

Лекарственное лечение немелкоклеточного рака лёгкого

Телетаева Г.М.

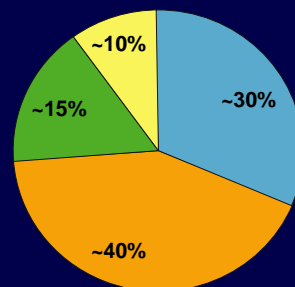
ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н.Н.Петрова»



Эпидемиология НМРЛ

- В структуре онкологических заболеваний НМРЛ занимает I место.
- Ежегодно выявляется 1 млн 608 тыс. новых случаев; 1 млн 378 тыс. в год умирают.
- В России: ~ 60 тыс. новых случаев; 50 тыс. в год умирают.
- Смертность от рака лёгкого увеличилась ~ в 1.5 раза за последние 20 лет.

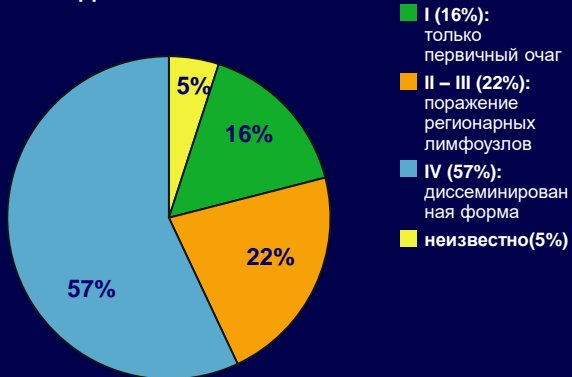
Гистологические подтипы НМРЛ



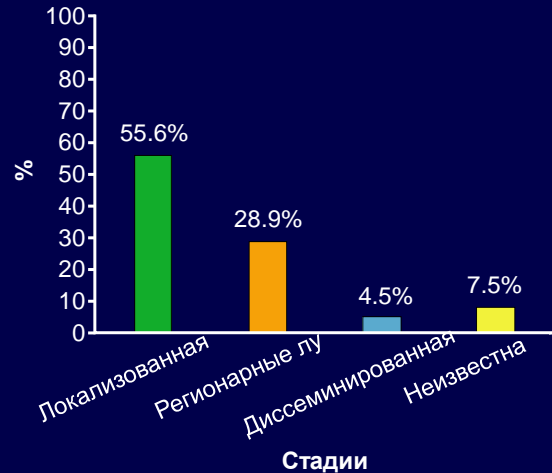
- Плоскоклеточный рак
- Аденокарцинома
- Крупноклеточная опухоль
- Иные

НМРЛ: показатели 5-летней выживаемости

Стадии НМРЛ в %



5-летняя выживаемость

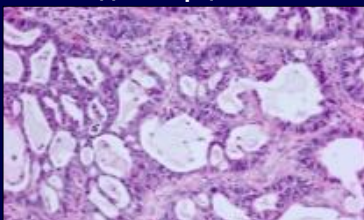


seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html. 2017.

НМРЛ: морфологические варианты

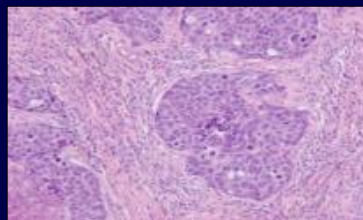
Морфологические различия между плоскоклеточным раком и аденокарциномой могут быть предикторами ответа и токсичности терапии

Аденокарцинома



Положительные: TTF-1, napsin-A
Отрицательные: p63, p40, CK5/6

Плоскоклеточный



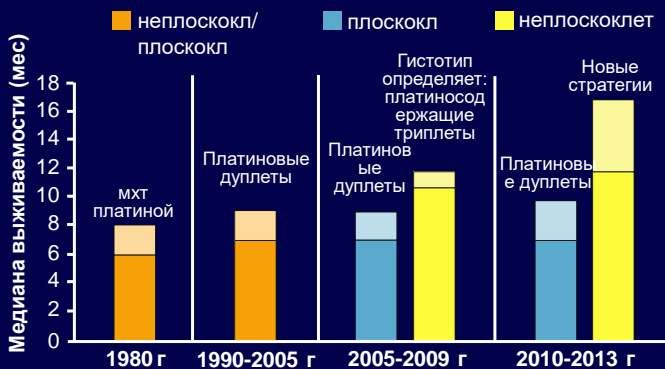
Положительные: p63, p40, CD5/6
Отрицательные: TTF-1 and napsin-A

Rekhtman N, et al. Mod Pathol. 2011;24:1348-1359. Grzegorz TG, et al. Clin Transl Med. 2015;4:16.

