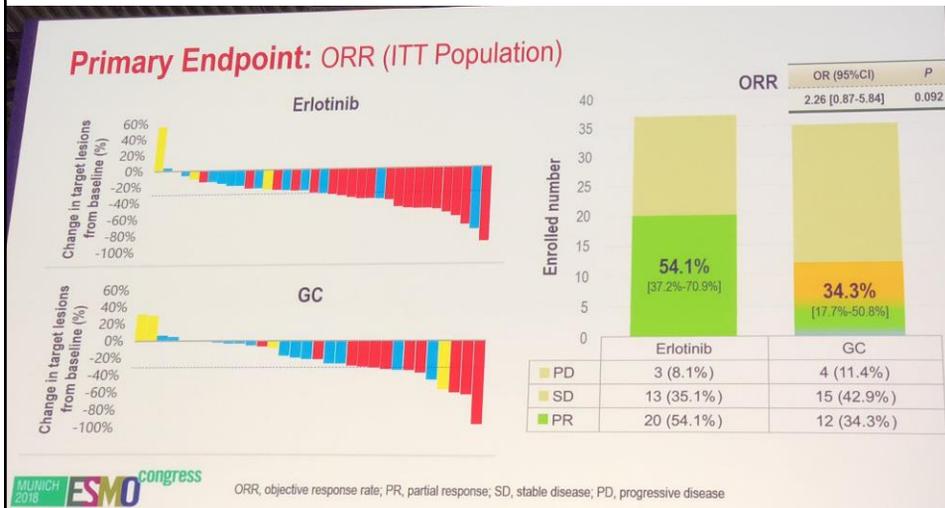
- У пациентов с мутацией EGFR, страдающих НМРЛ II-III А Гефитиниб увеличивает выживаемость без прогрессирования на 10 месяцев в сравнении с химиотерапией
- Таргетная терапия может быть более эффективной у пациентов с ранней стадией EGFR положительного НМРЛ
- В перспективе возможно применение таргетной терапии у данной популяции больных
- Необходимо тестирование мутации EGFR при ранних стадиях заболевания
- Окончательные выводы можно будет сделать после получения данных общей выживаемости

ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17 Abstract 8500 presented by Y-L Wu
Guangdong Lung Cancer Institute Guangdong General Hospital, China

EGFR мутированная аденокарцинома легкого Неoadъювант



EGFR мутированная аденокарцинома легкого Неoadъювант



EGFR мутированная аденокарцинома легкого Неoadьювант



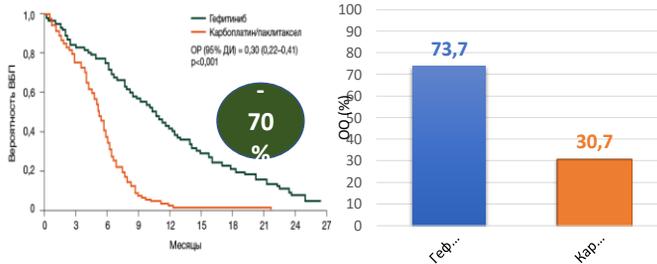
ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ (ВБП) И ЧАСТОТА ОБЪЕКТИВНОГО ОТВЕТА (ОО) В 1-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МУТАЦИЕЙ ГЕНА EGFR

ВБП на гефитинибе больше
на 70% в сравнении с ХТ

ОО на гефитинибе выше более
чем в 2 раза в сравнении с ХТ

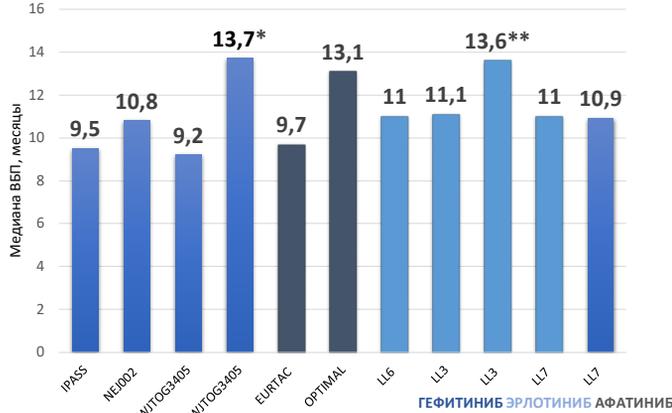
NEJ002

WJTOG3405



ХТ - химиотерапия
Mok, et al. N Engl J Med 2009;361:947-957; Maemondo, et al. N Engl J Med 2010;362:2380-2388; Mitsudomi, et al. Lancet Oncol 2010;11:121-128;

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПРИ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫМИ ИТК (СХОЖАЯ)



ИТК – ингибиторы тирозинкиназы

*У больных при рецидиве после хирургического лечения

**У больных с основными мутациями

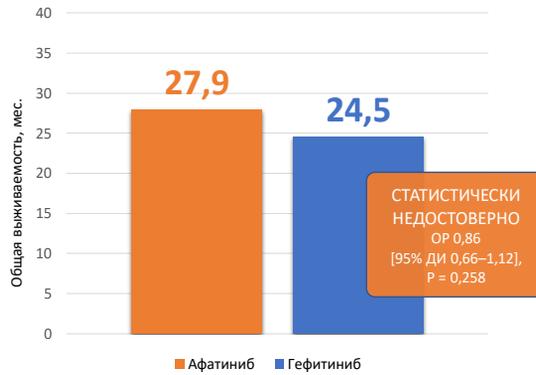
1. Mok T et al. N Engl J Med 2009;361:947–957; 2. Maemondo M et al. N Engl J Med 2010;362:2380–2388; 3.

Mitsudomi T, et al. Lancet Oncol 2010;11:121–128; 4. Zhou C et al. Lancet Oncol 2011;12:735–742; 5. Rosell R et al.