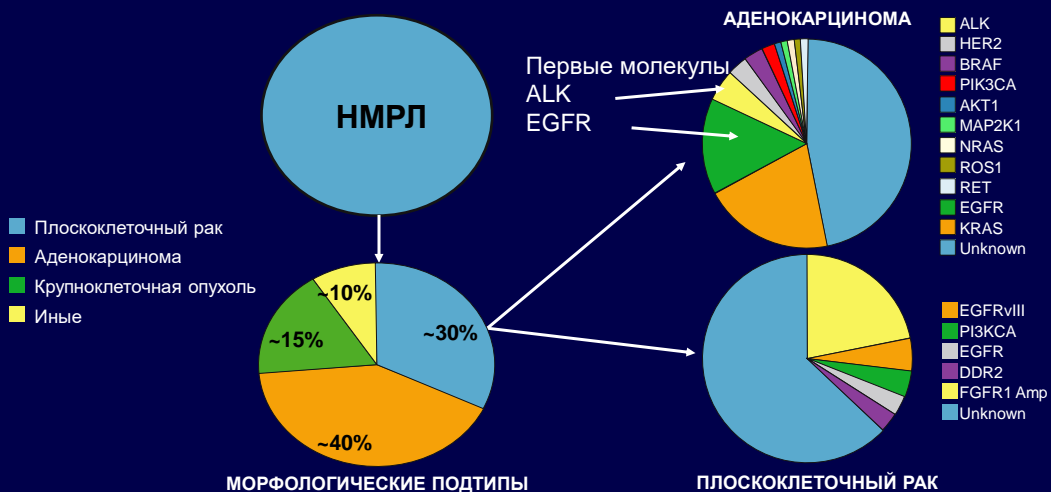
НМРЛ: плоскоклеточный vs аденокарцинома

- Чаще у мужчин, чем у женщин.
- Строго ассоциирован с курением
 - Смертность у когда-либо куривших больных плоскоклеточным НМРЛ в 2 раза выше в сравнении с неплакоклеточным НМРЛ.
- Чаще у пациентов ≥ 70 лет.
- Реже метастазирует в головной мозг.
- Плоскоклеточный НМРЛ имеет худший прогноз в сравнении с неплакоклеточным, независимо от лечения.

- Показатели выживаемости за последние 20 лет при НМРЛ: плоско vs аденокарцинома



НМРЛ: молекулярные подтипы

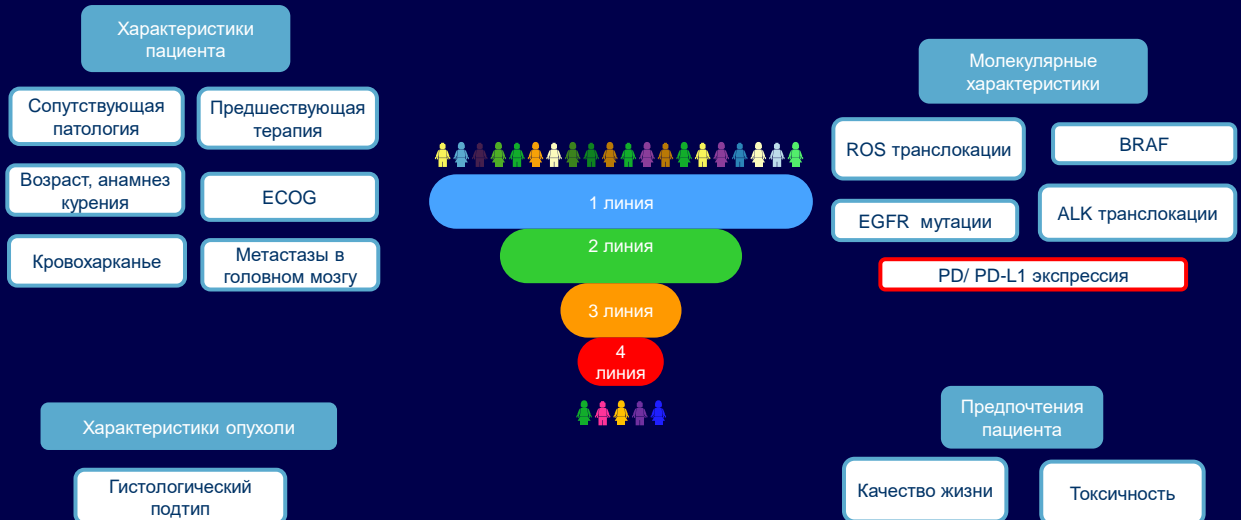


Li T, et al. J Clin Oncol. 2013;31:1039-1049.

СТРАТЕГИЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НМРЛ



Что сегодня влияет на выбор I линии терапии мНМРЛ?



Персонализация терапии больных диссеминированным НМРЛ



Как оптимизировать терапию каждому пациенту (I, II, III линии)?

Лечебная тактика при НМРЛ с наличием мутаций/биомаркёров



EGFR мутации при НМРЛ

- Встречается в 10% - 15% случаев НМРЛ.
- Характерна для: некурящих больных, аденокарцинома, женщины, азиатской расы.
- Преимущественно располагается в EGFR экзонах 18-21
 - 85% мутаций EGFR представлены делецией в экзоне 19 или простой мутацией в экзоне 21 (L858R)
- Специфические мутации EGFR имеют важное значение
 - Это мутации чувствительности: первичной резистентности (чаще экзон 20), и de novo и приобретённой резистентности (T790M)

Pao W, et al. J Clin Oncol. 2005;23:2556-2568. Wu YL, et al. J Thorac Oncol. 2007;2:430-439.

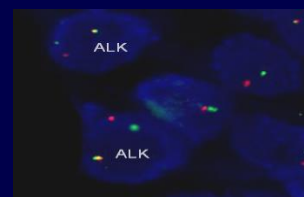


EGFR + мутации: EGFR TKI vs химиотерапия в I линии лечения. Сравнение эффективности.

Исследование	N	Лечение	Медиана ВДП, Мес	ЧОО, %
Maemondo	230	Gefitinib vs carboplatin/ paclitaxel	10.8 vs 5.4 (<i>P</i> < .001)	73.7 vs 30.7 (<i>P</i> < 0.001)
Mitsudomi	172	Gefitinib vs cisplatin/docetaxel	9.6 vs 6.6 (<i>P</i> < .001)	62.1 vs 32.2 (<i>P</i> < 0.0001)
OPTIMAL	165	Erlotinib vs carboplatin/gemcitabine	13.1 vs 4.6 (<i>P</i> < .0001)	83 vs 36 (<i>P</i> < 0.0001)
EURTAC	174	Erlotinib vs platinum-based chemotherapy	9.7 vs 5.2 (<i>P</i> < .0001)	58.1 vs 14.9 (<i>P</i> < 0.0001)
LUX-Lung 3	345	Afatinib vs cisplatin/pemetrexed	11.1 vs 6.9 (<i>P</i> = .001)	70 vs 56 (<i>P</i> < 0.001)
LUX-Lung 6	364	Afatinib vs cisplatin/gemcitabine	11.0 vs 5.6 (<i>P</i> < .0001)	70.1 vs 36.5 (<i>P</i> < 0.001)

Erlotinib, gefitinib, afatinib одобрены для первичного EGFR-положительного метастатического НМРЛ

НМРЛ: ALK транслокация



- ALK (anaplastic lymphoma kinase) транслокация встречается ~ в 5% случаев неплоскоклеточного НМРЛ.
- Чаще у молодых, мало- или никогда некуривших пациентов; мужчины > женщины.
- Мутации EGFR и транслокации ALK типично взаимоисключающие.

1. American Cancer Society. <http://www.cancer.org>. 2. Soda M, et al. Nature. 2007;448:561-566.
3. Shaw AT, et al. J Clin Oncol. 2009;27:4247-4253. 4. American Cancer Society. <http://www.cancer.org/research/acresearchupdates/lungcancer/fighting-drug-resistance-in-alk-lung-cancer>.

НМРЛ с ALK трансформацией: I линия терапии, исследования III фазы.

Препарат/исследование	N	Лечебные группы	ЧОО, %	Медиана ВДП, Мес
Crizotinib ▪ PROFILE 1014 ^[1]	343	Crizotinib vs pemetrexed + cis or carbo	74 vs 45	10.9 vs 7.0
Ceritinib ▪ ASCEND-4 ^[2]	376	Ceritinib vs pemetrexed + cis or carbo	72.5 vs 26.7	16.6 vs 8.1
Alectinib ▪ J-ALEX ^[3]	207	Alectinib vs crizotinib	85.4 vs 70.2	NR vs 10.2
▪ ALEX ^[4]	303	Alectinib vs crizotinib	82.9 vs 75.5	25.7 vs 10.4

- Crizotinib, ceritinib одобрены для терапии первичного ALK положительного, метастатического НМРЛ.
- На ASCO 2017 представлены данные по сравнению эффективности Alectinib vs crizotinib. На основе исследования J-ALEX Alectinib демонстрирует преимущество в эффективности, медиана ВДП не достигнута.

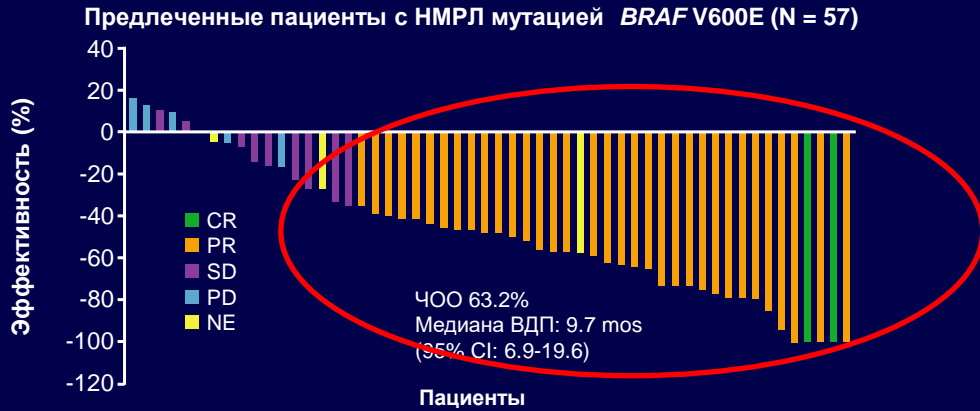
1. Solomon BJ, et al. N Engl J Med. 2014;371:2167-2177. 2. Soria JC, et al. Lancet. 2017 4;389: 917-929. 3. Hida T, et al. Lancet. 2017;390:29-39. 4. Peters S, et al. N Engl J Med. 2017;[Epub ahead of print]. 5. Crizotinib PI. 2017. 6. Ceritinib PI. 2017.

Терапия НМРЛ без мутаций *EGFR* и *ALK*: *ROS1* и *BRAF V600E*

Молекулярные мишени	Частота при НМРЛ	Метод тестирования	FDA-одобренные препараты	ЧОО, %	мВДП, % (95% CI)
<i>ROS1</i> транслокация	1.0% -1.7%; Чаще у молодых, некурящих пациентов, с аденокарциномой высокой степени дифференцировки ^[1]	FISH, PCR, ИHC ^[4-6]	Crizotinib ^[7]	72 ^[8]	19.2 (14.4-NR) ^[8]
<i>BRAF V600E</i> мутация	1% -2%; Преобладает у пациентов с аденокарциномой, некурящих и курящих ^[9-11]	NGS ^[12]	Dabrafenib + trametinib ^[12]	63.2 ^[13]	9.7 (6.9-19.6) ^[13]

1. Bergethon K, et al. J Clin Oncol. 2012;30:863-870. 4. Gu TL, et al. PLoS One. 2011;6:e15640. 5. Birch AH, et al. PLoS One. 2011;6:e28250. 6. Lee J, et al. Cancer. 2013;119:1627-1635. 7. Crizotinib PI. 8. Shaw AT, et al. N Engl J Med. 2014;371:1963-1971. 9. Chen D, et al. PLoS One. 2014;9:e101354. 10. Paik PK, et al. J Clin Oncol. 2011;29:2046-2051. 11. Planchard D, et al. Lancet Oncol. 2016;17:984-993. 12. Dabrafenib PI. 2017. 13. Planchard D, et al. Lancet Oncol. 2016;17:984-983.