Lancet Oncol 2012;13:239–246; 6. Sequist L, et al. J Clin Oncol 2013;31:3327–3334; 7. Wu Y et al. Lancet Oncol

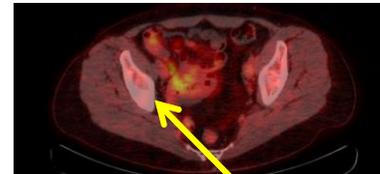
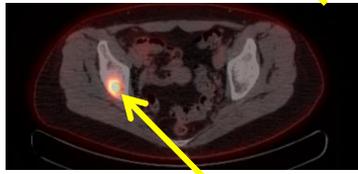
2014;15:213–222; 10. Park et al, ESMO Asia 2015 LBA2_PR

LUX-LUNG 7: НЕ ПОЛУЧЕНО СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ОТЛИЧИЙ АФАТИНИБА И ГЕФИТИНИБА ПО ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ



L. Paz-Ares et al., Ann Oncol (2016) 27 (suppl 6):vi552-vi587

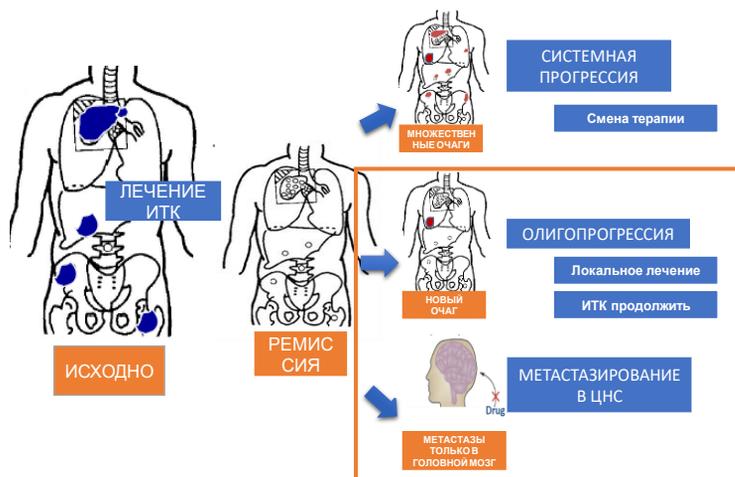
EGFR мутированная аденокарцинома легкого (Гефитиниб)



Август 2016

Январь 2017

ВИДЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИТК ОПРЕДЕЛЯЮТ ДАЛЬНЕЙШУЮ КЛИНИЧЕСКУЮ ТАКТИКУ



ИТК – ингибиторы тирозинкиназы; ЦНС – центральная нервная система
Gandara D et al. Clin Lung Cancer 2014;15:1–6

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПИИ ИТК ОПРЕДЕЛЕНА НАЦИОНАЛЬНЫМИ РЕКОМЕНДАЦИЯМИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НМРЛ

« Молекулярно-направленная (таргетная) терапия проводится непрерывно до появления клинических признаков прогрессирования процесса.

Однако при локальном прогрессировании (олигометастатический процесс, например в головном мозге) оправдано и возможно продолжение лечения ИТК с одновременной лучевой терапией (в том числе стереотаксической лучевой терапией или радиохирургией) или в сочетании с оперативным удалением солитарного очага

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; ИТК – ингибиторы тирозинкиназы
Горбунова В. А., Артамонова Е. В., Бредер В. В., Лактионов К. К., Моисеенко Ф. В., Реутова Е. В.
И соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого // злокачественные опухоли. – 2016. – № 4. Спецвыпуск 2. – С. 22–33

T790M – ОСНОВНОЙ МЕХАНИЗМ ПРИОБРЕТЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИТК



T790M – мутация в 20 экзоне EGFR, определяемая у более чем 2/3 пациентов с приобретенной резистентностью.

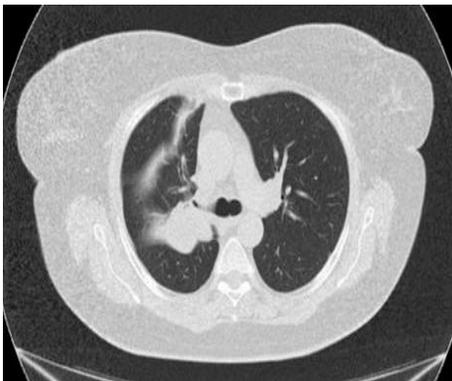
- T790M является наиболее распространенным механизмом приобретенной резистентности к существующим одобренным к применению ингибиторам тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR-ИТК) у пациентов с распространенным НМРЛ (4-9).
- У примерно половины больных распространенным НМРЛ прогрессирование возникает в течение 12 месяцев от начала первой линии EGFR-ИТК. Медиана ВБП для EGFR-ИТК составляет 8-14 мес (1-3)

ИТК – ингибиторы тирозинкиназы; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; ВБП – выживаемость без прогрессирования
1. Mok TS, et al. N Engl J Med 2009;361:947–957; 2. Rosell R, et al. Lancet Oncol 2012;13:239–246; 3. Sequist LV, et al. J Clin Oncol 2013;31:3327–3334; 4. Yu HA, et al. Clin Cancer Res 2013;19:2240–2247; 5. Oxnard GR, et al. Clin Cancer Res 2011;17:1616–1622; 6. Sun JM, et al. Lung Cancer 2013; 82:294–298; 7. Arcila ME, et al. Clin Cancer Res 2011;17:1169–1180; 8. Kuiper JL, et al. Lung Cancer 2014;85:19–24; 9. Li W, et al. Lung Cancer 2014;84:295–300

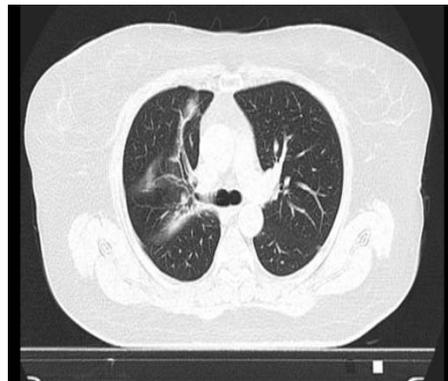
EGFR мутированная аденокарцинома легкого, вторая линия

- Осимертиниб – высокоэффективен при наличии мутации T790M
- Эффективность у ~ 70% больных при средней продолжительности эффекта около 10 мес. Средняя продолжительность эффекта более 1 года
- При прогрессировании на фоне ИТК первого поколения обязателен поиск мутации T790M
- При большом объеме опухолевой массы – поиск мутаций в крови. При малом – биопсия!!!