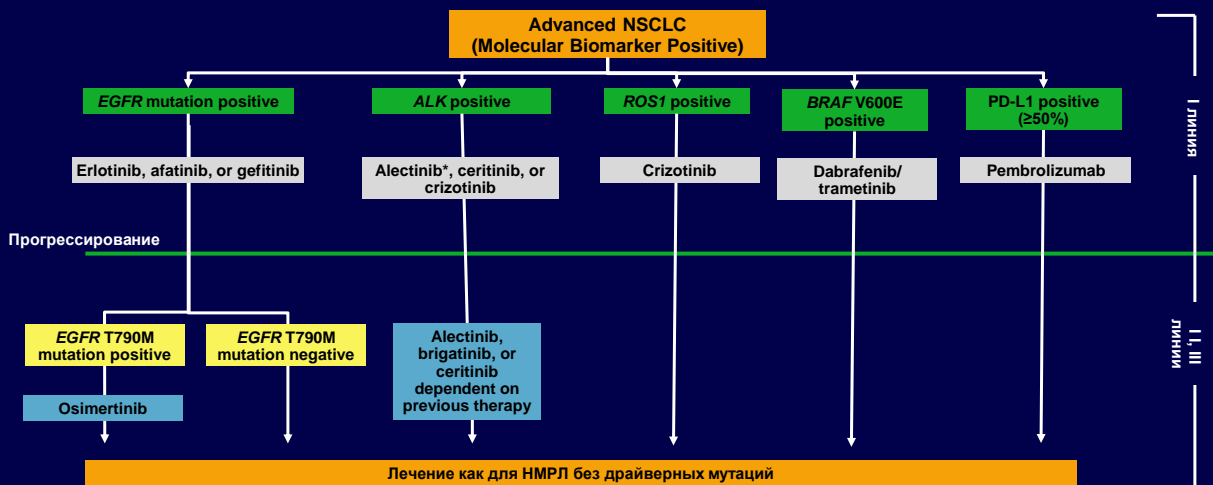
Эффективность комбинации Dabrafenib/Trametinib при НМРЛ с мутацией BRAF V600E



Наиболее частыми проявлениями токсичности были лихорадка (46%), тошнота (40%), рвота (35%), диарея (33%); токсичность ≥ 3 ст представлена нейтропенией (9%).

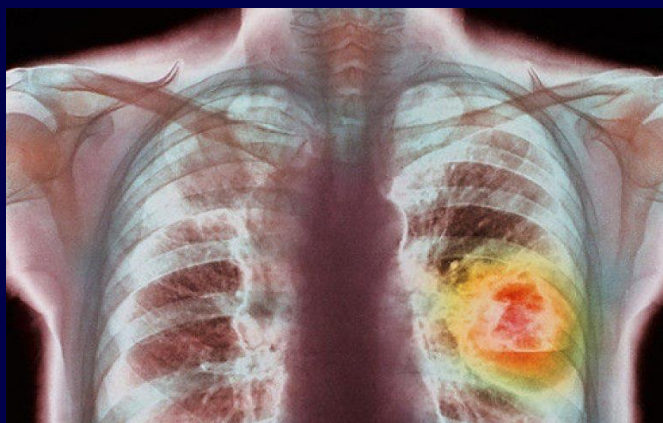
Planchard D, et al. Lancet Oncol. 2016;17:984-983.

Алгоритм лечения распространённого НМРЛ: положительные молекулярные маркёры



* Не одобренный для терапии I линии пациентов с ALK + НМРЛ, за исключением случаев с непереносимостью кризотиниба, алектиниб рекомендуется экспертами как терапия I линии для ALK + НМРЛ на основе результатов исследования ALEX.

Лечебная тактика: НМРЛ без драйверных мутаций



Эффективность химиотерапии в I линии распространенного НМРЛ Без драйверных мутаций

Двухкомпонентные режимы на основе производных платины
(карбоплатин/цисплатин) плюс

- ✓ Таксаны: паклитаксел, доцетаксел;
- ✓ Винкаалкалоиды: винорелбин, винбластин;
- ✓ Антиметаболиты: гемцитабин, пеметрексед;
- ✓ Ингибиторы топоизомеразы: иринотекан, этопозид

Проводится циклами каждые 3–4 недели, количество 4–6 циклов

Эффективность терапии равнозначна

Shiller et al. N Engl. J Med. 2002; 346; 92-98, January 10

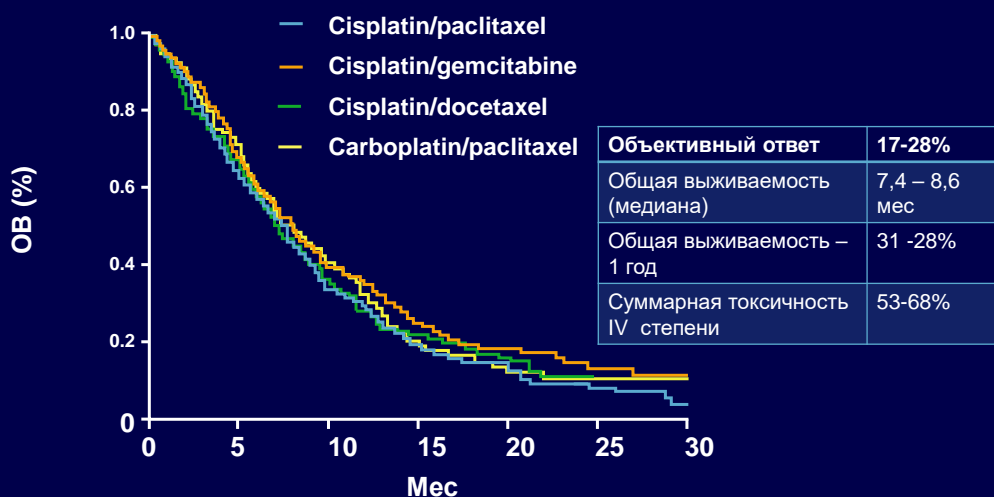
Платиновые дуплеты в I линии терапии мНМРЛ

- Нет преимущества в эффективности цисплатина vs карбоплатином при лечения мНМРЛ.
- Осложнения, связанные с химиотерапией должны быть учтены при планировании лечения:
 - Цисплатин ассоциируется с большей частотой развития тошноты, рвоты, нейротоксичности, почечной недостаточности.
 - Карбоплатин ассоциируется с гематологической токсичностью (тромбоцитопения).
- Наиболее часто используются дуплеты на основе карбоплатина.

Fossella F, et al. J Clin Oncol. 2003;21:3016-3024. Hotta K, et al. J Clin Oncol. 2004;22:3852-3859.
Artizzoni A, et al. J Natl Cancer Inst. 2007;99:847-857. Saad AS, et al. J Can Res Ther. 2017;13:198-203.

Эффективность I линии химиотерапии мНМРЛ

Эффективность терапии равнозначна



Schiller JH, et al. N Engl J Med. 2002;346:92-98.

VEGFR ингибиторы

■ Бевацизумаб

- Гуманизированное рекомбинантное моноклональное антитело к VEGF.
- Нерезектабельный, распространённый, рецидивирующий или метастатический НМРЛ.
- НЕ рекомендован пациентам с плоскоклеточным НМРЛ.
- НЕ рекомендован пациентам с инвазией опухоли в крупные сосуды.
- НЕ рекомендован пациентам с кровохарканьем в анамнезе.
- Любые режимы с высоким риском тромбоцитопении (возможно кровотечением) применяются в комбинации с бевацизумабом с осторожностью.

Исследование III фазы E4599: Paclitaxel/Carboplatin ± Bevacizumab при НМРЛ (аденокарцинома)

Ранее не леченные пациенты;

PS 0/1;

НМРЛ IV, неплюскоклеточный

(N = 878)



Paclitaxel 200 mg/m² on Day 1 + Carboplatin AUC 6.0 mg/mL/min on Day 1
каждые 3 недели, 6 циклов.
(n = 444)

Paclitaxel 200 mg/m² on Day 1 + Carboplatin AUC 6.0 mg/mL/min on Day 1
каждые 3 недели, 6 циклов
+ Bevacizumab 15 mg/kg on Day 1
каждые 3 недели до PD или непереносимой токсичности
(n = 434)

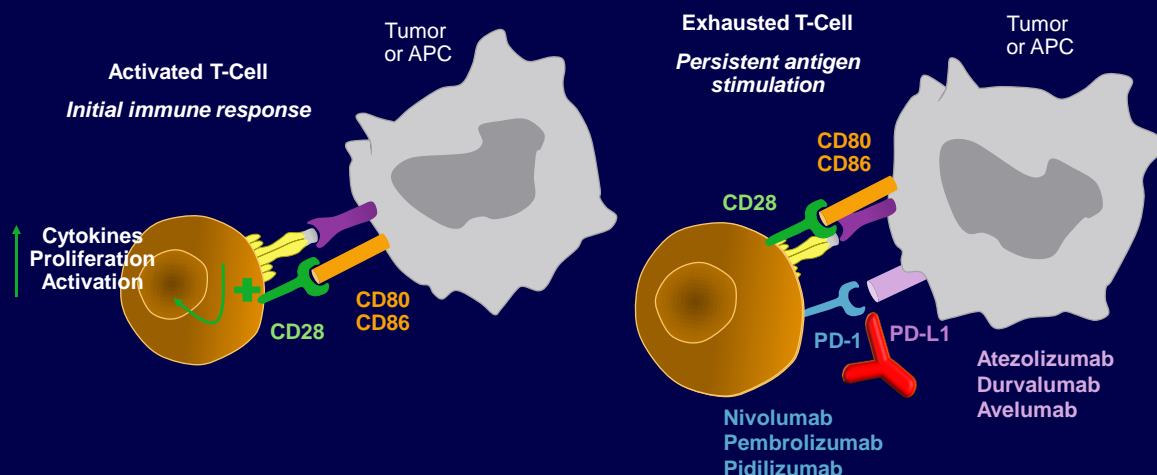
Показатели, %	PC	BPC	Достоверность
ЧОО (CR + PR)	15.0	35.0	P < .001
Медиана ОБ, мес	10.3	12.3	HR: 0.79; P = .003
Медиана ВДП, мес	4.5	6.2	HR: 0.66; P < .001

Sandler A, et al. N Engl J Med. 2006;355:2542-2550.