EGFR-мутированный вариант аденокарциномы легкого. Прогрессирование на фоне Гефитиниба, затем на фоне 2-х линий химиотерапии, затем выявлена мутация T790M и ответ на терапию Осимертинибом

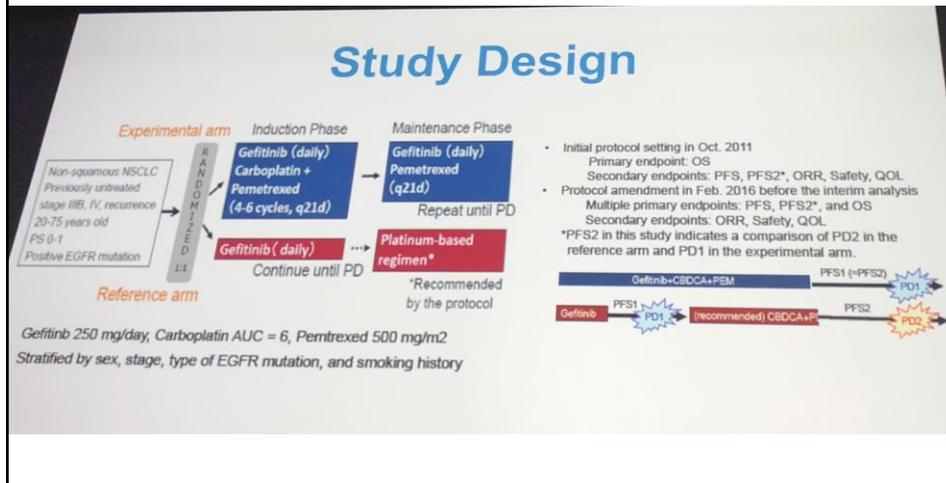


До Осимертиниба



Через полгода на фоне
Осимертиниба

Новый подход в терапии EGFR-мут. варианта аденокарциномы Комбинация химиотерапии и ИТК



Новый подход в терапии EGFR-мут. варианта аденокарциномы Комбинация химиотерапии и ИТК

PFS, PFS2 and OS

Endpoint	Arm		HR	P value
	Gefitinib	G+CarboPem		
PFS (mos)	11.2	20.9	0.49	<0.001
PF2 (mos)	20.7	20.9	0.985	0.9
OS (mos)	38.8	50.9	0.72	0.02

ALK мутированная аденокарцинома легкого ~ 7-8%

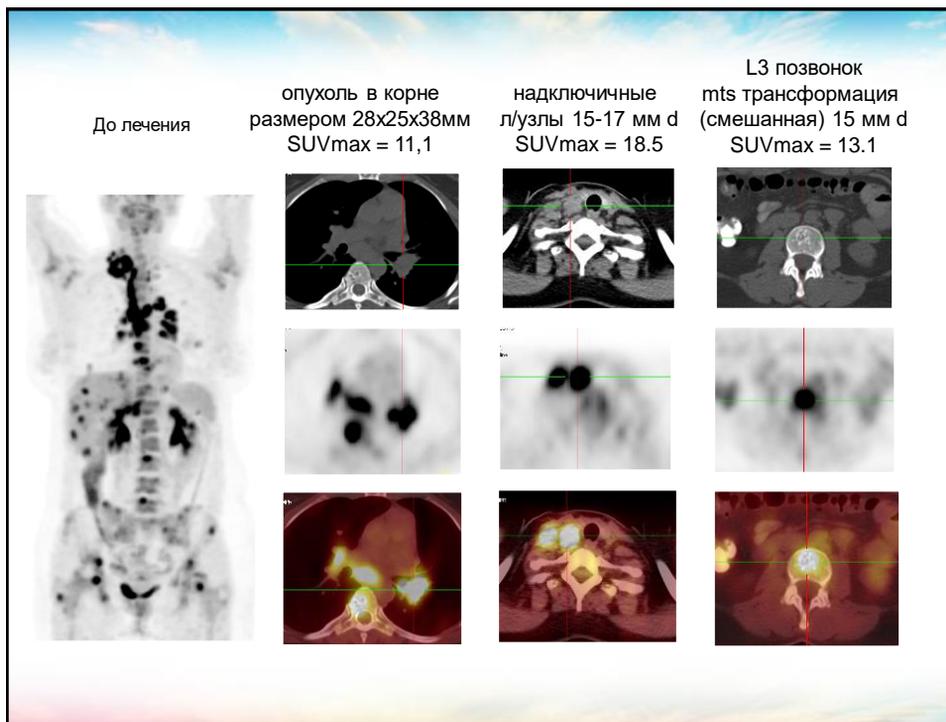
- Встречается в любом возрасте, много молодежи (<40 лет)
- Агрессивная форма рака легкого, особенно у молодых пациентов. Может быть и центральной, и периферической первичной локализации. Иногда дебют как метастазы без выявленного первичного очага
- В основном не курильщики
- Метастазирует в головной мозг, печень, кости, локорегионарные л/у
- «Любит» нестандартные сайты метастазирования – напр. Поджелудочная железа, молочная железа
- В отсутствии современной таргетной терапии, у большинства пациентов имеет скорее более агрессивное течение, нежели аденокарцинома без ALK мутации