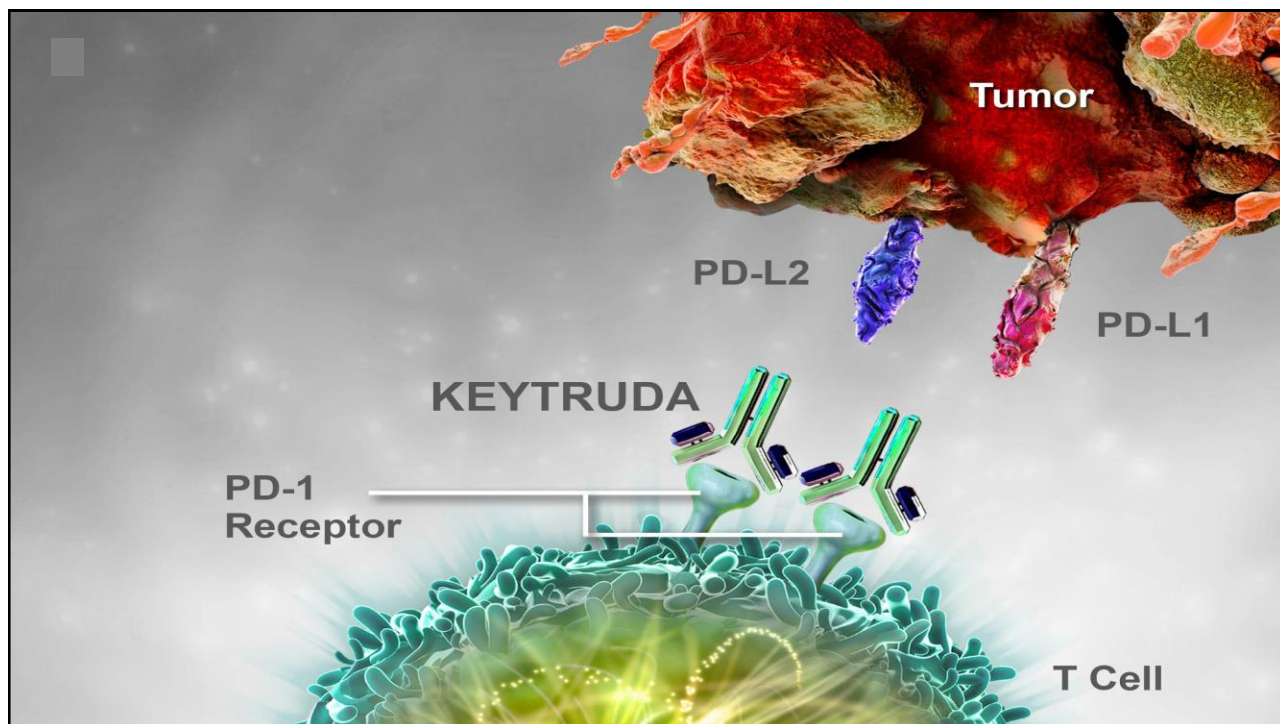
Один из возможных путей преодоления резистентности опухолевых клеток

это блокада супрессирующих (ингибирующих) рецепторов на Т-лимфоцитах

PD-1/PD-L1: НОВЫЕ МИШЕНИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

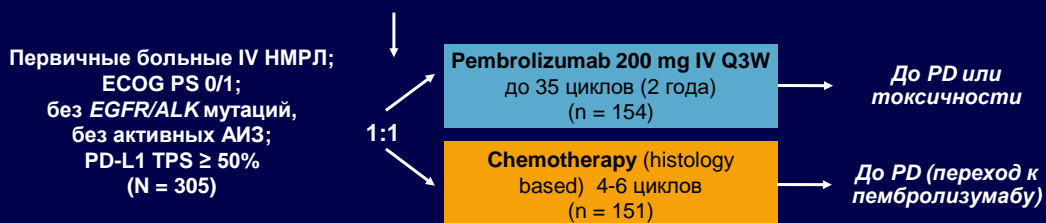


McDermott DF, et al. Cancer Med. 2013;2:662-673.



KEYNOTE-024: Пембролизумаб vs ХТ в I линии лечения распространённого НМРЛ

Стратификация ECOG PS (0 vs 1),
гистотип (плоско vs неплоско)



Оцениваемые показатели:

- Основные: выживаемость без прогрессирования (RECIST v 1.1)
- Вторичные: общая выживаемость, объективный ответ, безопасность
- Дополнительные: длительность ответа

Reck M, et al. N Engl J Med. 2016;375:1823-1833.

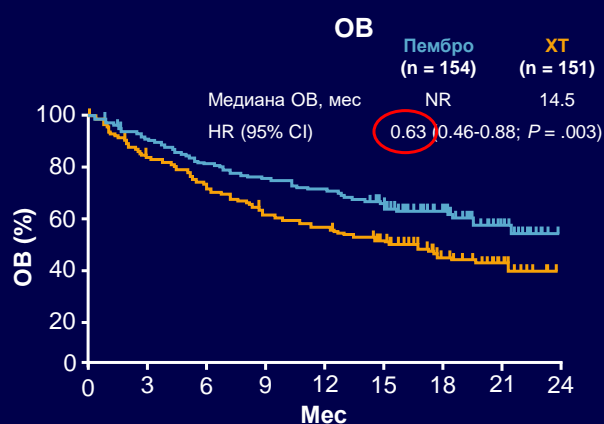
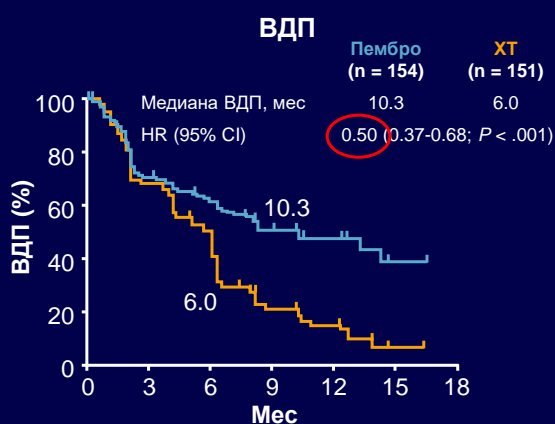
KEYNOTE-024: режимы химиотерапии

- Пеметрексед, 500 мг/м² в 1-й день + карбоплатин (AUC 5 - 6) в 1-й день каждого 21-дневного цикла;
- Пеметрексед, 500 мг/м² в 1-й день + цисплатин, 75 мг/м² в 1-й день каждого 21-дневного цикла;
- Паклитаксел, 200 мг/м² в 1-й день + карбоплатин (AUC 5 – 6) в 1-й день каждого 21-дневного цикла;
- Гемцитабин, 1250 мг/м² в дни 1 и 8 + карбоплатин (AUC 5 – 6) в 1-й день каждого 21-дневного цикла;
- Гемцитабин, 1250 мг/м² в дни 1 и 8 + цисплатин, 75 мг/м² в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

Дополнительная поддерживающая терапия пеметрекседом при неплоскоклеточном НМЛР

45% карбоплатин + пеметрексед
из них
70% – получали ПТ
пеметрекседом

KEYNOTE-024: показатели выживаемости



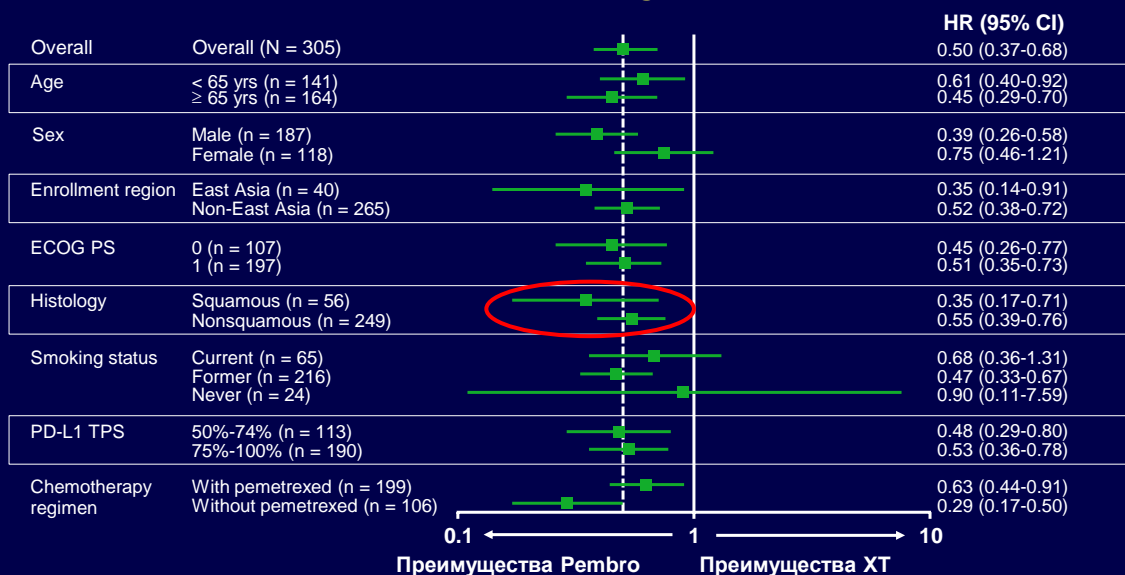
ЧОО 44,8% и 27,8% в группе пембролизумаба и химиотерапии соответственно.

Reck M, et al. N Engl J Med. 2016;375:1823-1833. Brahmer JR, et al. ASCO 2017. Abstract 9000.

KEYNOTE-024: Обобщенные данные о продолжительности лечения и побочных явлениях

	Пембролизумаб N = 154	Химиотерапия N = 150
Средняя продолжит. лечения (диапазон)	7,0 мес. (1 д.-18,7 мес.)	3,5 мес. (1 д.-16,8 мес.)
НЯ, связанные с лечением, n (%)	113 (73)	135 (90)
Степень 3-4	40 (26)	77 (51)
Вызвавшие прекращение лечения	11 (7)	16 (11)
Привели к смерти	1 (<1)	3 (2)

KEYNOTE-024: подгрупповой анализ



Reck M, et al. N Engl J Med. 2016;375:1823-1833.

НМЛР: Что было? Что стало?

Химиотерапия
 Медиана ОВ - 9 мес
 1 годичная выживаемость – 30%

Пембролизумаб*
 Медиана ОВ - не достигнута
 1 годичная выживаемость – 70%

* - PDL1 ≥ 50%

KEYNOTE-024: осложнения лечения

Осложнения (≥ 10%), %	Пембролизумаб (n = 154)		Химиотерапия (n = 150)	
	Все степени	Степень ≥ 3	Все степени	Степень ≥ 3
Все	73.4	26.6	90.0	53.3
Тошнота	9.7	0	43.3	2.0
Диарея	14.3	3.9	13.3	1.3
Рвота	2.6	0.6	20.0	0.7
Стоматит	2.6	0	12.0	1.3
Анемия	5.2	1.9	44.0	19.3
Слабость	10.4	1.3	28.7	3.3
Лихорадка	10.4	0	5.3	0
Нейтропения	0.6	0	22.7	17.7
Тромбоцитопения	0	0	11.3	11.3
Пневмонит	10.1	2.6	0	0
Кожная токсичность	11.4	3.9	0.8	0

Reck M, et al. N Engl J Med. 2016;375:1823-1833.