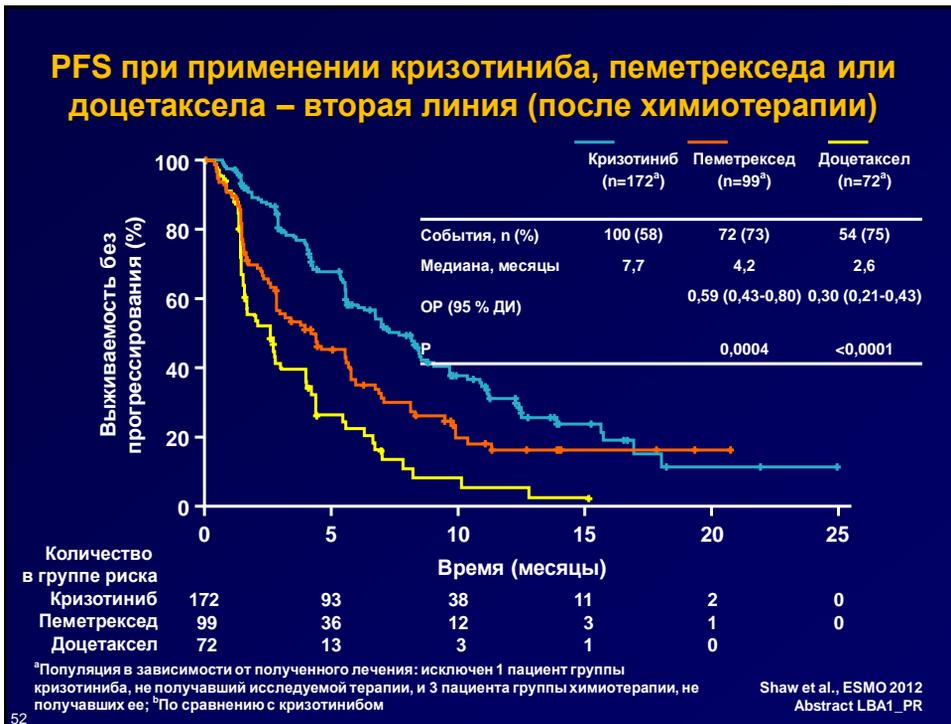
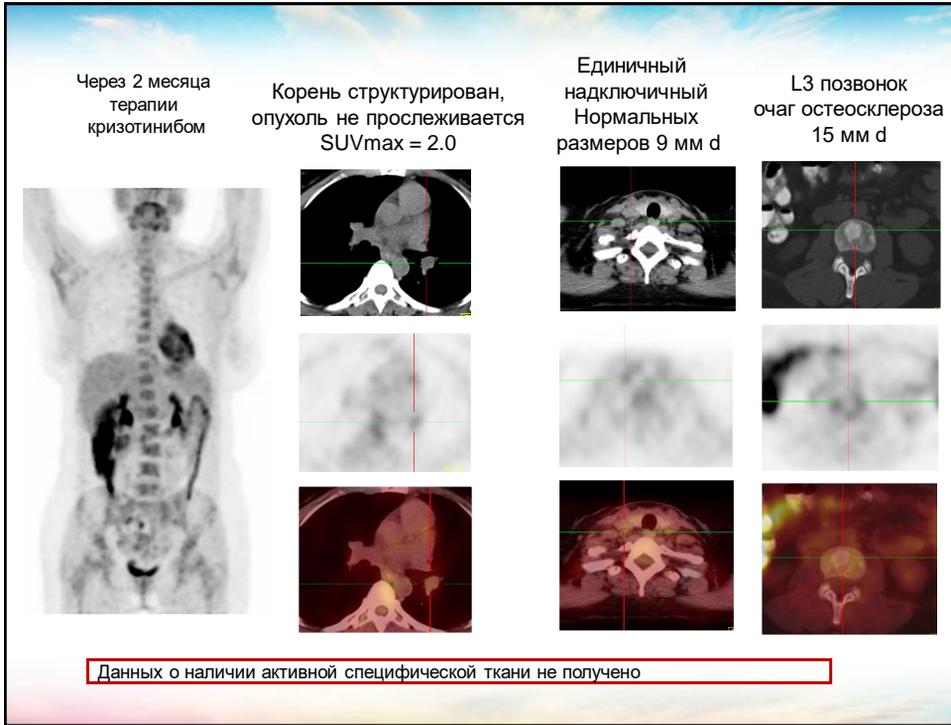
ALK мутированная аденокарцинома легкого ~ 7-8%

- Имеется очень эффективная таргетная терапия
- Кризотиниб совершил революцию в лечении этой формы опухоли, но решил проблему
- Изобретено сегодня, как минимум 6 таргетных препаратов: Кризотиниб, Церитиниб, Алектиниб, Лорлатиниб, Бригатиниб, Эксартиниб
- Все таргетные препараты отличаются друг от друга, и могут быть эффективны после каждого. Все эффективны после Кризотиниба
- Это связано с крайней гетерогенностью ALK-мутированных аденокарцином

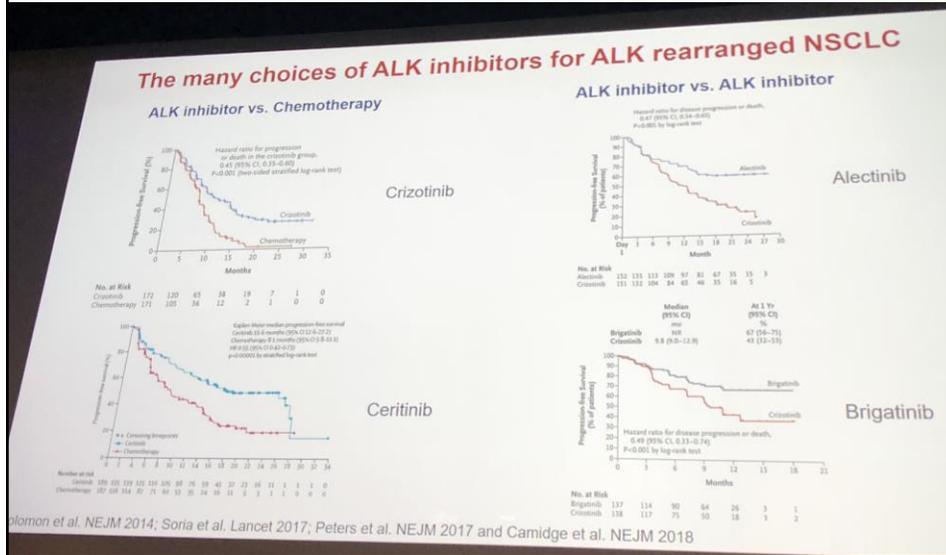
ALK мутированная аденокарцинома легкого ~ 7-8%

- Кризотиниб – эффективен у ~ 90% пациентов
- Продолжительность эффекта ~ 11-12 мес
- Общая продолжительность жизни пациента с ALK мутацией, если использован только Кризотиниб и химиотерапия ~ 2-3 года
- Если использовать множественные варианты (последовательности) таргетной терапии – медиана выживаемости превышает 5 лет!
- Необходим доступ пациентам ко всем препаратам!!!





ALK мутированная аденокарцинома легкого



ALK мутированная аденокарцинома легкого

- В ближайшее время новые препараты заменят Кризотиниб в качестве 1-ой линии
- Наиболее вероятная 1-я линия ближайшего будущего – Алектиниб
- Выживаемость без прогрессирования ~ 3 лет
- Медиана Общей Выживаемости – не достигнута
- Очень высокая эффективность при метастазах в головной мозг, как лечебная, так и профилактическая

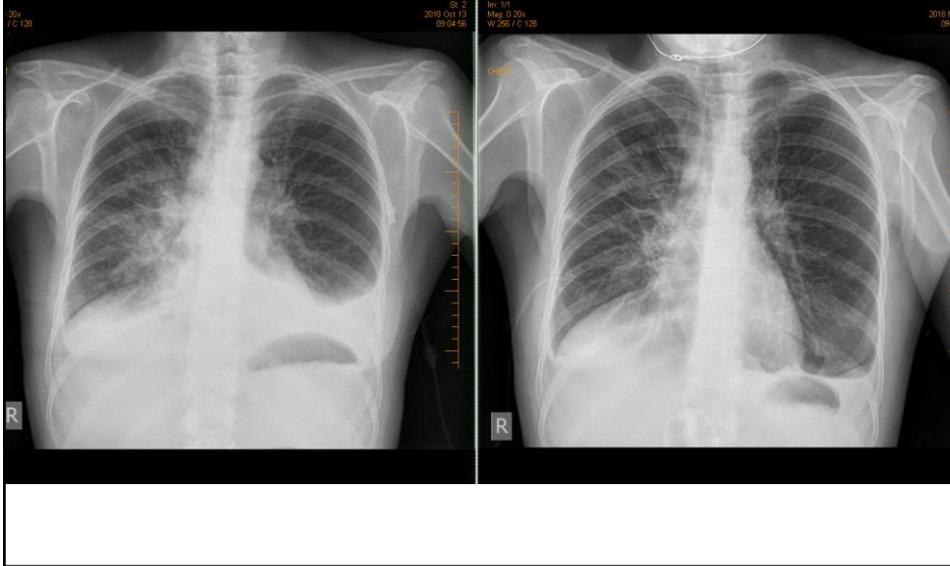
ROS1 мутированный вариант аденокарциномы легкого

- Редкий вариант ~ 1-2%
- Необходимо обязательно искать у некурильщиков (как минимум)
- В целом относительно не агрессивное течение, но могут быть исключения
- Очень высокая эффективность Кризотиниба и некоторых других препаратов (Церитиниб, Лорлатиниб)
- Возможна очень высокая продолжительность жизни

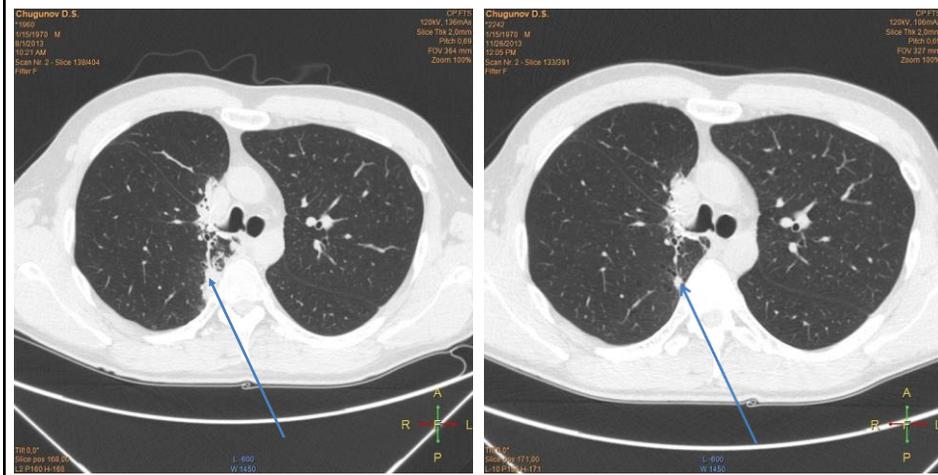
ROS1 мутированный вариант аденокарциномы легкого



ROS1 мутированный вариант аденокарциномы легкого. 2 недели терапии Кризотинибом



Пациент 1970 г.р. Диагноз: Пневмониеподобный рак верхней доли правого легкого с метастазированием в костальную плевру и ткань легкого. Состояние после хирургического лечения от 01.12.2010. Состояние после 6 курсов ХТ Карбоплатин + Гемцитабин (февраль - июнь 2011). Прогрессирование - мтс в легкие, плевру справа. Состояние после 15 курсов ПХТ 2 линии (Пеметрексед + Цисплатин + Бевацизумаб (декабрь 2011 - ноябрь 2012). Прогрессирование - рост очага в легком. Состояние после 5 курсов ХТ 3 линии (Доцетаксел + Карбоплатин) (декабрь 2012 - март 2013). Прогрессирование - продолженный рост опухоли легкого и метастазов. Больному проведено молекулярно-генетическое исследование по блоку опухоли: FISH-исследование произведено с использованием **ROS1 Split FISH Probe (Abnova)** на парафиновом блоке №8726/85891/10. Просмотрено 100 дискретно расположенных ядер опухолевых клеток. В 70% ядер обнаружено 2-3 слитных сигнала, соответствующих 6q22.1 региону на 6-й хромосоме и 1-2 одиночных красных сигнала, что соответствует реаранжировке 6 хромосомы в локусе гена ROS1.



1.08.2013 до кризотиниба

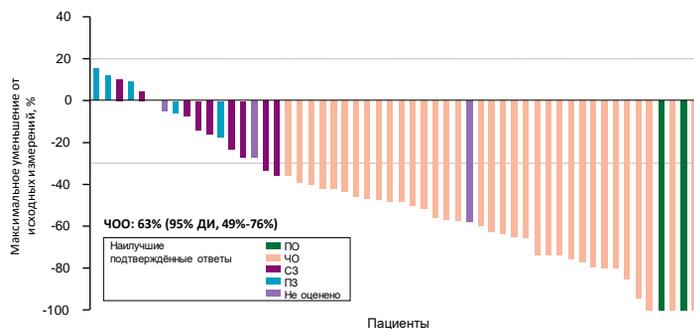
26.11.2013 на фоне кризотиниба

BRAF-мутантный НМРЛ: основные выводы

- Мутации *BRAF* встречаются у $\approx 2\%$ пациентов с НМРЛ, в основном – при аденокарциноме ^{1,2}
- Наиболее распространённая из этих мутаций - *BRAF V600E* – коррелирует с худшей общей выживаемостью, по сравнению с немутантным типом *BRAF* ³
- Несмотря на плохой прогноз, большинству пациентов с *BRAF*-мутантным НМРЛ в условиях реальной практики проводится лишь оптимальное поддерживающее лечение, что говорит о высокой актуальности проблемы ⁴

1. Kris MG, et al. *JAMA*. 2014;311(19):1998-2006; 2. Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) Biomarkers France Registry October 2015; 3. Marchetti A, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29:3574-3579; 4. Barlesi F, et al. *Lancet*. 2016; 387:1415-1426.

Эффективность терапии Дабрафениб + Траметиниб в исследовании BRF113928: максимальное изменение размеров таргетных очагов, с подтверждением ответа исследователями



У пациентов, не подлежащих оценке, не было повторного снимка, требуемого для подтверждения.

Planchard D, et al. *Lancet Oncol*. 2016;17:984-993.

Роль иммунотерапии в лечении НМРЛ (основные тезисы)

- Тема требует отдельной конференции
- Среди всего НМРЛ – наибольшую пользу от лечения имеют курильщики. У них опухоль несет высокую мутационную нагрузку, обуславливающую большое количество опухолевых антигенов и потенциальный иммунный ответ
- Наилучший суррогатный маркер потенциальной иммуночувствительности – ИГХ к PD-L1
- 10-15% пациентов от всех имеют очень высокие шансы на длительный и стойкий ответ на анти-PD-1(L1) препараты
- Еще 15-20% имеют шансы увеличить продолжительность жизни при комбинации с химиотерапией (или анти-CTLA4)

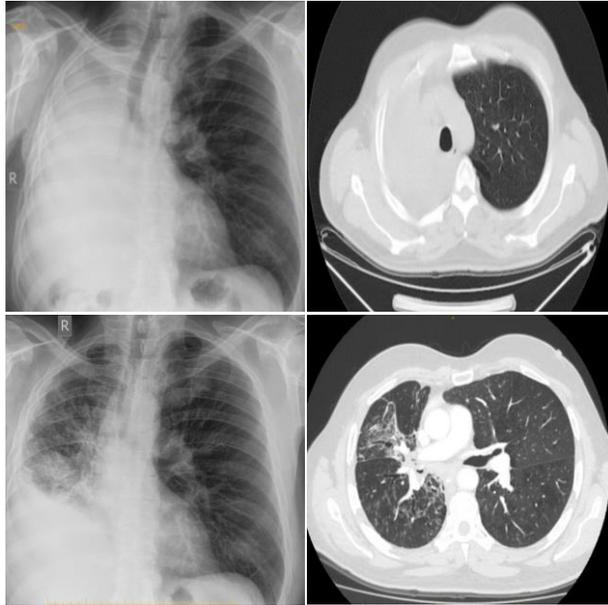
Роль иммунотерапии в лечении НМРЛ (основные тезисы)

- Терапия анти-PD1(L1) антителами может быть эффективна в любой линии лечения
- Наибольшая эффективность в 1-ой линии
- Наилучшие данные сегодня у Пембролизумаба, как монотерапии 1-й линии, так и в комбинации с химиотерапией (причина, вероятно, в очень хорошо выбранной тест-модели PD-L1)
- Темп проведения клинических исследований и внедрение новых препаратов такой, что каждые полгода происходит изменение подходов в лечении больных!!!

Больной С., 52 года (плоскоклеточный рак, с неизвестным уровнем PD-L1)

Ноябрь 2016
**6 введений
 ниволумаба (3
 месяца терапии)**

частичный эффект (-
 60% контрольных
 очагов)



Больной С., 52 года

Сентябрь 2016

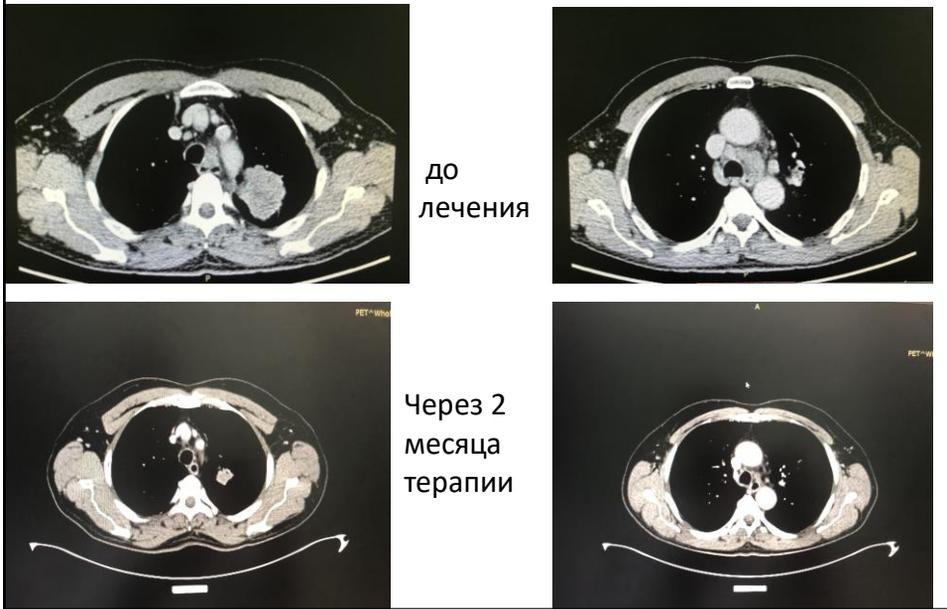
Ноябрь 2016

Май 2017



ECOG=0

Аденокарцинома TTF1+, курильщик, PD-L1>80%
Пембролизумаб – монотерапия 1-я линия



Монотерапия Anti- PD1. KEYNOTE-024: Скрининг PD-L1 независимо от гистологического типа (адено + плоск)

Скрининг начали для 1934 пациентов

1729 пациентов предоставили образцы для анализа экспрессии PD-L1

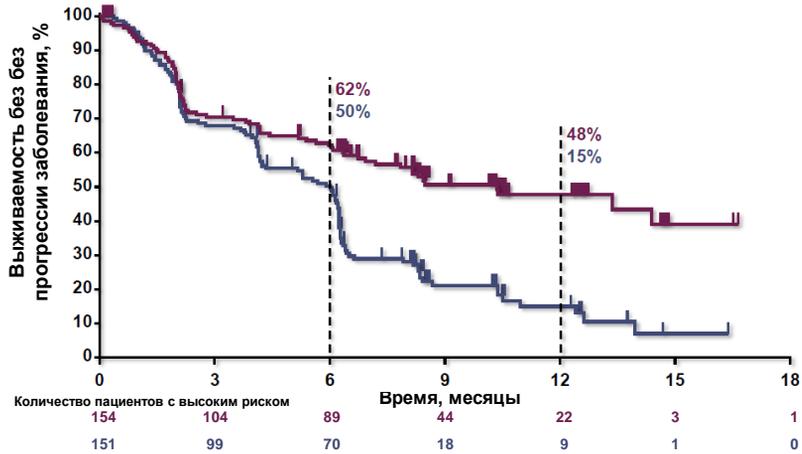
В 1653 образцах удалось провести анализ экспрессии PD-L1

500 пациентов с TPS \geq 50% (30%)

1. Martin Reck доклад на конференции ESMO 2016
2. M.Reck с соавт. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med 2016;

KEYNOTE-024: Выживаемость без прогрессии заболевания

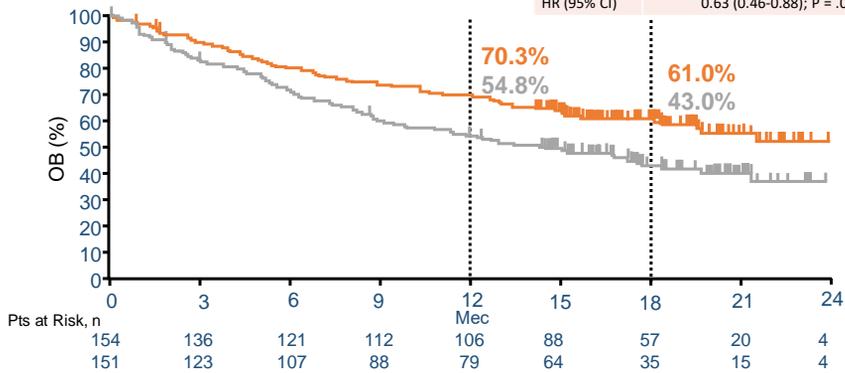
	Явления, n	Средний период, мес.	Отношение риска (95% ДИ)	P
Пембролизумаб	73	10,3	0,50	< 0,001
Химиотерапия	116	6,0	(0,37-0,68)	



На основе результатов централизованной «слепой» независимой оценки в соответствии с критериями RECIST, версия 1.1.
 Дата закрытия базы данных для анализа: 9 мая 2016 г.
 1. Martin Reck доклад на конференции ESMO 2016
 2. M.Reck с соавт. Pembrolizumab versus Chemotherapy for r PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med 2016;

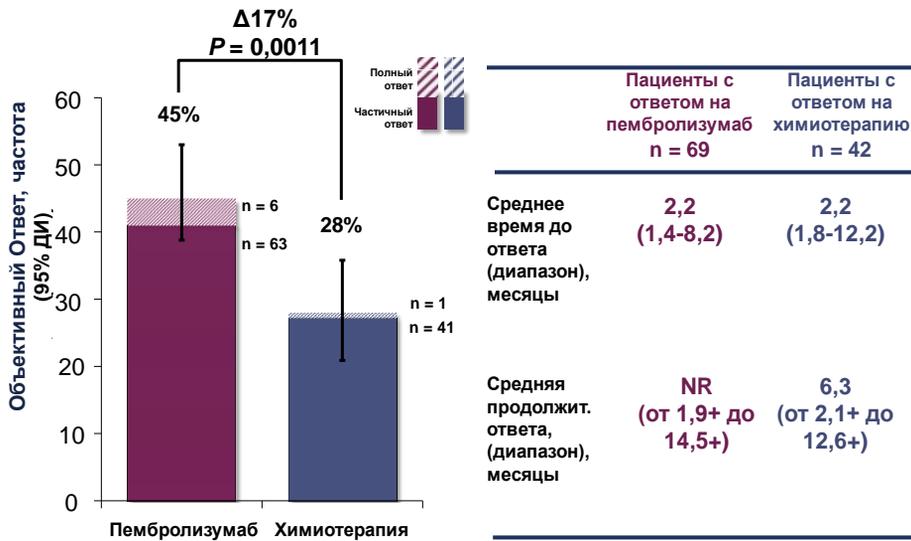
KEYNOTE-024: Общая выживаемость

	Пембролизумаб (n = 154)	Химиотерапия (n = 151)
Медиана ОВ (95% CI), мес	30 (19.4-NE)	14.5 (9.8-19.6)
HR (95% CI)	0.63 (0.46-0.88); P = .003	



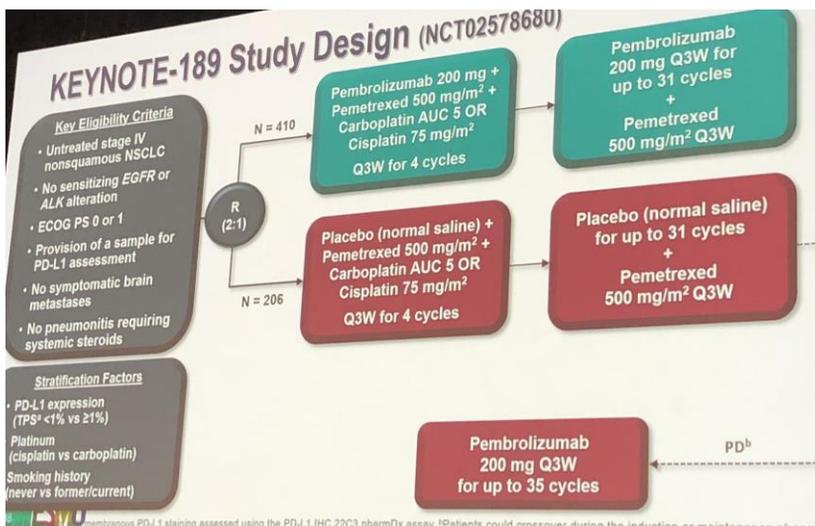
Brahmer JR, et al. ASCO 2017. Abstract 9000.

KEYNOTE-024: Объективный ответ

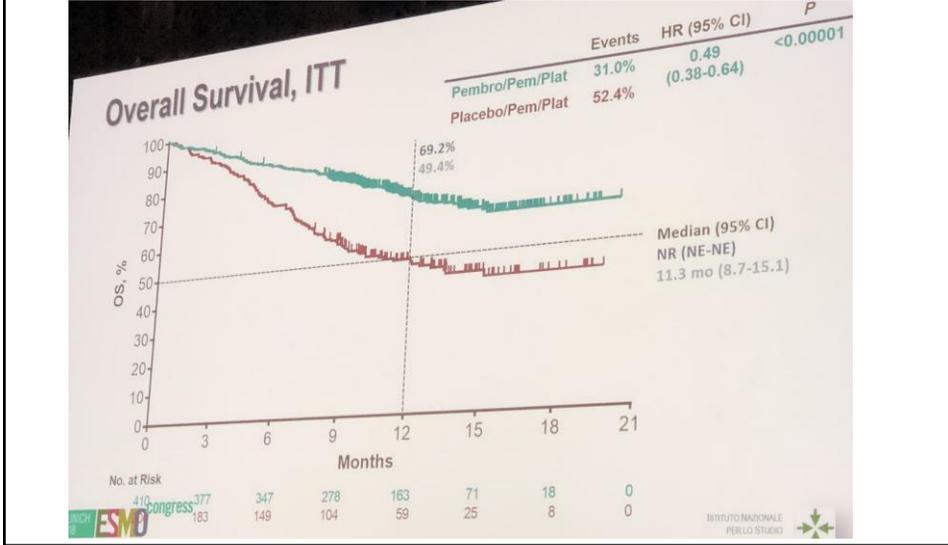


NR = предел не был достигнут.
 На основе результатов централизованной «слепой» независимой оценки в соответствии с критериями RECIST, версия 1.1.
 Дата закрытия базы данных для анализа: 9 мая 2016 г.
 1. Martin Reck доклад на конференции ESMO 2016
 2. M.Reck с соавт. Pembrolizumab versus Chemotherapy for r PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med 2016;

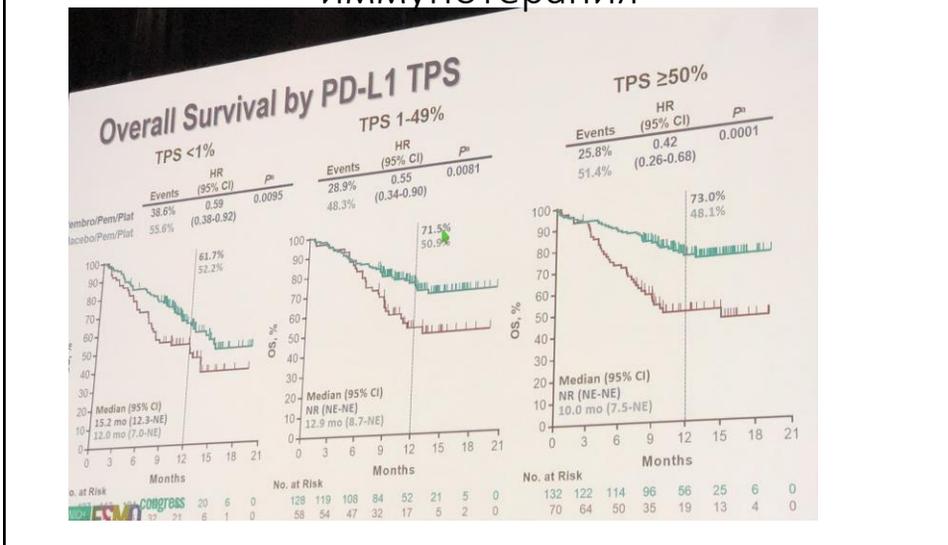
Комбинированная химиотерапия и иммунотерапия



Неплюскоклеточный Комбинируванна химитерапия и иммунотерапия



Неплюскоклеточный Комбинируванна химитерапия и иммунотерапия



Некоторые выводы по иммунотерапии НМРЛ

- Необходимо определять PD-L1 экспрессию
- Пациенты с высоким уровнем PD-L1 > 50%, с небольшим объемом опухолевой массы могут начинать лечение с монотерапии Пембролизумабом
- Пациенты с большим объемом опухолевой массы, имеют пользу от комбинации химиотерапии и иммунотерапии (Пербро и Атезо), но наибольшую пользу имеют пациенты с PD-L1 позитивными опухолями
- Во второй линии терапии (при прогрессировании после химиотерапии) – иммунотерапия (Пембро, Ниво, Атезо) наилучшие опции, дающие шанс у ~ 10% на длительную выживаемость
- Недалекое будущее – использование иммунотерапии в неоадъюванте и качестве поддерживающей терапии (напр. Дурвалумаб)

Заключение

- Рак легкого крайне гетерогенное заболевание
- На современном этапе для грамотного лечения данной группы заболеваний необходима компетентная команда в составе:
квалифицированных торакальных хирургов,
химиотерапевтов, радиологов, онкопатологов,
молекулярных биологов, врачей-диагностов
- Необходим большой поток пациентов с данной нозологией для формирования всесторонних знаний и умения ими пользоваться

Спасибо за внимание