Иммунотерапия НМРЛ: выводы

- Пембролизумаб – **единственный** анти PD-1 препарат, доказавший свое преимущество перед ХТ в терапии I линии НМЛР
- У пациентов с НМРЛ PD-L1 $\geq 50\%$, пембролизумаб в 1 линии **достоверно превосходит** стандартную ХТ по всем показателям
 - Выживаемость без прогрессирования
 - Общая выживаемость
 - Частота объективного ответа
 - Профиль безопасности
- По этическим соображениям было рекомендовано **досрочно прекратить исследование**
- Всем больным, получавшим стандартную химиотерапию, была предложена терапия пембролизумабом.

Пембролизумаб в терапии плоскоклеточного НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 50\%$

Advanced NSCLC: Expert Insight on the Selection of First-line and Second-line Therapy—2017.2
an Interactive Decision Support Tool

CLINICAL CARE OPTIONS® ONCOLOGY

About | Disclaimer | Instructions | References | Contact CCO | Exit

Expert Insight

Patient Summary

Previous Systemic Therapy
* None

Histology
* Squamous

Mutational Status
EGFR, ALK, and ROS1 negative

PD-L1 Positive ($\geq 50\%$)
* Yes **PD-L1+**

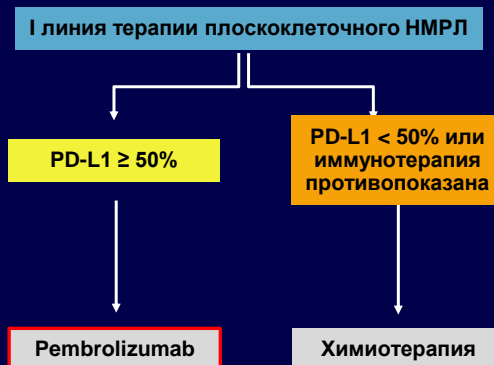
Age
* < 70

ECOG PS
* 0, 1

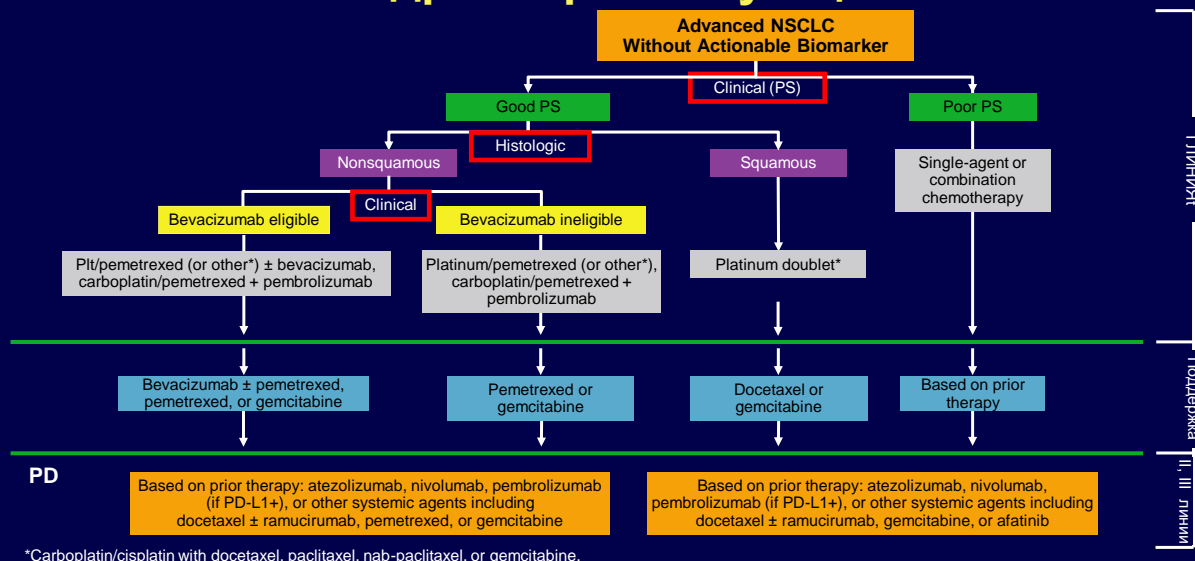
Smoking History?
* Former heavy smoker/current smoker

Recommendations	
Expert 1	Pembrolizumab
Expert 2	Pembrolizumab
Expert 3	Pembrolizumab
Expert 4	Pembrolizumab
Expert 5	Pembrolizumab

Next



Алгоритм терапии распространённого НМРЛ: без драйверных мутаций



Индивидуализация терапии НМРЛ: выводы

- ✓ Внедрение цитостатиков в виде монотерапии, платиновых дуплетов, их подбор на основе гистологической структуры опухоли обеспечивали прибавку в ОВ, около 2 мес. каждая.
- ✓ Использование индивидуализированной терапии позволили существенно превзойти этот показатель, увеличив его сразу на 1,5 года.
- ✓ К 10-15% больным с активирующими мутациями, присоединяются 25-30% больных с высокой экспрессией PD-L1, которые выигрывают от назначения пембролизумаба.
- ✓ Вместе это 40-45% всех больных с мНМРЛ, которым проведение малоэффективной и токсичной химиотерапии следует заменить на более эффективное и безопасное лечение.
- ✓ Ранняя паллиативная терапия важна для управления симптомами, сохранения качества жизни и улучшения выживаемости

Распространённый НМРЛ: эра таргетной терапии и иммунотерапии

- Вихрь научных открытий и достижений в терапии НМРЛ в последние 10 лет:
 - Опухоли с *EGFR* мутацией, *ALK* и *ROS1* транслокацией, *BRAF V600E* мутацией, *PD-L1* экспрессией одобрены для таргетной терапии в I линии.
- “Мы движемся” мимо эры химиотерапии.



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ

