NDRP- leczenie skojarzone w III stopniu zaawansowania

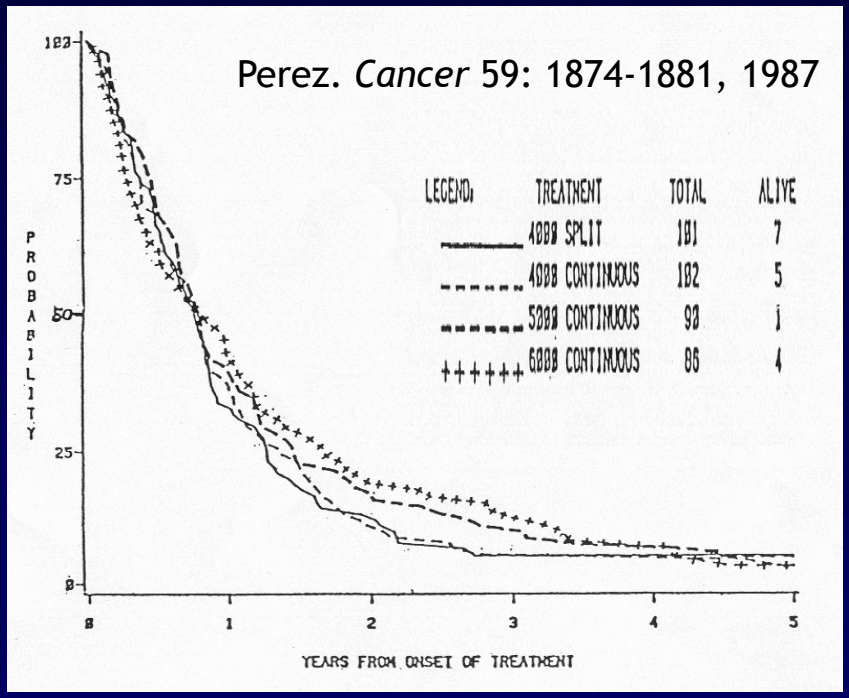
Rafał Dziadziuszko

Klinika Onkologii i Radioterapii

Gdański Uniwersytet Medyczny

Radioterapia NDRP – dane historyczne

Center	N	5-year survival
Hamburg	427	7%
Stanford	284	6%
Columbia	253	5%
Hammersmith	513	6%
Pennsylvania	171	6%
Helsinki	158	6%
Gdańsk	205	5%

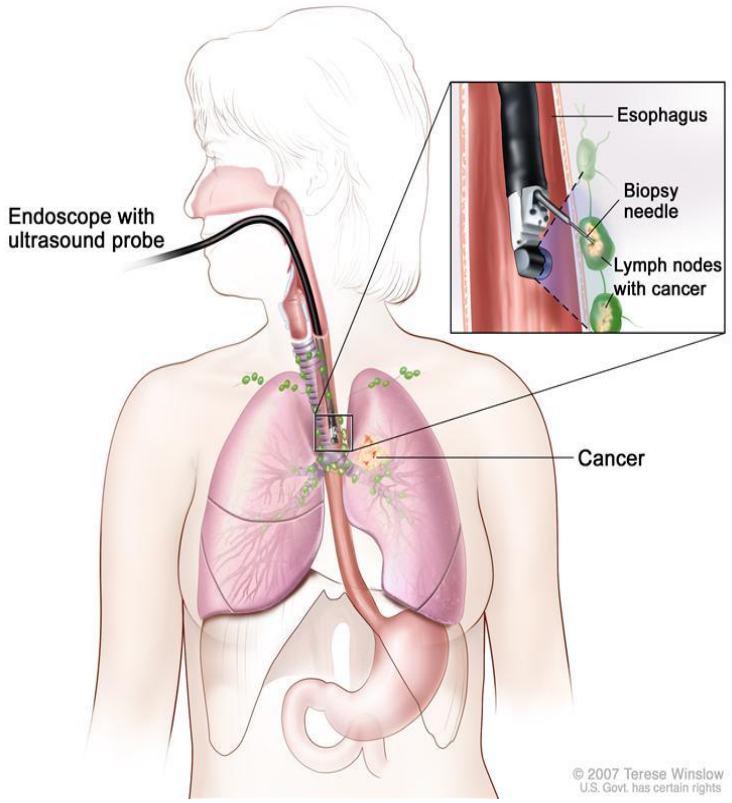


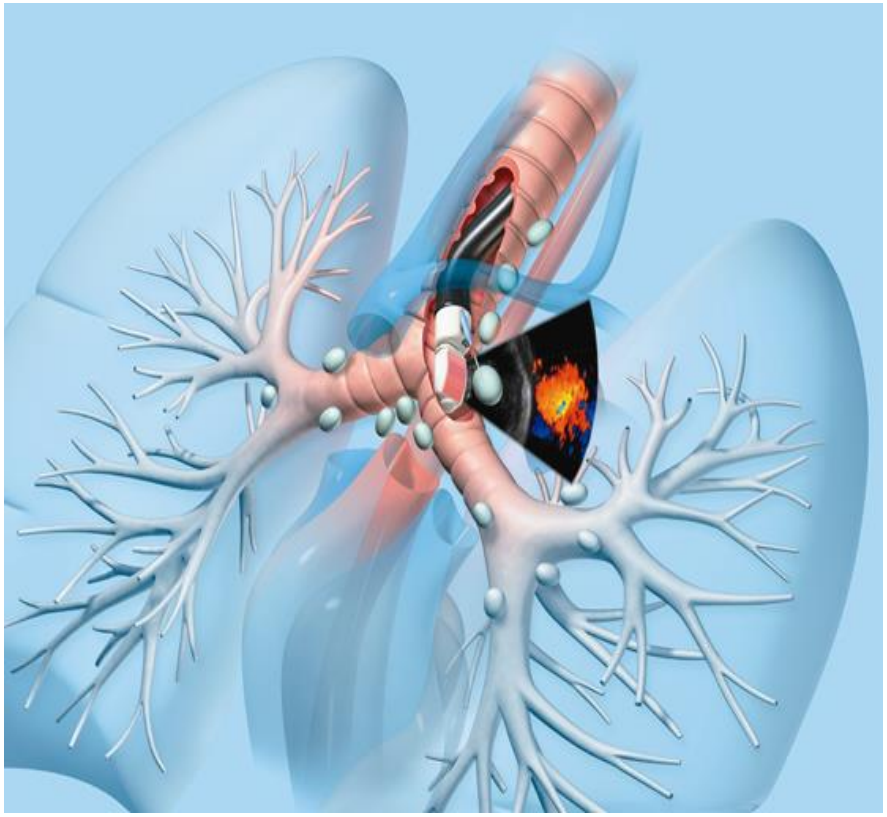
(*modif. Minna et al. 1989*)

Ocena stopnia zaawansowania

- PET
- Mediastinoskopia
- EBUS
- EUS

Ultrasonografia endoskopowa

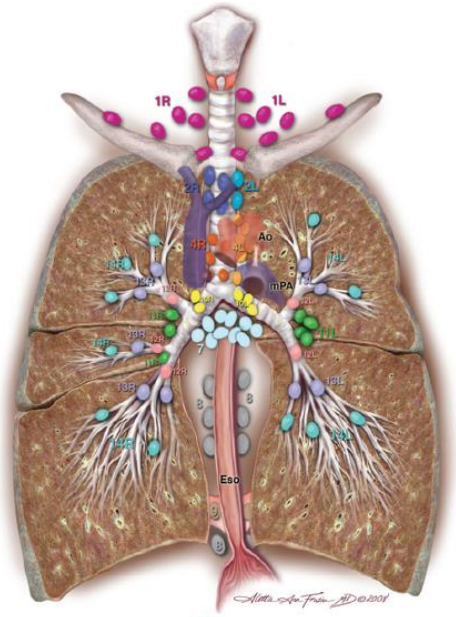


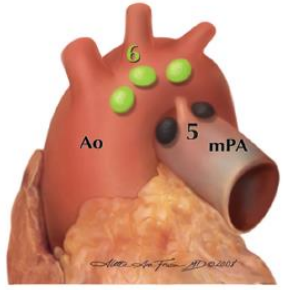


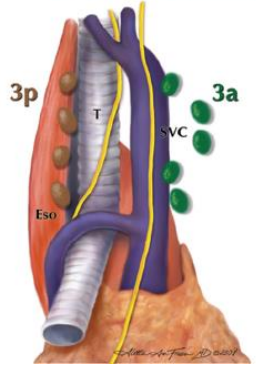
EUS

EBUS

Mapa węzłów chłonnych IASLC







Supraclavicular zone
- 1 Low cervical, supraclavicular, and sternal notch nodes

SUPERIOR MEDIASTINAL NODES

Upper zone
- 2R Upper Paratracheal (right)
- 2L Upper Paratracheal (left)
- 3a Prevascular
- 3p Retrotracheal
- 4R Lower Paratracheal (right)
- 4L Lower Paratracheal (left)

AORTIC NODES

AP zone
- 5 Subaortic
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

INFERIOR MEDIASTINAL NODES

Subcarinal zone
- 7 Subcarinal

Lower zone
- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary ligament

N1 NODES

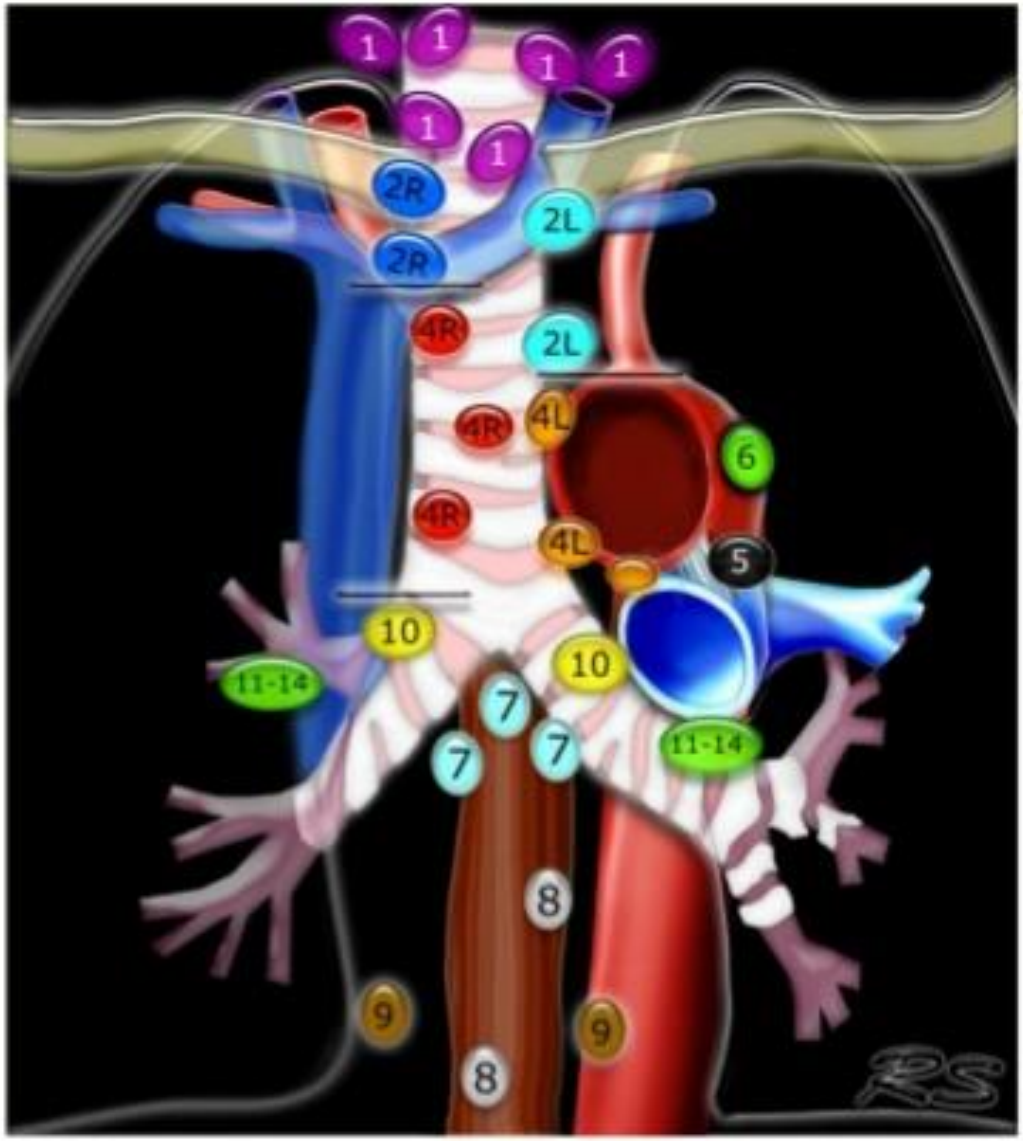
Hilar/Interlobar zone
- 10 Hilar
- 11 Interlobar

Peripheral zone
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental

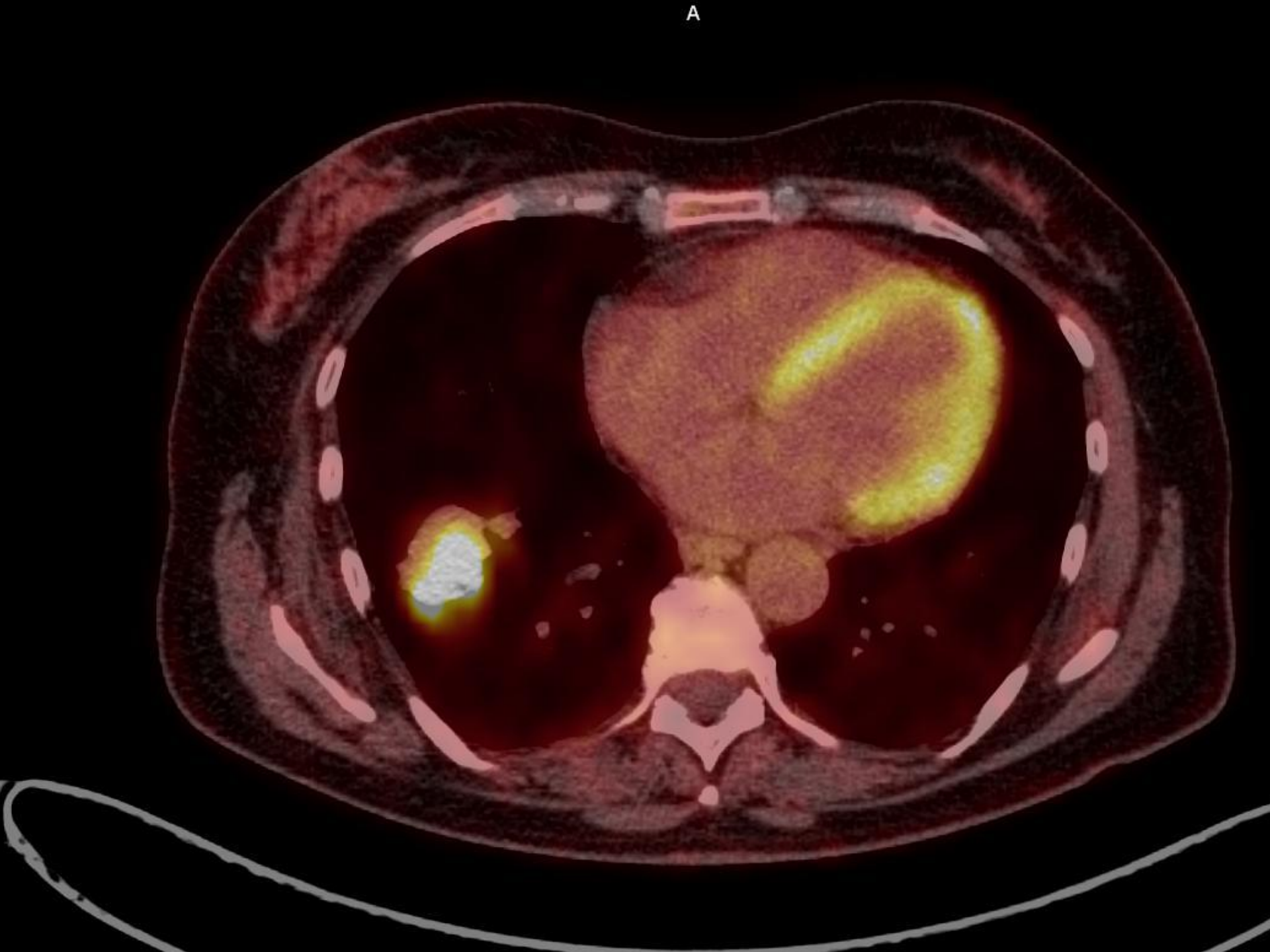
Lymph Node Map Update

The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Lymph Node Map 2009

Accurate assessment of lymph node involvement is essential for staging and treatment of lung cancer.



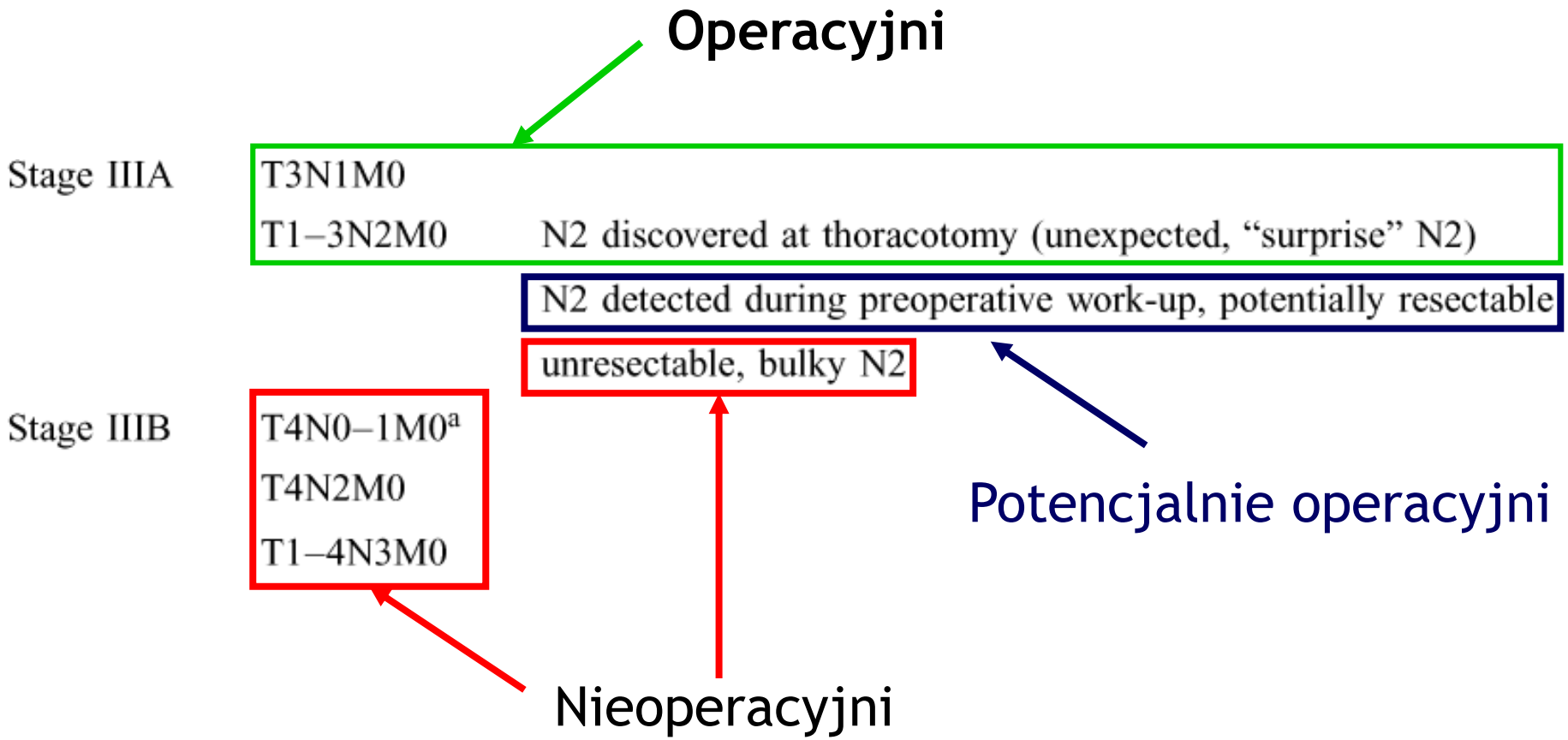
Franciscan MEDICAL SPECIALISTS


A


A

Leczenie skojarzone
w III stopniu zaawansowania NDRP

NDRP III: Heterogenna grupa chorych



Van Schil et al. Eur J Cancer. 2009

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. ■, No. ■, pp. 1–16, 2010
Copyright © 2010 Elsevier Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0360-3016/$ - see front matter

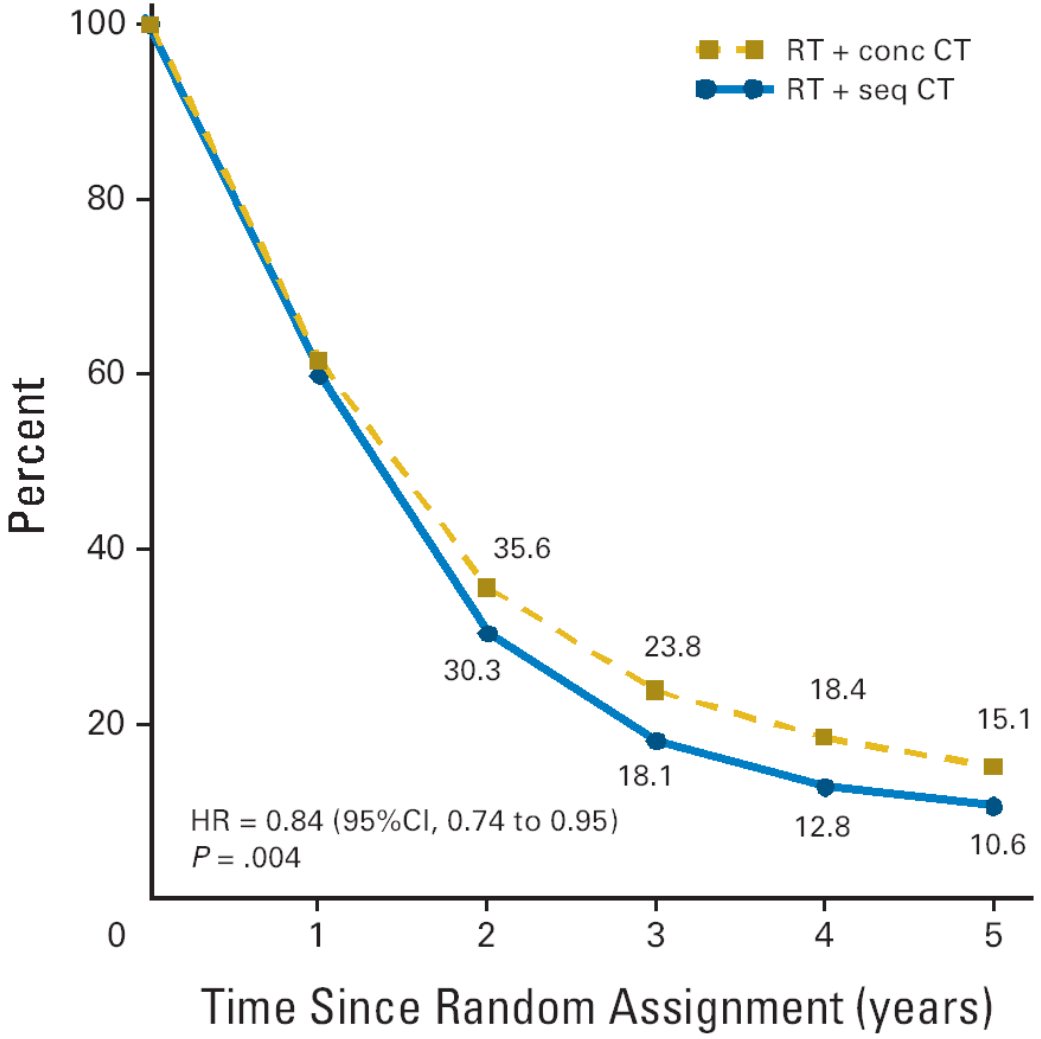
doi:10.1016/j.ijrobp.2010.07.1977

CLINICAL INVESTIGATION

CONSIDERATION OF DOSE LIMITS FOR ORGANS AT RISK OF THORACIC RADIOTHERAPY: ATLAS FOR LUNG, PROXIMAL BRONCHIAL TREE, ESOPHAGUS, SPINAL CORD, RIBS, AND BRACHIAL PLEXUS

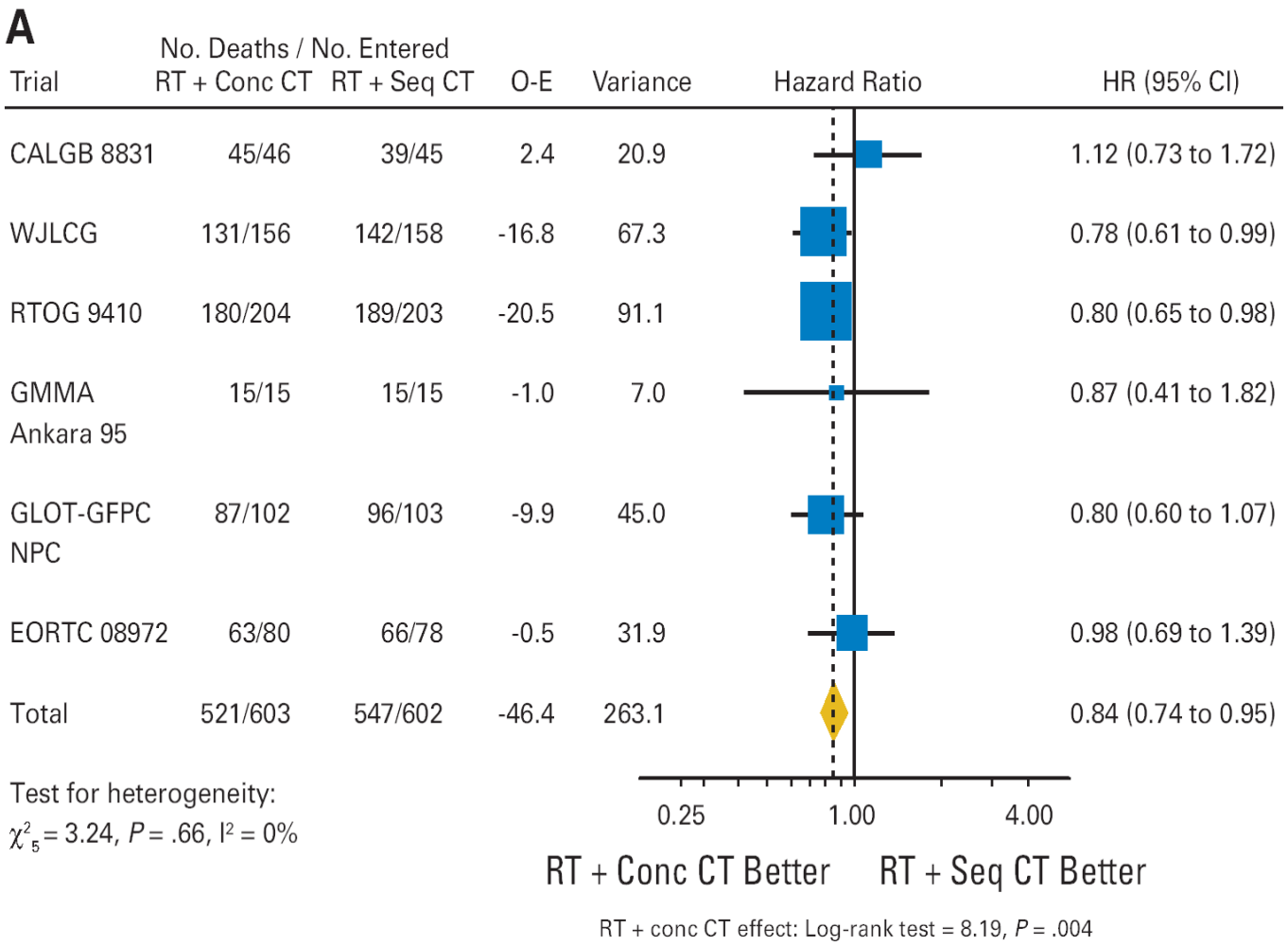
Feng-Ming (Spring) Kong, M.D., Ph.D.,* Timothy Ritter, Ph.D.,* Douglas J. Quint, M.D.,† Suresh Senan, M.D.,‡ Laurie E. Gaspar, M.D.,§ Ritsuko U. Komaki, M.D.,¶ Coen W. Hurkmans, Ph.D.,‖ Robert Timmerman, M.D.,# Andrea Bezjak, M.D.,** Jeffrey D. Bradley, M.D.,†† Benjamin Movsas, M.D.,‡‡ Lon Marsh, C.M.D.,* Paul Okunieff, M.D.,§§ Hak Choy, M.D.,# and Walter J. Curran, Jr., M.D.¶¶

Radiochemioterapia równoczasowa vs. sekwencyjna: meta-analiza czasu przeżycia



Aupérin A. et al. J. Clin. Oncol. 2010; 28:2181

Radiochemioterapia równoczasowa vs. sekwencyjna: meta-analiza czasu przeżycia

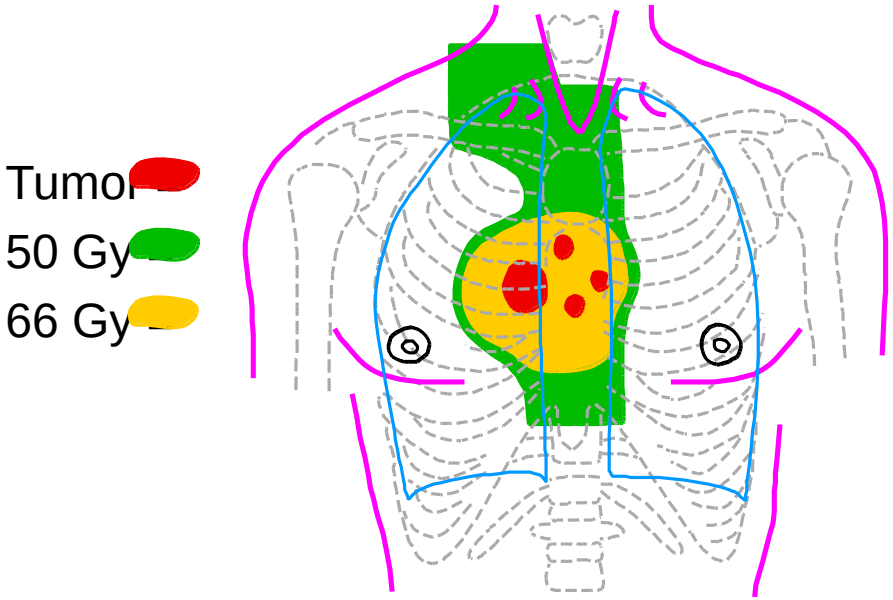


Aupérin A. et al.
J. Clin. Oncol. 2010; 28:2181

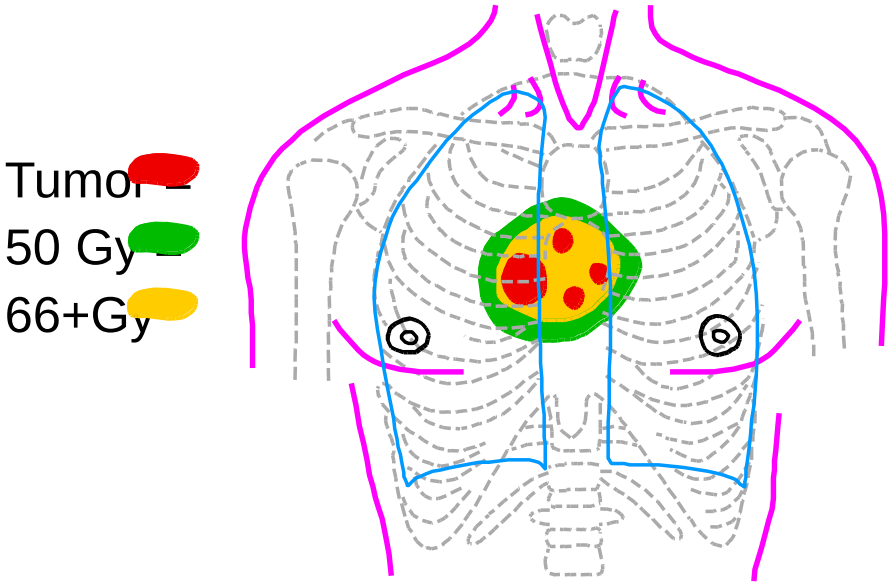
Selekcja chorych do równoczasowej radiochemioterapii

- Wiek <75 lat
- FEV1 > 40% wartości należnej
- Utrata masy ciała<10% w ciągu 3 miesięcy
- WHO PS 0-1
- Prawidłowa czynność serca, nerek, wątroby, szpiku kostnego
- Brak innych poważnych chorób współistniejących

NDRP w III st. zaawansowania: obszary tarczowe



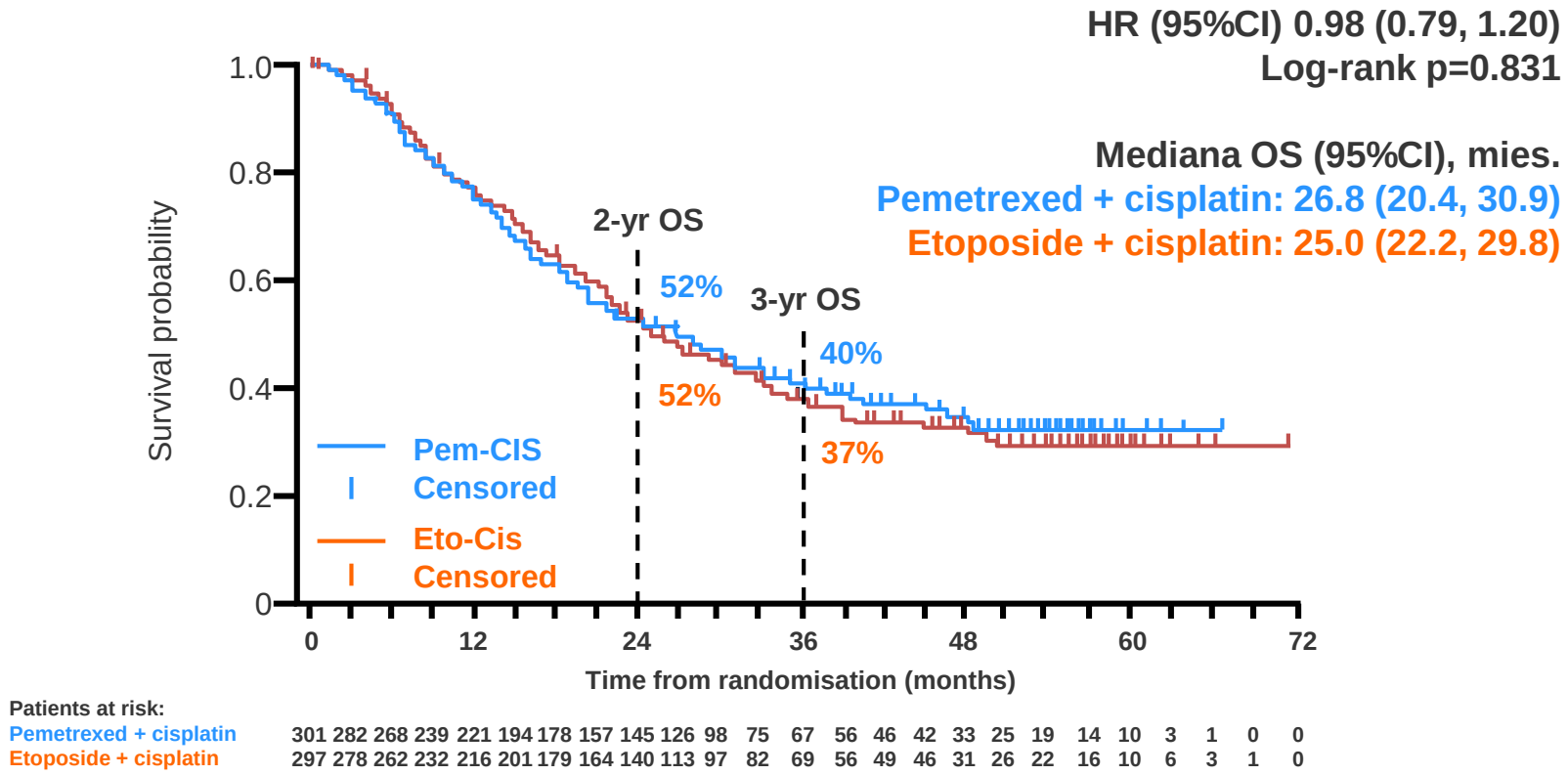
Elektywna RT ww chł.



Selektywna RT na obszar zajęty

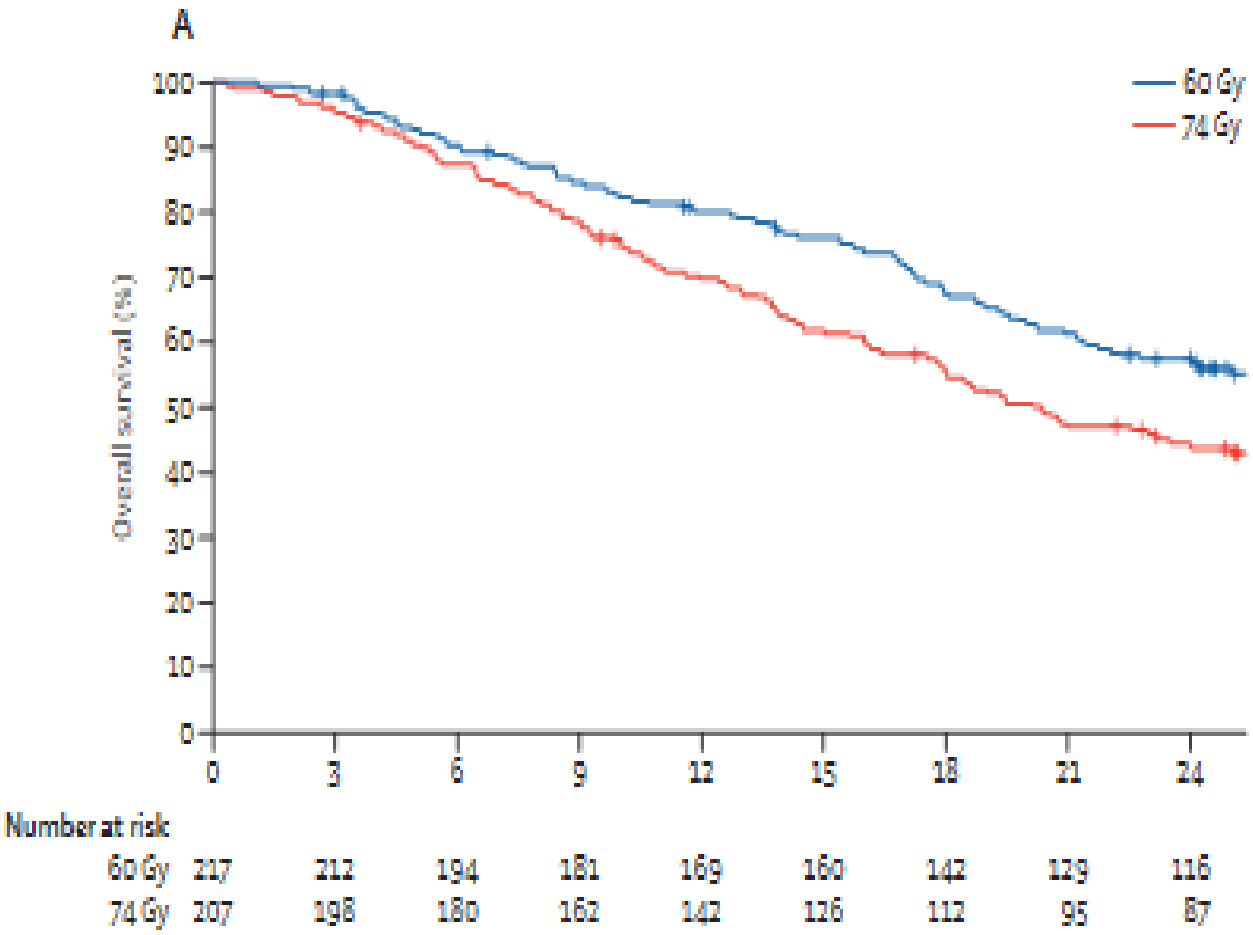
ASCO 2015: #7506
Badanie PROCLAIM – Senan S. i wsp.

- **Wyniki**
  - Nie stwierdzono różnicy czasu przeżycia dla pemetreksedu + cisplatyny w porównaniu ze schematem etopozyd + cisplatyna (HR 0.98 [95%CI 0.79, 1.20]; p=0.831)



Senan i wsp. J Clin Oncol 2015; 33 (suppl): abstr 7506

Wyniki badania RTOG 0617



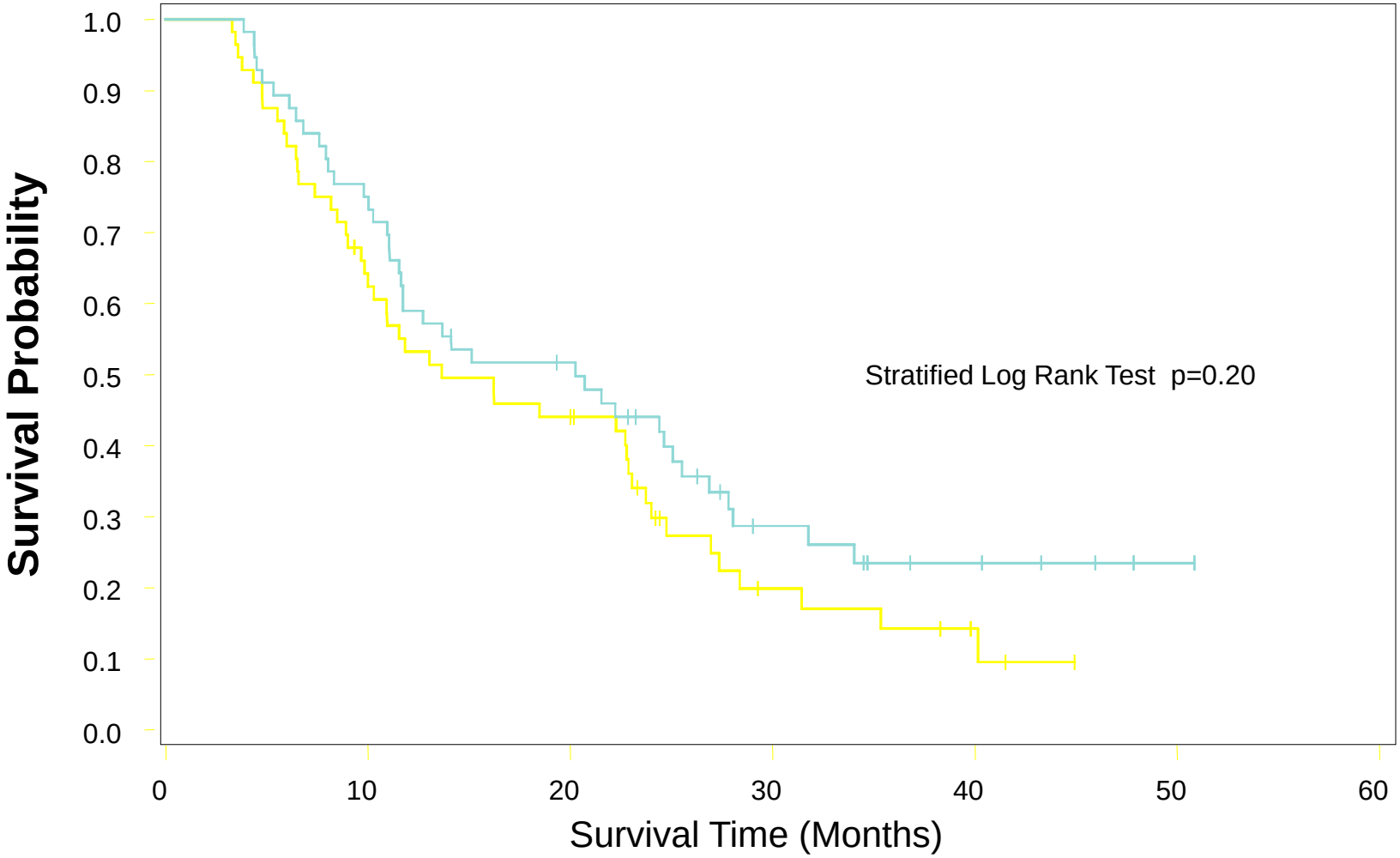
Bradley J. et al.,
Lancet Oncol 2015; 16:187-199

Cytostatyki stosowane w jednoczasowej radiocheioterapii NDRP

- Cisplatina – etopozyd
- Cisplatina – winorelbina
- Cisplatina – pemetreksed (badanie PROCLAIM)
- Carboplatina – paklitaksel (US)
- Cisplatina 6mg/m2 dziennie (NKI, Holandia)

Indywidualizacja RT celem poprawy kontroli miejscowej

Chemioterapia indukcyjna i radioterapia hyperfrakcjonowana: Badanie ECOG HART (N=112)



Induction chemotherapy followed by accelerated hyperfractionation: CHARTWEL experience

Radiotherapy and Oncology 100 (2011) 76–85

Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

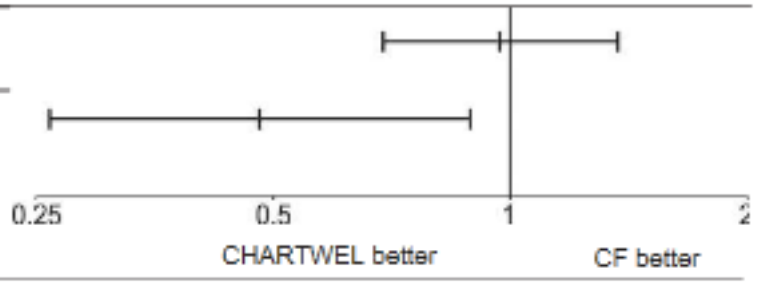
journal homepage: www.thegreenjournal.com

Phase III randomised trial

Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC)

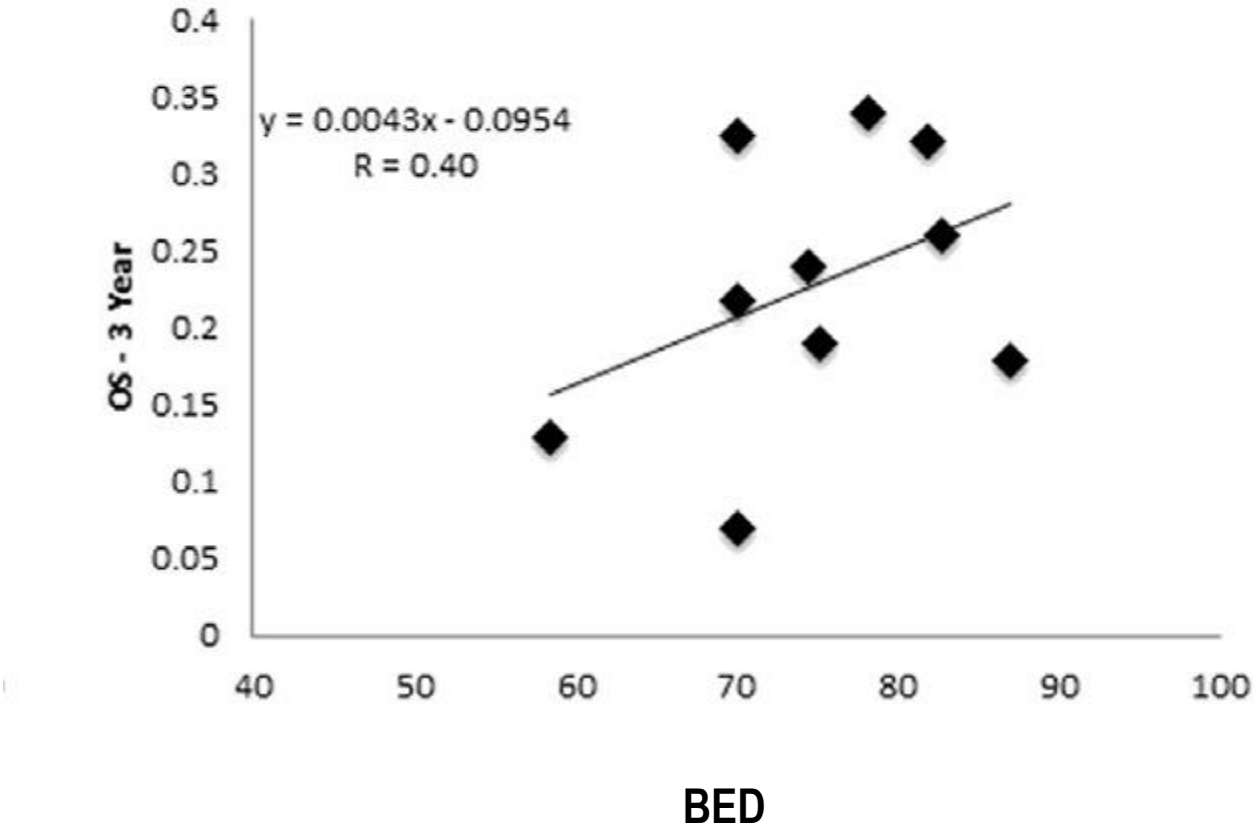
M. Baumann [a,*], T. Herrmann [a], R. Koch [b], W. Matthiessen [c], S. Appold [a], B. Wahlers [d], L. Kepka [e], G. Marschke [f], D. Feltl [g], R. Fietkau [h], V. Budach [i], J. Dunst [j], R. Dziadziuszko [k], M. Krause [a], D. Zips [a],

Ctx	CF	CHARTWEL	HR	p-value
No	103/150	96/150	0.97 (0.69; 1.37)	0.86
yes	38/53	36/53	0.48 (0.26; 0.89)	0.019



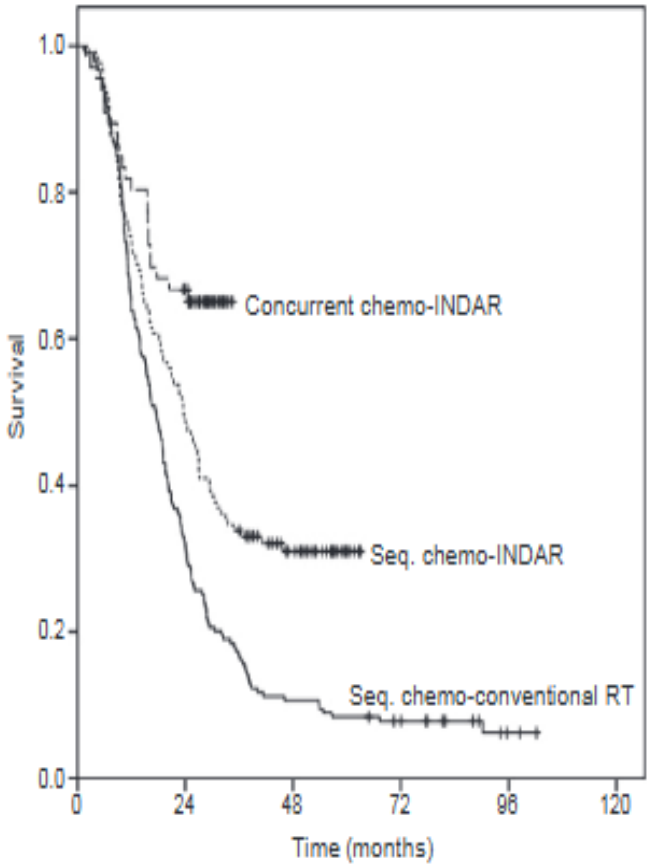
Baumann M et al., Radiother Oncol 2011

Zbiorcza analiza badań klinicznych oceniajacych skuteczność hypofrakcjonowanej radiochemioterapii



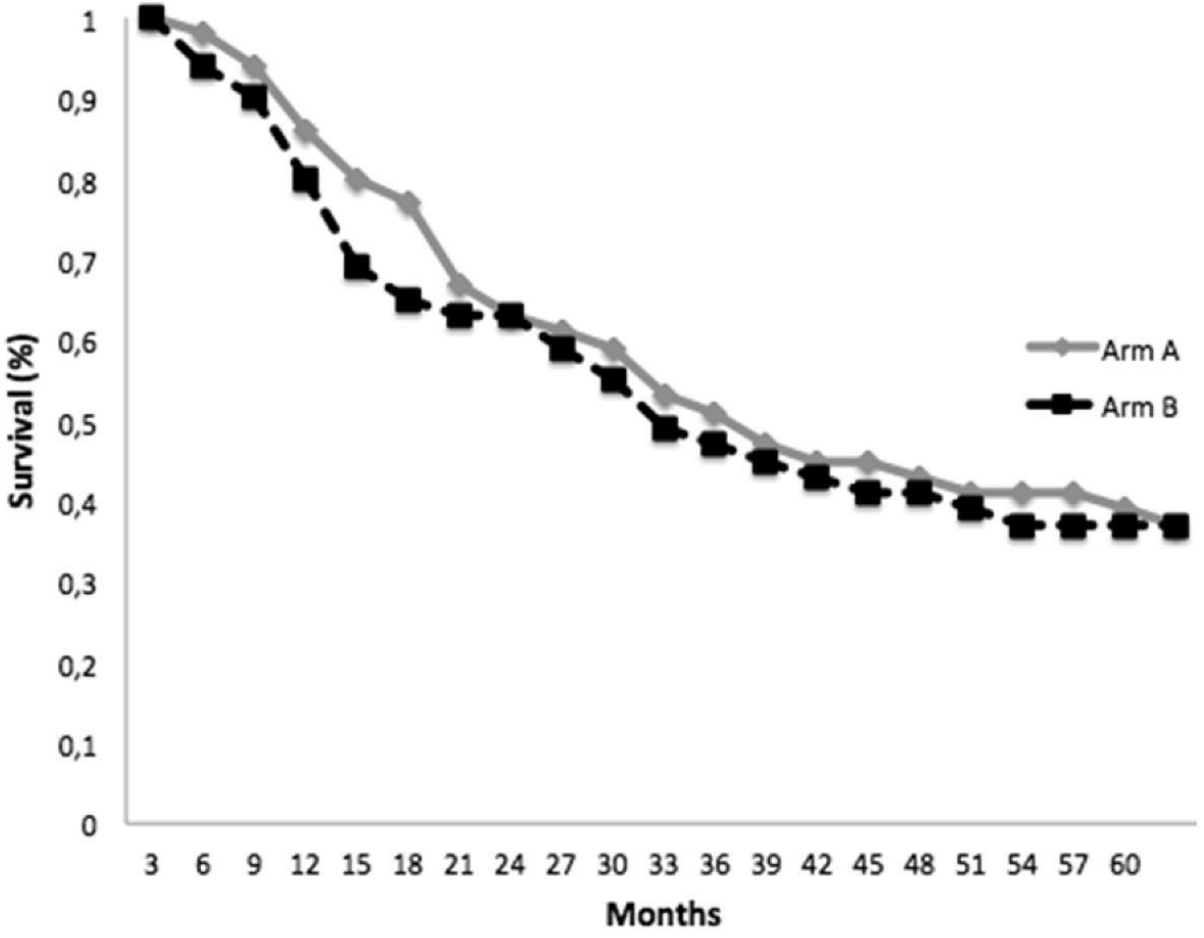
Kaster T et al., Clin Lung Cancer 2015

Sekwencyjna vs. jednoczasowa indywidualizowana izotoksyczna przyspieszona radioterapia (INDAR) i chemioterapia



De Ruysscher D. et al., Radiother Oncol 2012

Hypofrakcjonowana radiochemioterapia radykalna (66Gy/24fx + 6mg cisplatyny/m2/d +/- cetuximab): Badanie RADITUX



Arm A	51	50	48	44	41	39	34	32	31	30	27	26	24	23	23	22	21	21	21	20
Arm B	51	48	46	41	35	33	32	32	30	28	25	24	23	22	21	21	20	19	19	19

Walraven I et al., Radiother Oncol 2016

Chemioterapia i hypofrakcjonowana radioterapia: PET Boost trial (ongoing)

Concurrent chemo-radiotherapy

66Gy/24 fx +
CISPLATIN DAILY

. T2-4N0-3M0
. Primary tumor diameter 4 cm or more
. MaxSUV>5
. Eligible for radical treatment

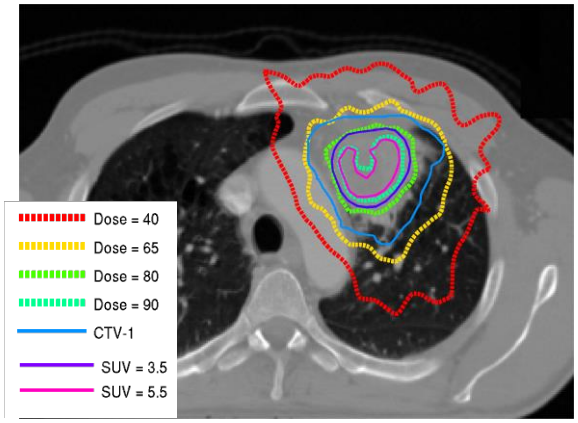
→ Register → Dose calculation

→ Dose escalation not possible → Chemo-radiotherapy to tolerance

→ Dose escalation possible → RANDOMIZE

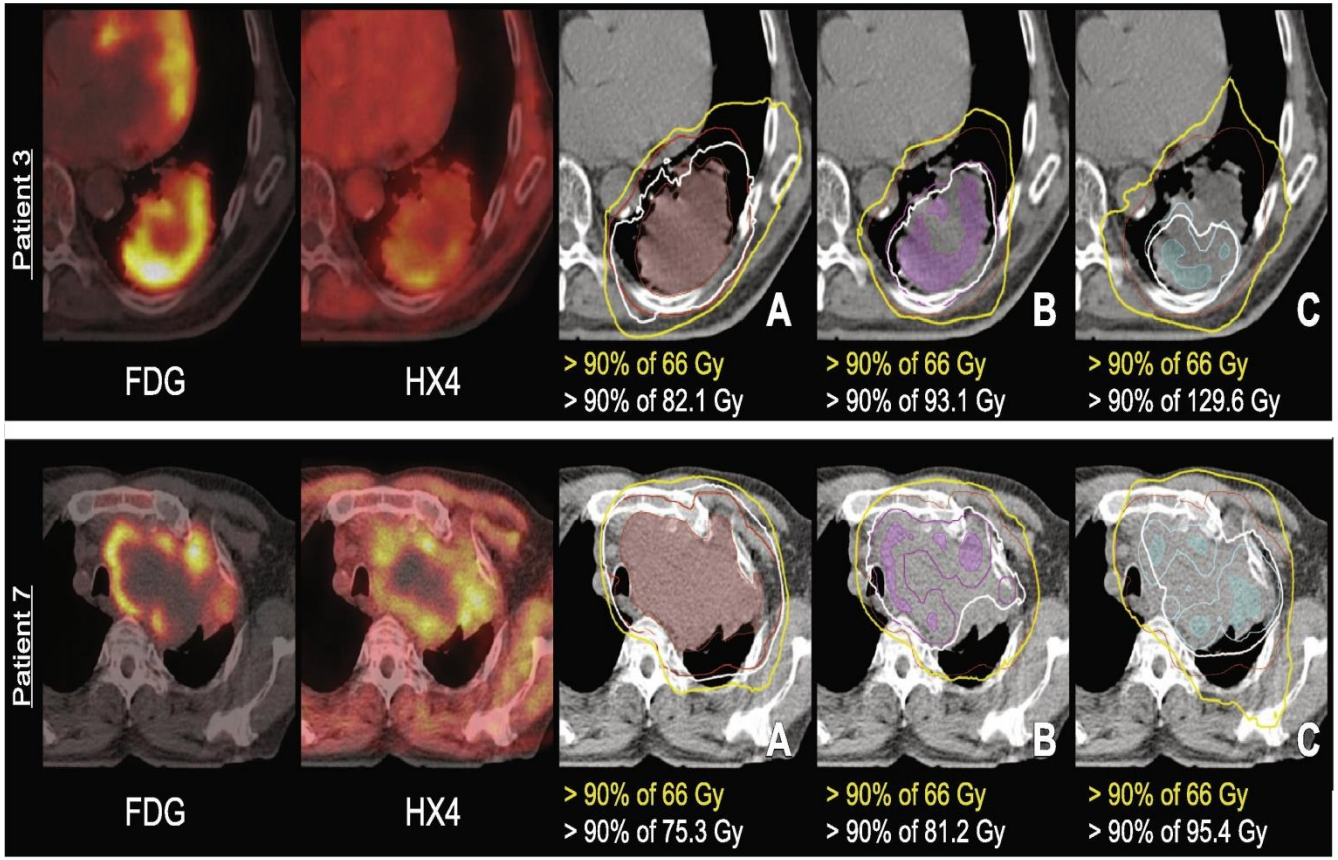
RANDOMIZE → Homogeneous boost

RANDOMIZE → Inhomogeneous boost



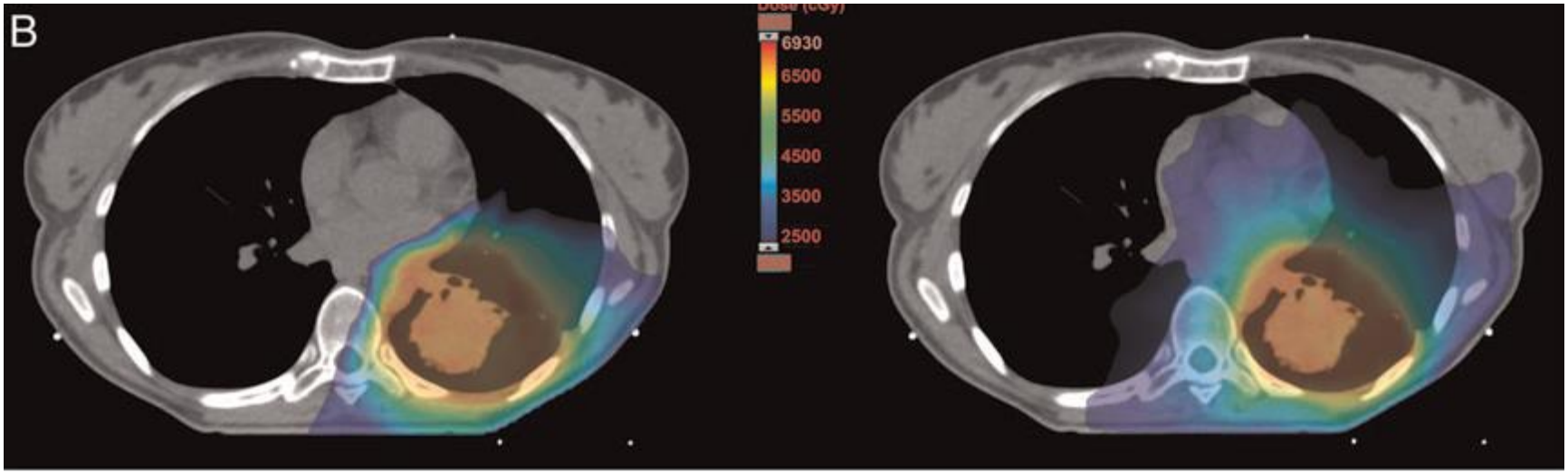
Pis: De Ruysscher D, Belderbos J

Homogenous vs. FDG-PET vs. HX4-PET boost - modeling study



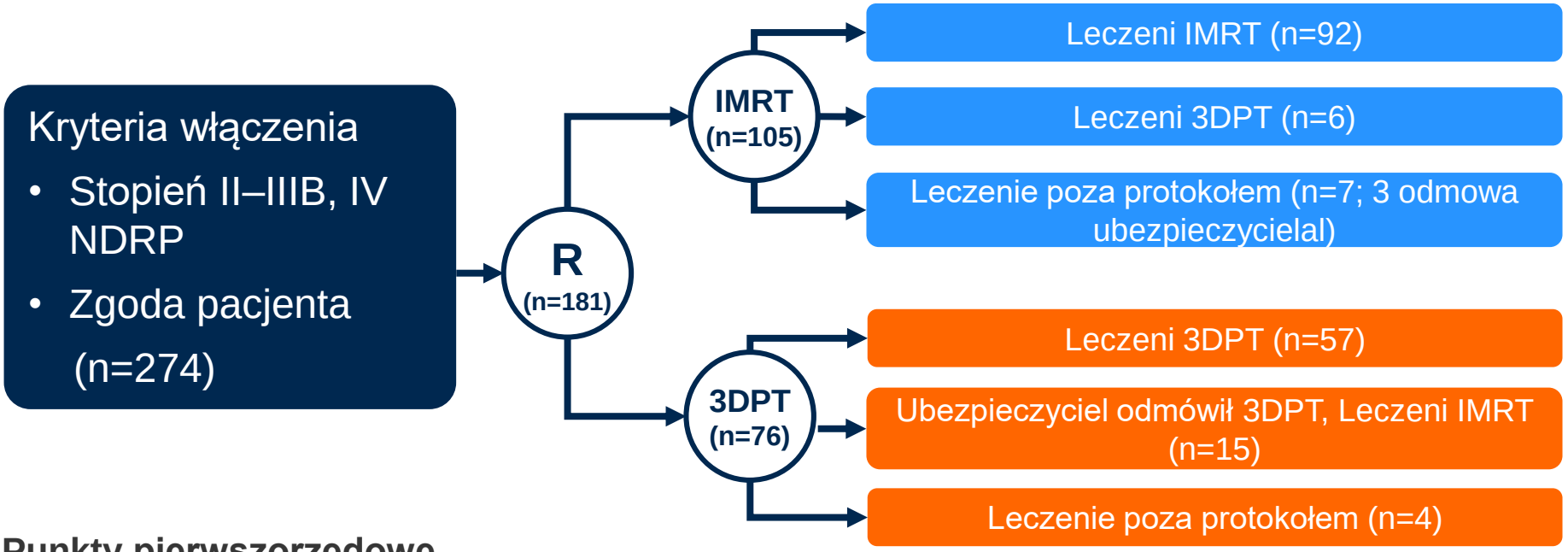
Even AJG et al.,
Radiother Oncol 2015

Radioterapia protonowa



8500: Randomizowane badanie porównujące skuteczność radioterapii fotonowej IMRT vs radioterapii protonowej w miejscowo zaawansowanym NDRP – Liao Z i wsp.

- **Cel**
  - zbadanie czasu do niepowodzenia leczenia w randomizowanym badaniu porównującym radioterapię fotonową IMRT vs. 3D radioterapię protonową (3DPT), z równoczesną chemioterapią w miejscowo zaawansowanym NDRP



Punkty pierwszorzędowe

- Niepowodzenie protokołu: popromienne zapalenie płuc i/lub wznowa miejscowa

Liao et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 8500

8500: Randomizowane badanie porównujące skuteczność radioterapii fotonowej IMRT vs radioterapii protonowej w miejscowo zaawansowanym NDRP – Liao Z i wsp.

- **Wyniki**

Popromienne zapalenie płuc (RP grade ≥3)		
	IMRT 6.5%	3DPT 10.5%
Nawrót miejscowy po 12 miesiącach		
	IMRT = 3DPT 10.7%	

  - Średnia dawka dla serca była istotnie niższa w 3DPT vs. IMRT ($p<0.01$), nie było różnic w zakresie średnich dawek dla przełyku i płuc
  - Nie było znaczących różnic w średnim czasie do popromiennego zapalenia płuc
  - Czas przeżycia porównywalny w obu grupach: mediana IMRT = 29.3 m-cy, mediana 3DPT 26.1 m-cy; p=0.27

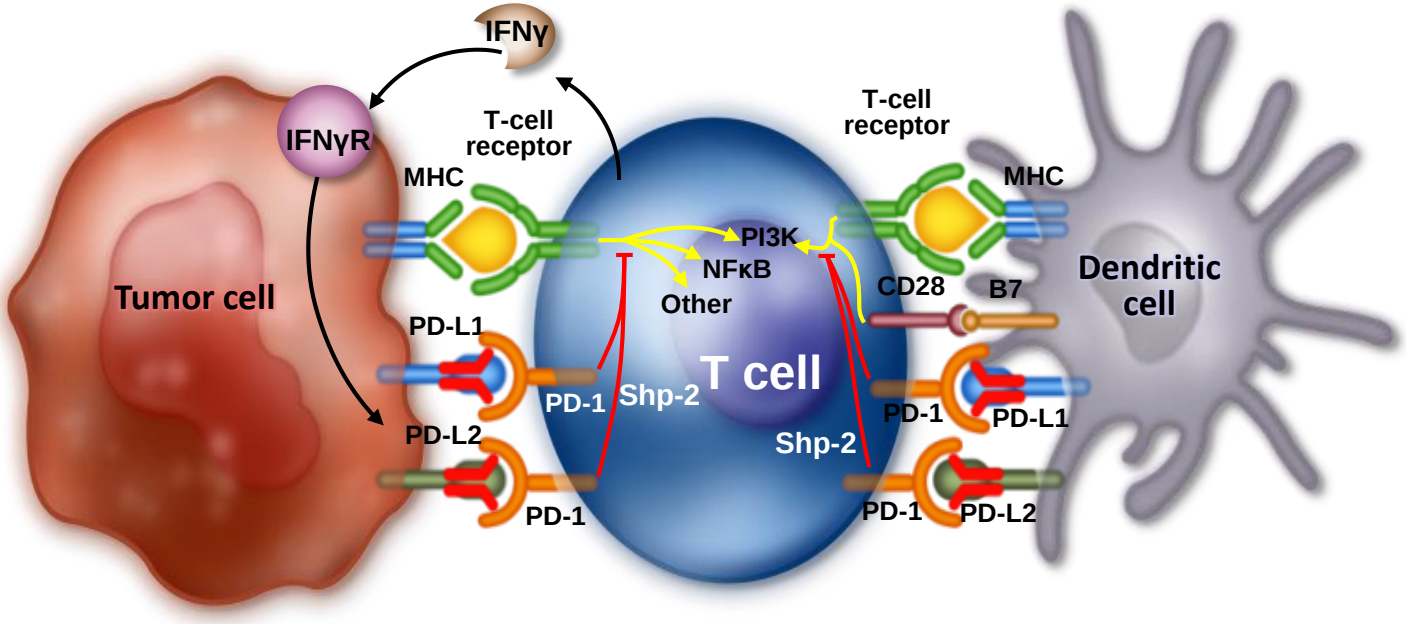
Liao et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 8500

Radiochemioterapia: wyzwania

- Optymalizacja równoczasowej chemioterapii
- Skojarzenie z przyspieszoną radioterapią hyper- lub hypofrakcjonowaną
- Znaczenie profilowania molekularnego oraz kojarzenia z terapiami celowanymi i modulatorami odpowiedzi immunologicznej

Mechanizm działania inhibitorów PD-1/PD-L1

- Hamowanie interakcji pomiędzy receptorem PD1 (limfocyty T) a receptorem PD-L1 (komórki prezentujące antygen i komórki nowotworowe) prowadzi do wzmożenia odpowiednio fazy aktywacji i fazy efektorowej odpowiedzi immunologicznej



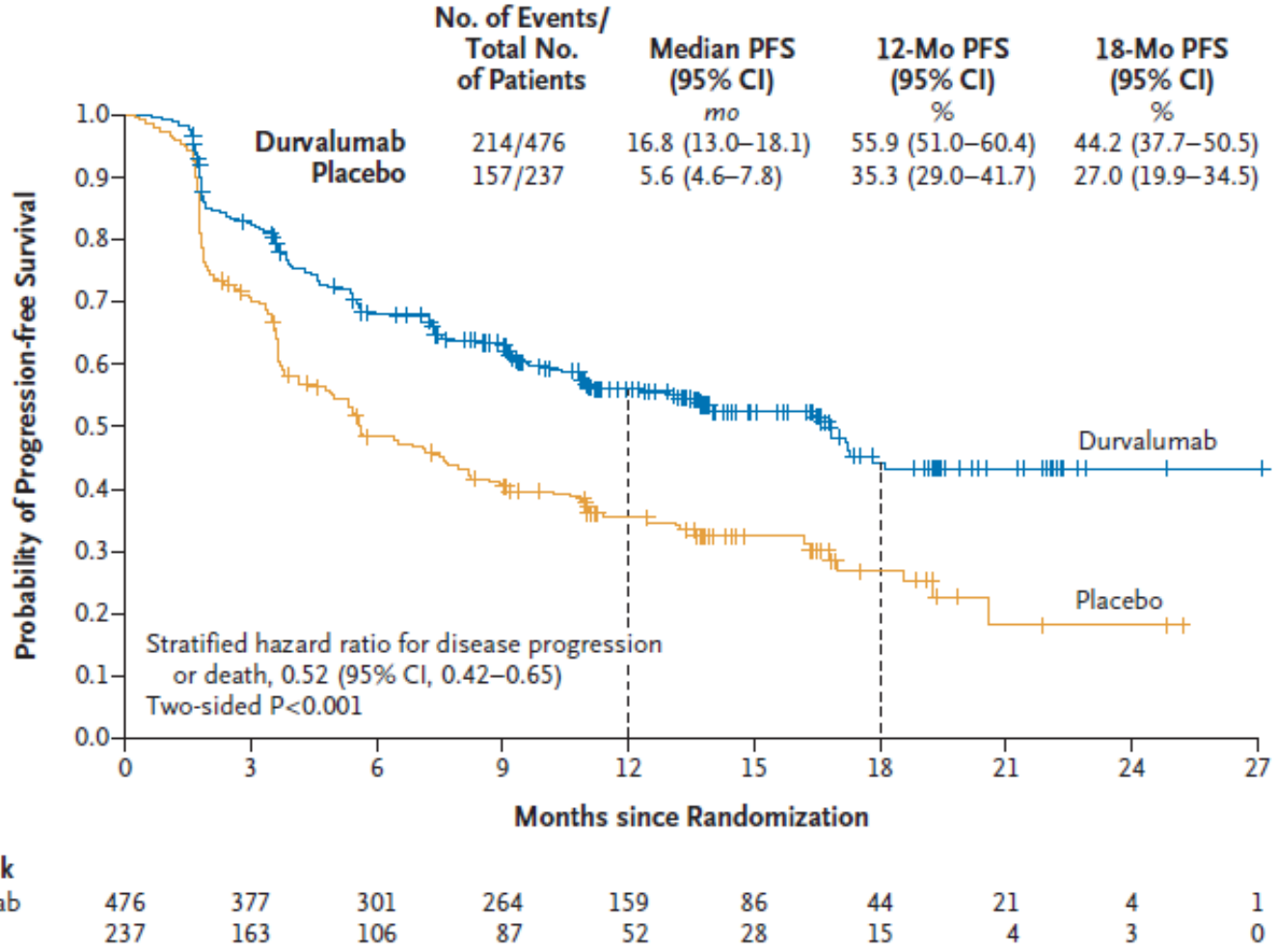
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer

S.J. Antonia, A. Villegas, D. Daniel, D. Vicente, S. Murakami, R. Hui, T. Yokoi, A. Chiappori, K.H. Lee, M. de Wit, B.C. Cho, M. Bourhaba, X. Quantin, T. Tokito, T. Mekhail, D. Planchard, Y.-C. Kim, C.S. Karapetis, S. Hiret, G. Ostoros, K. Kubota, J.E. Gray, L. Paz-Ares, J. de Castro Carpeño, C. Wadsworth, G. Melillo, H. Jiang, Y. Huang, P.A. Dennis, and M. Özgüroğlu, for the PACIFIC Investigators*

Durwalumab w leczeniu podtrzymującym po radiochemioterapii

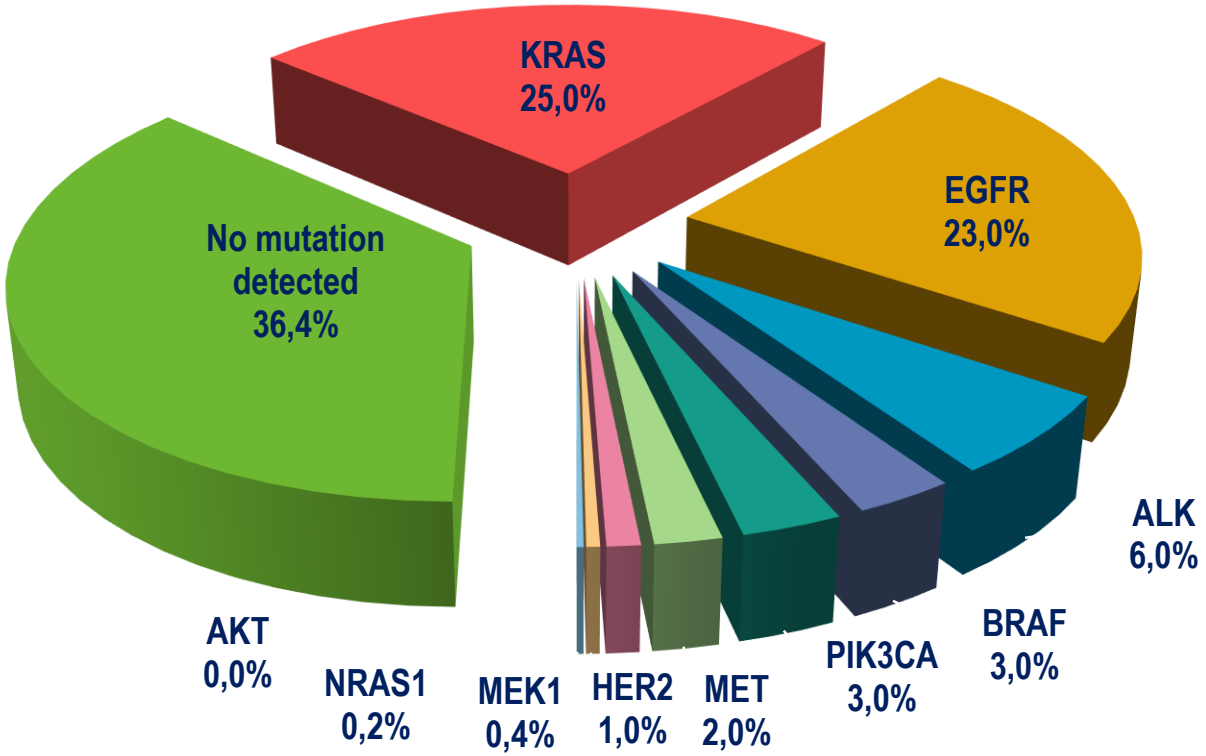


Antonia S. i wsp., NEJM 2017

Leczenie ukierunkowane molekularnie

Wiodące zaburzenia molekularne w raku gruczołowym płuca

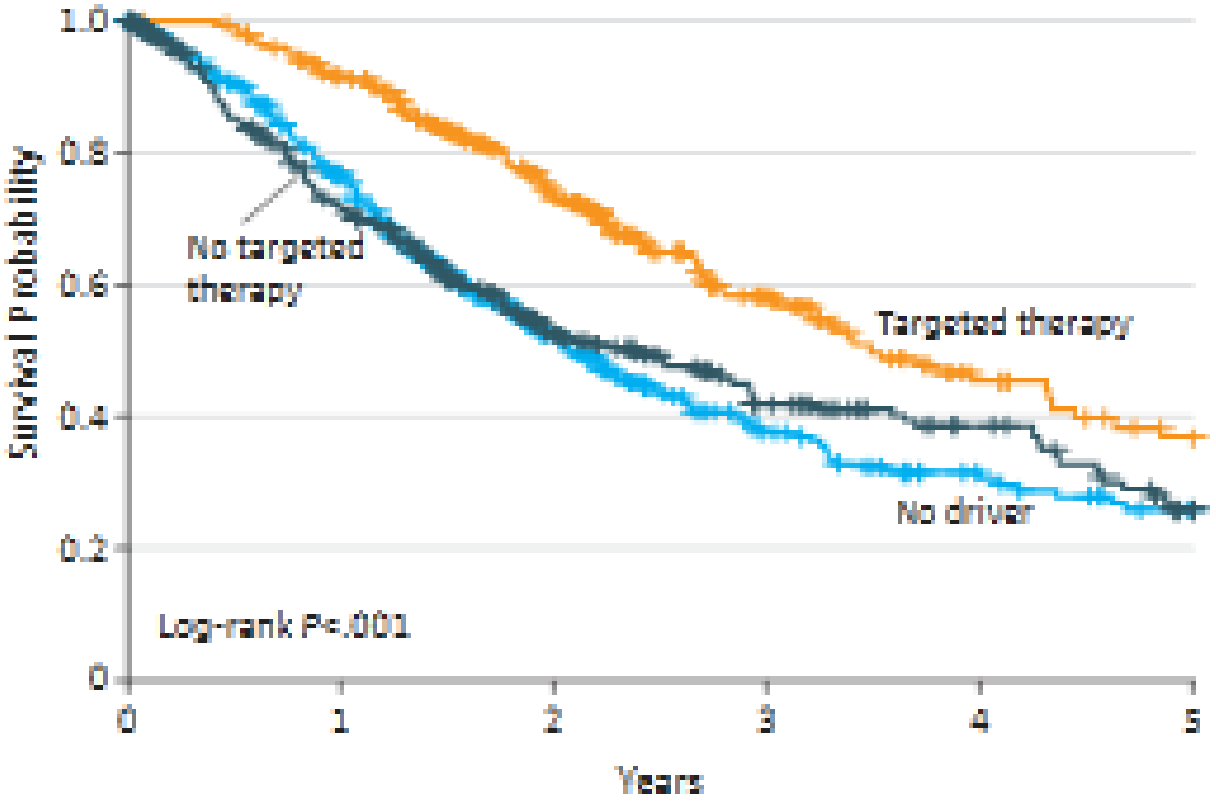
(Lung Cancer Mutation Consortium)



Mutacje stwierdzono w 60% (252/422) raków gruczołowych płuca

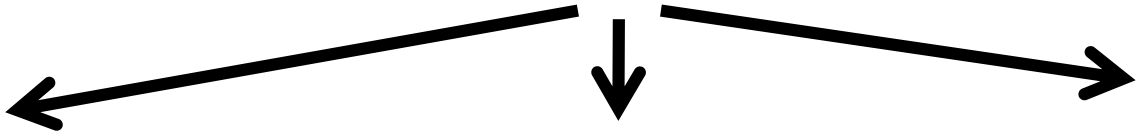
Kris MG i wsp. JAMA 2014

Znaczenie kliniczne wiodących zaburzeń molekularnych w gruczołowym raku płuca



Kris M. et al., JAMA 2014

Typy wiodących zaburzeń molekularnych



Mutacje:

- EGFR
- HER2
- KRAS
- BRAF
- PIK3CA (?)
- MEK1
- MET

Rearanżacje:

- ALK
- ROS1
- RET
- TRKA, B, C
- MYB-NFIB
- CRTC1-MAML2

Amplifikacje:

- MET
- EGFR (?)
- FGFR1 (?)

Badania kliniczne EGFR TKI vs. chemioterapia

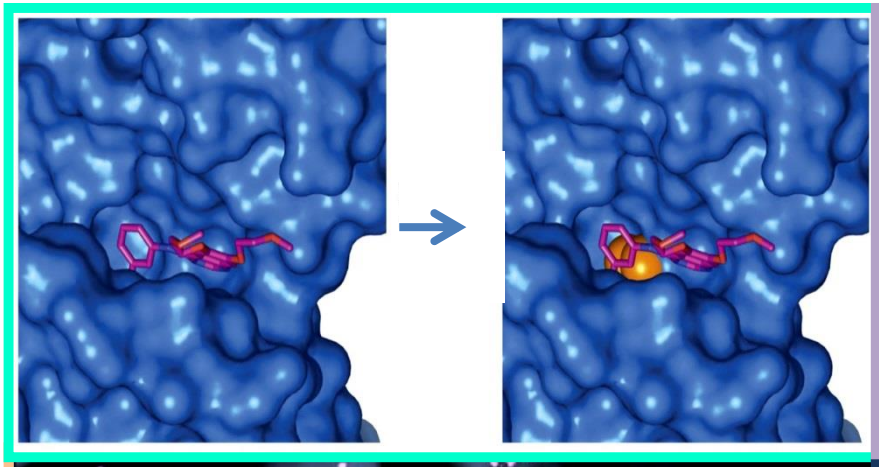
w 1. linii leczenia u chorych EGFR M+

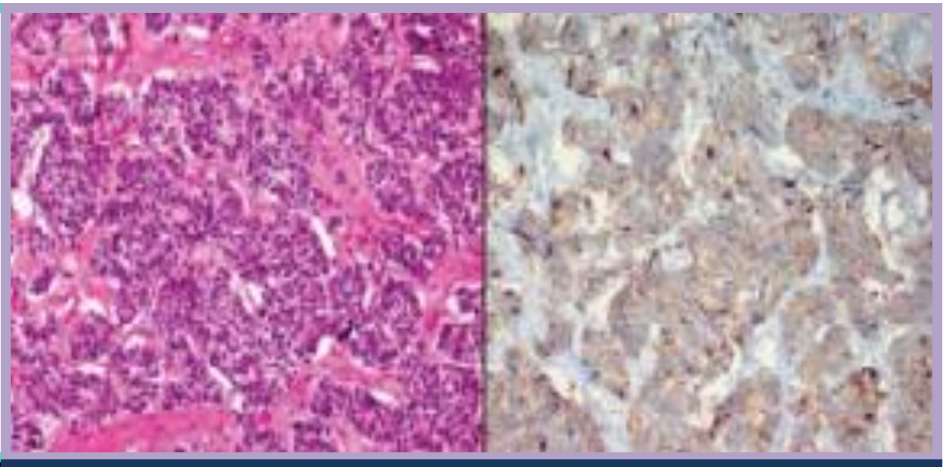
	EGFR TKI	Chemioterapia	N	*EGFR* M+	Odsetek odpowiedzi (%)	PFS (miesiące)
IPASS[1,2]	Gefitynib	Carboplatin/ paclitaxel	1217	261	71 vs 47 p=0.0001	9.5 vs 6.3 HR 0.48 (0.36–0.64)
First-SIGNAL[3]	Gefitynib	Gemcitabine/ cisplatin	309	42	85 vs 38 p=0.002	8.0 vs 6.3 HR 0.54 (0.27–1.10)
NEJ002[4]	Gefitynib	Carboplatin/ paclitaxel	224	224	74 vs 31 p<0.001	10.8 vs 5.4 HR 0.30 (0.22–0.41)
WJTOG-3405[5]	Gefitynib	Cisplatin/ docetaxel	172	172	62 vs 32 p<0.0001	9.2 vs 6.3 HR 0.5 (0.34–0.71)
OPTIMAL[6]	Erlotynib	Gemcitabine/ carboplatin	154	154	83 vs 36 p<0.0001	13.1 vs 4.6 HR 0.16 (0.10–0.26)
EURTAC[7]	Erlotynib	Chemotherapy	173	173	58 vs 15	9.7 vs 5.2 HR 0.37 (0.25–0.54)
LUX-LUNG 3[8]	Afatynib	Pemetrexed/ cisplatin	345	345	56 vs 23 p<0.0001	11.1 vs 6.9 HR 0.58 (0.43–0.78)

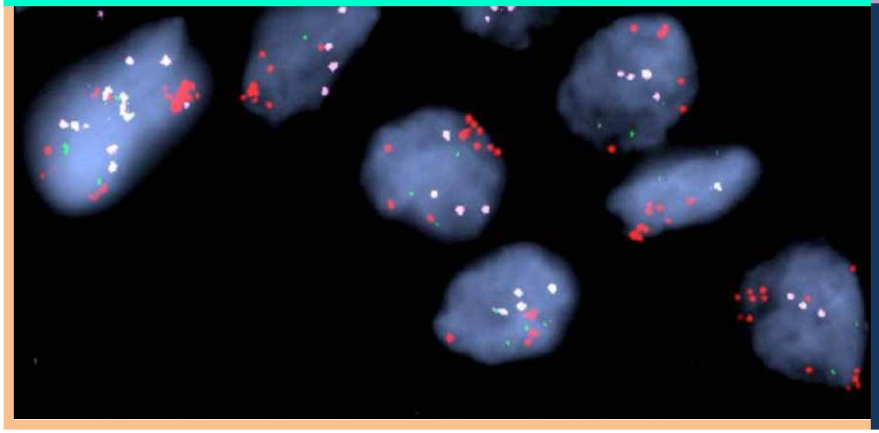
NR = not reported

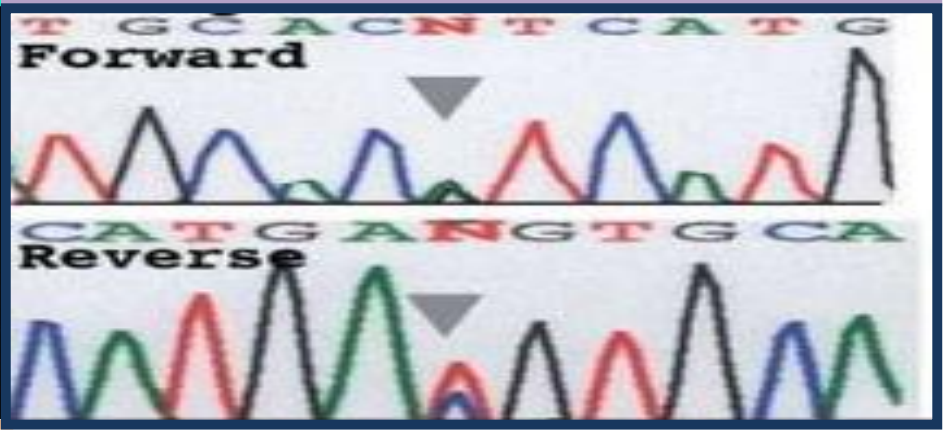
1. Mok T et al., N Engl J Med 2009;361(10):947–957; 2. Fukuoka M et al., J Clin Oncol 2011; 29(21):2866–2874; 3. Han J-Y et al., J Clin Oncol 2012; 30 (10):1122–128; 4. Maemondo M et al., N Engl J Med 2010;362(25):2380–2388; 5. Mitsudomi T et al., Lancet Oncol 2010;11(2):121–128; 6. Zhou C et al., Lancet Oncol 2011;12(8):735–742; 7. Rosell R et al., Lancet Oncol 2012;13(3):239–246; 8. Yang JC et al., J Clin Oncol 2012;30 (Suppl. 16):LBA 7500

Mechanizmy nabytej odporności na inhibitory KT EGFR









PIK3CA

Kobayashi S et al., N Engl J Med 2005;352(8):786-92; Engelman JA et al., Science 2007;316(5827):1039-1043,

Sequist LV et al., Sci Transl Med 2011;3(75):75ra26

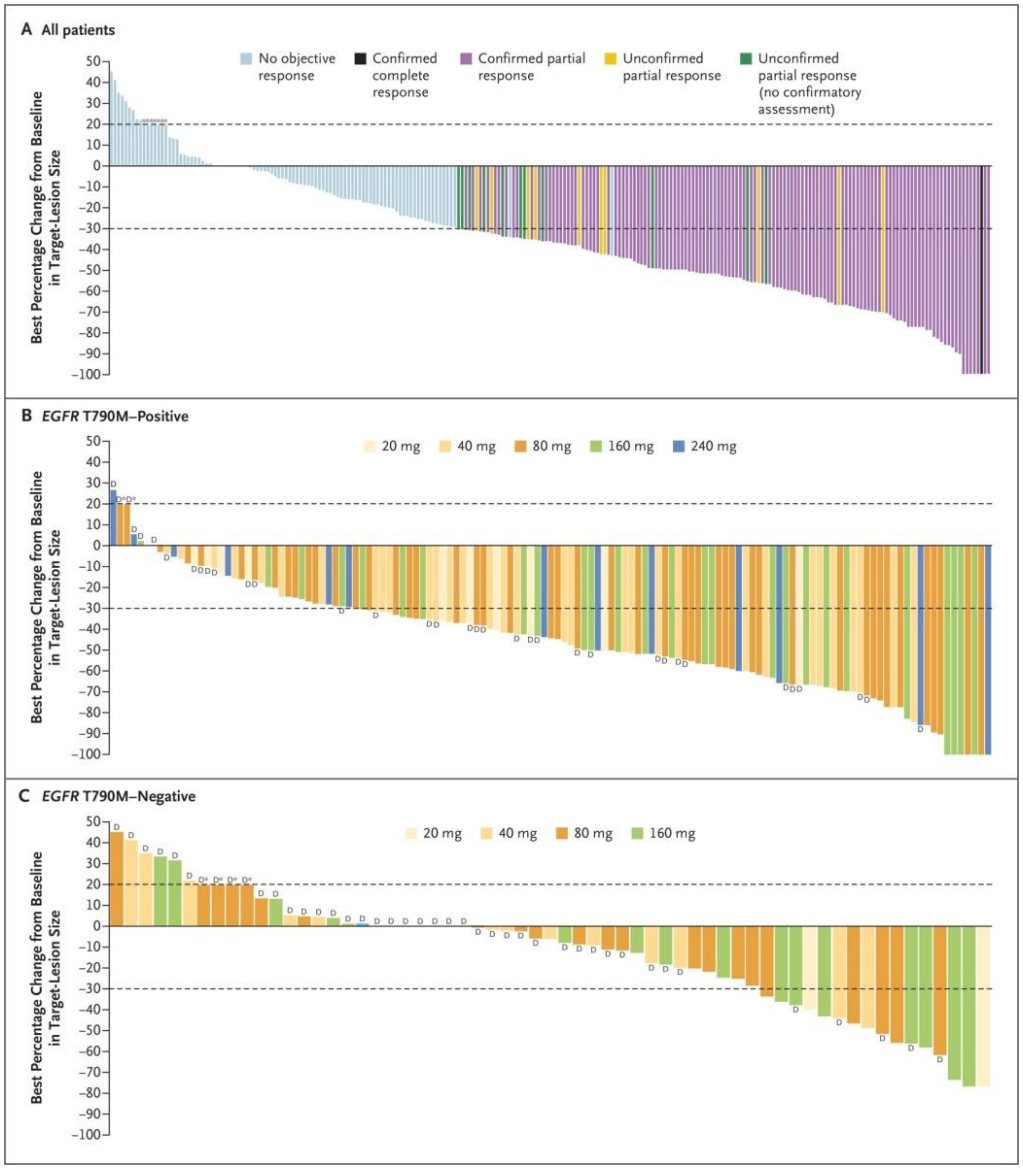
Original Article

AZD9291 in EGFR Inhibitor–Resistant Non–Small-Cell Lung Cancer

Pasi A. Jänne, M.D., Ph.D., James Chih-Hsin Yang, M.D., Ph.D., Dong-Wan Kim, M.D., Ph.D., David Planchard, M.D., Ph.D., Yuichiro Ohe, M.D., Suresh S. Ramalingam, M.D., Myung-Ju Ahn, M.D., Ph.D., Sang-We Kim, M.D., Ph.D., Wu-Chou Su, M.D., Leora Horn, M.D., Daniel Haggstrom, M.D., Enriqueta Felip, M.D., Ph.D., Joo-Hang Kim, M.D., Ph.D., Paul Frewer, M.Sc., Mireille Cantarini, M.D., Kathryn H. Brown, Ph.D., Paul A. Dickinson, Ph.D., Serban Ghiorghiu, M.D., and Malcolm Ranson, M.B., Ch.B., Ph.D.

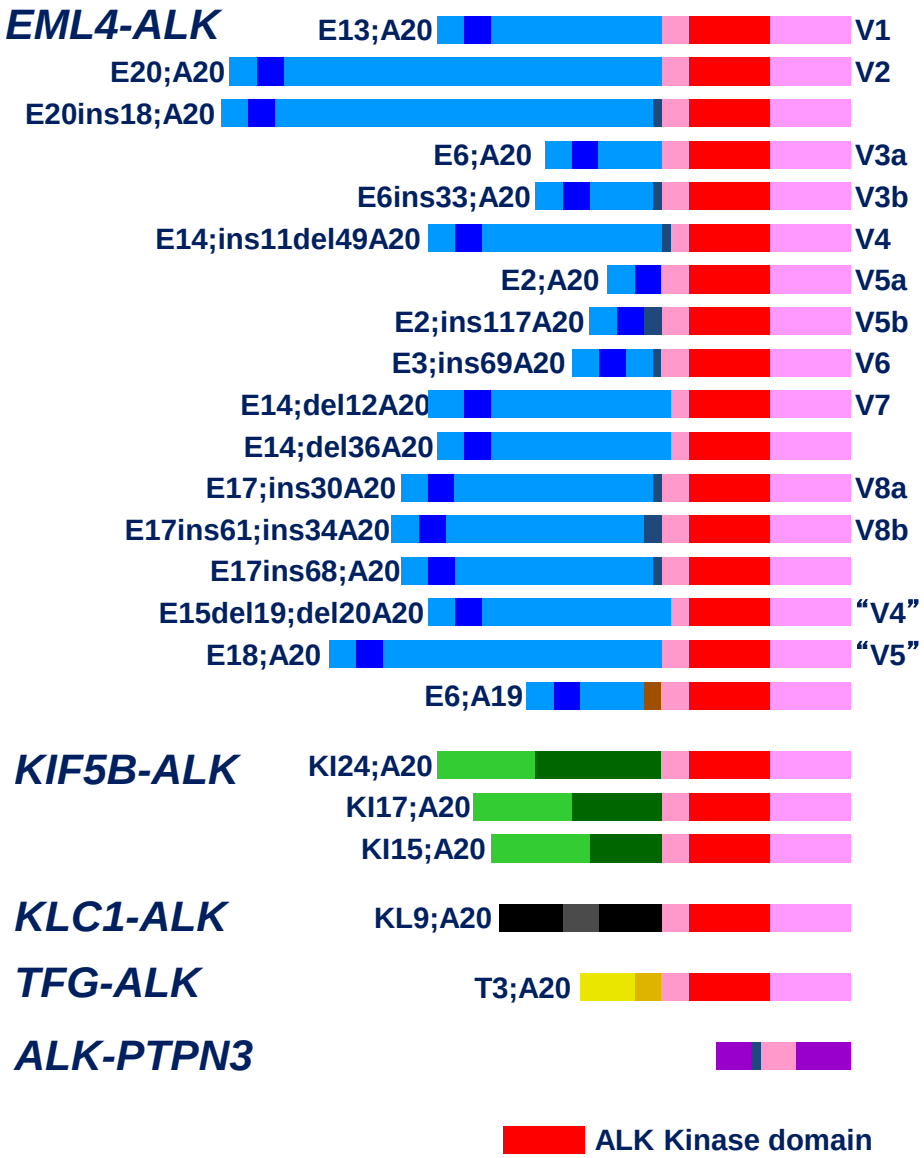
N Engl J Med
Volume 372(18):1689-1699
April 30, 2015

Odpowiedź na leczenie ozymertynibem

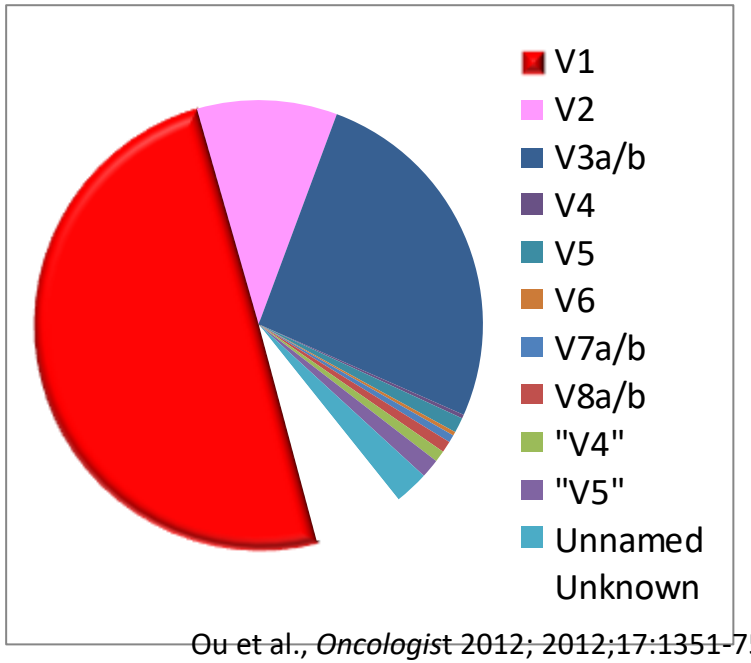


Janne P. i wsp., NEJM 2015

Rearanżacje genu *ALK*

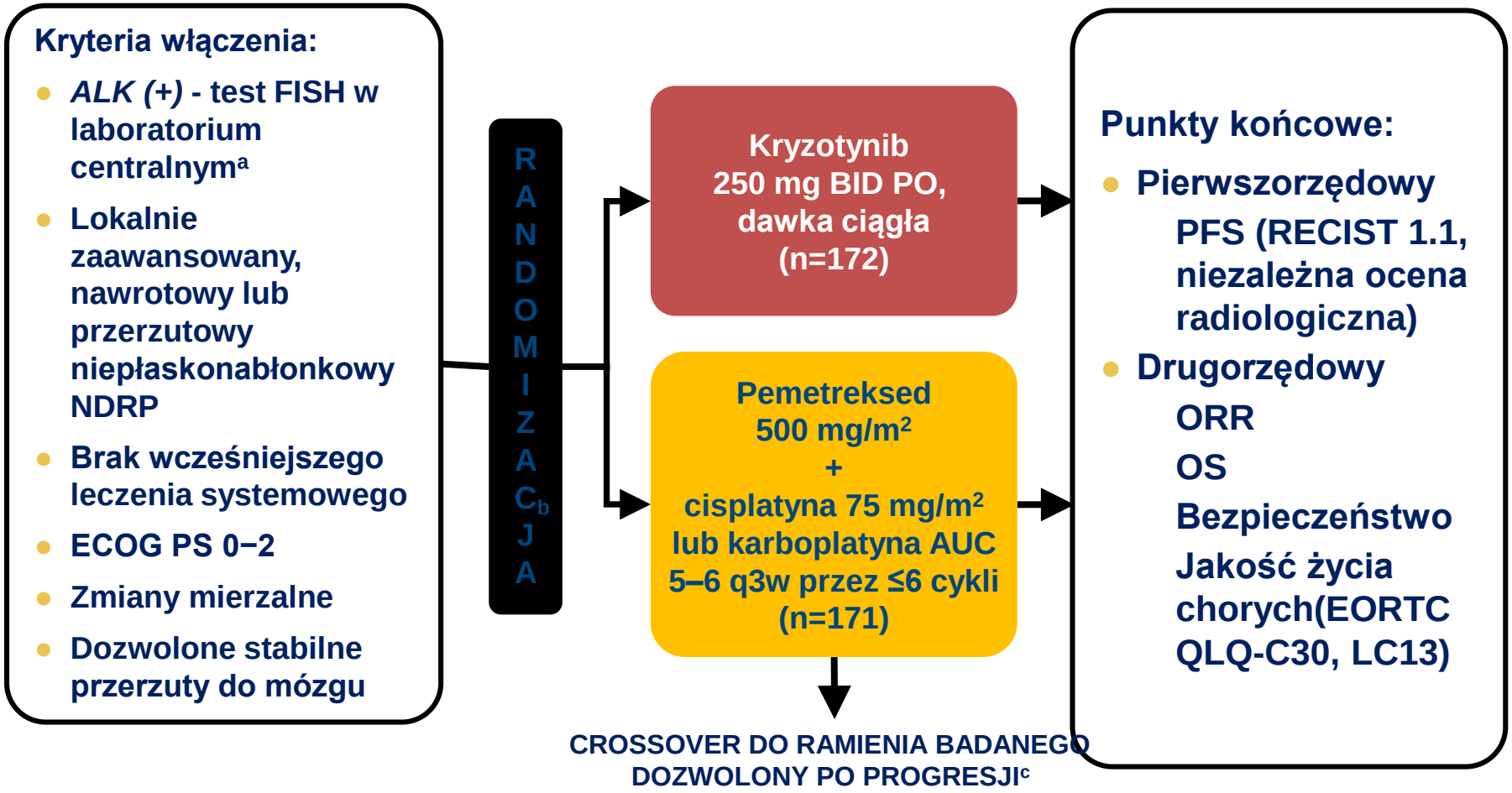


- Zidentyfikowano wiele transkryptów fuzyjnych
- Zachowanie kinazy tyrozynowej ALK jest warunkiem transformującej aktywności nieprawidłowego genu fuzyjnego
- Zahamowanie białka ALK prowadzi do znaczącej korzyści klinicznej u chorych z obecnością rearanżacji w guzie



Ou et al., *Oncologist* 2012; 2012;17:1351-75

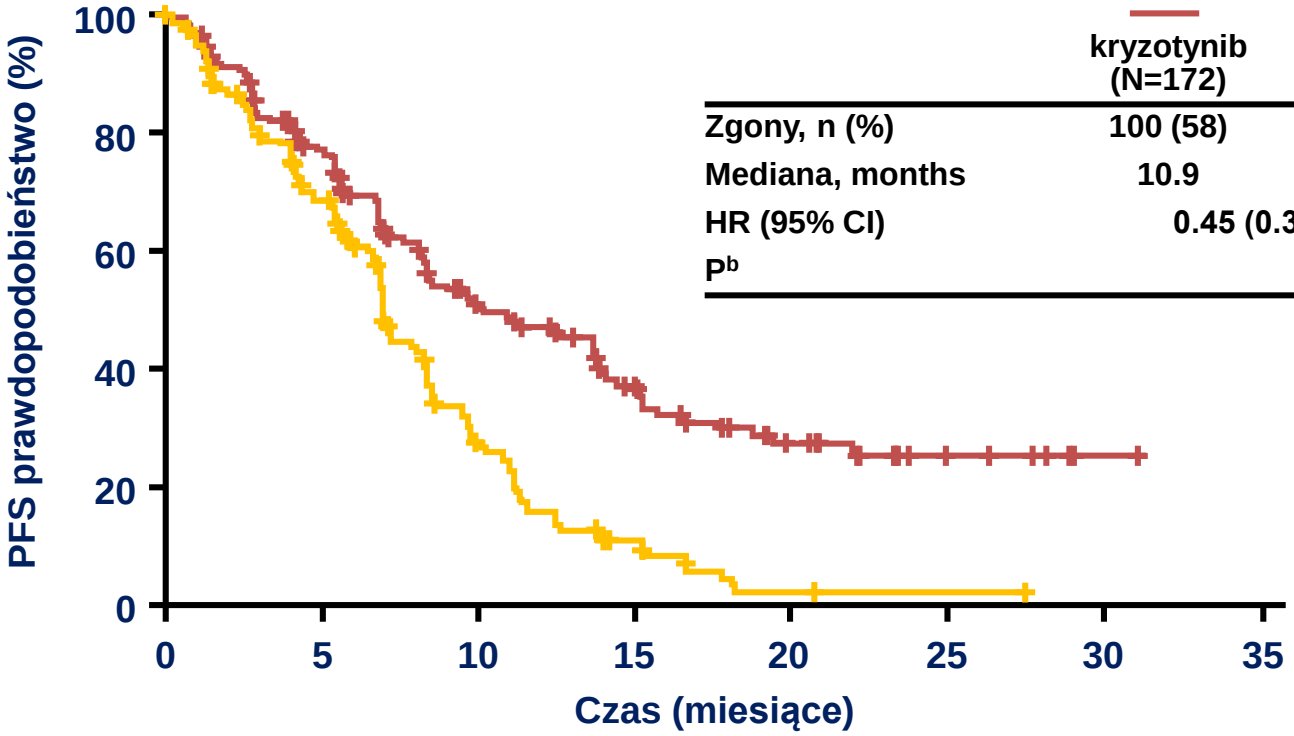
PROFILE 1014: Plan badania



[a]oznaczenie*ALK* - standardowy test *ALK* -FISH
[b]Czynniki stratyfikujące: ECOG PS (0/1 vs. 2), rasa azjatycka vs. nie-azjatycka , przerzuty do mózgu(obecne vs. brak)
[c] niezależna ocena radiologiczna

PROFILE 1014: NCT01154140

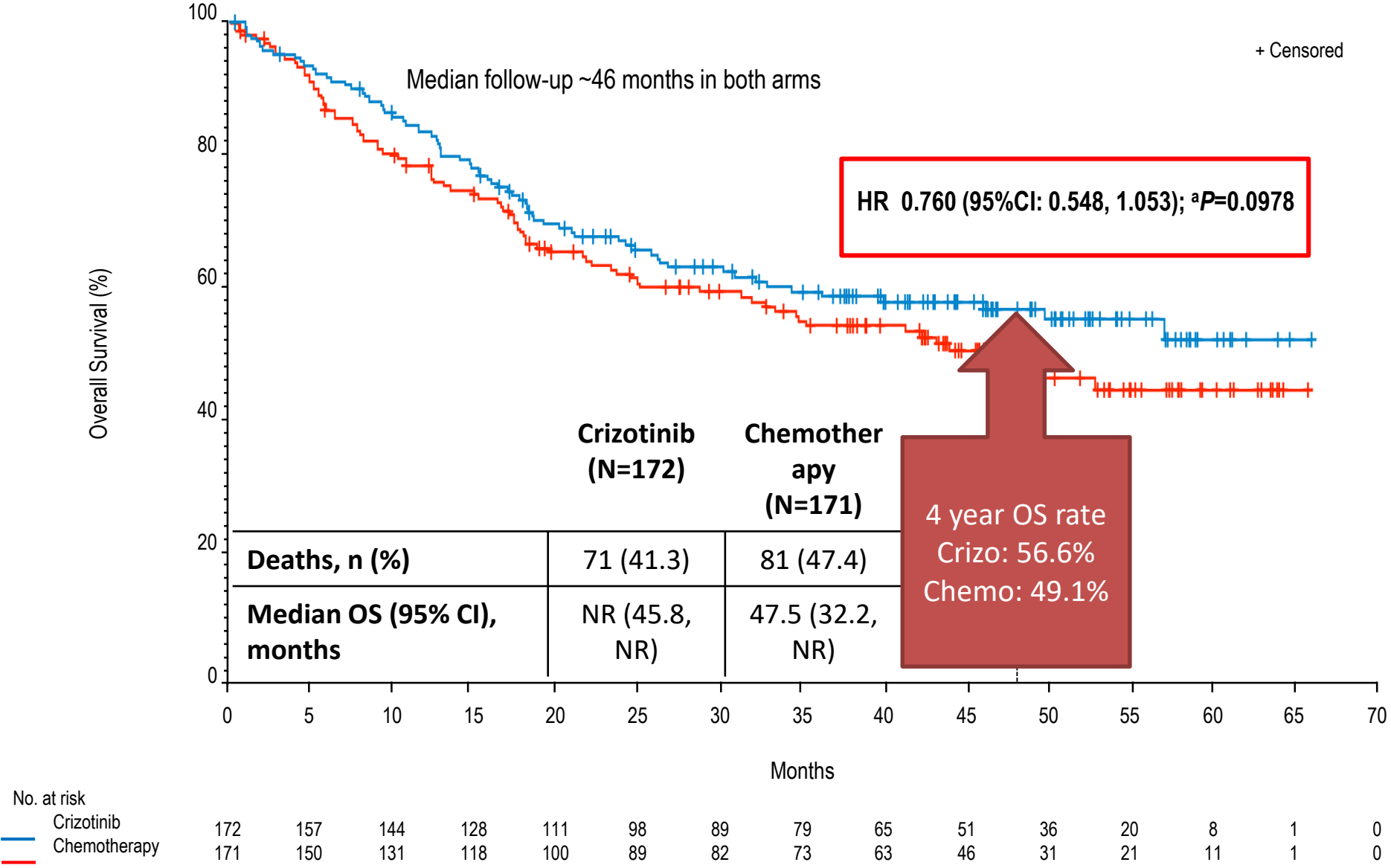
Wyniki badania PROFILE 1014



	kryzotynib (N=172)	chemioterapia (N=172)
Zgony, n (%)	100 (58)	137 (80)
Mediana, months	10.9	7.0
HR (95% CI)	0.45 (0.35−0.60)	
P[b]		

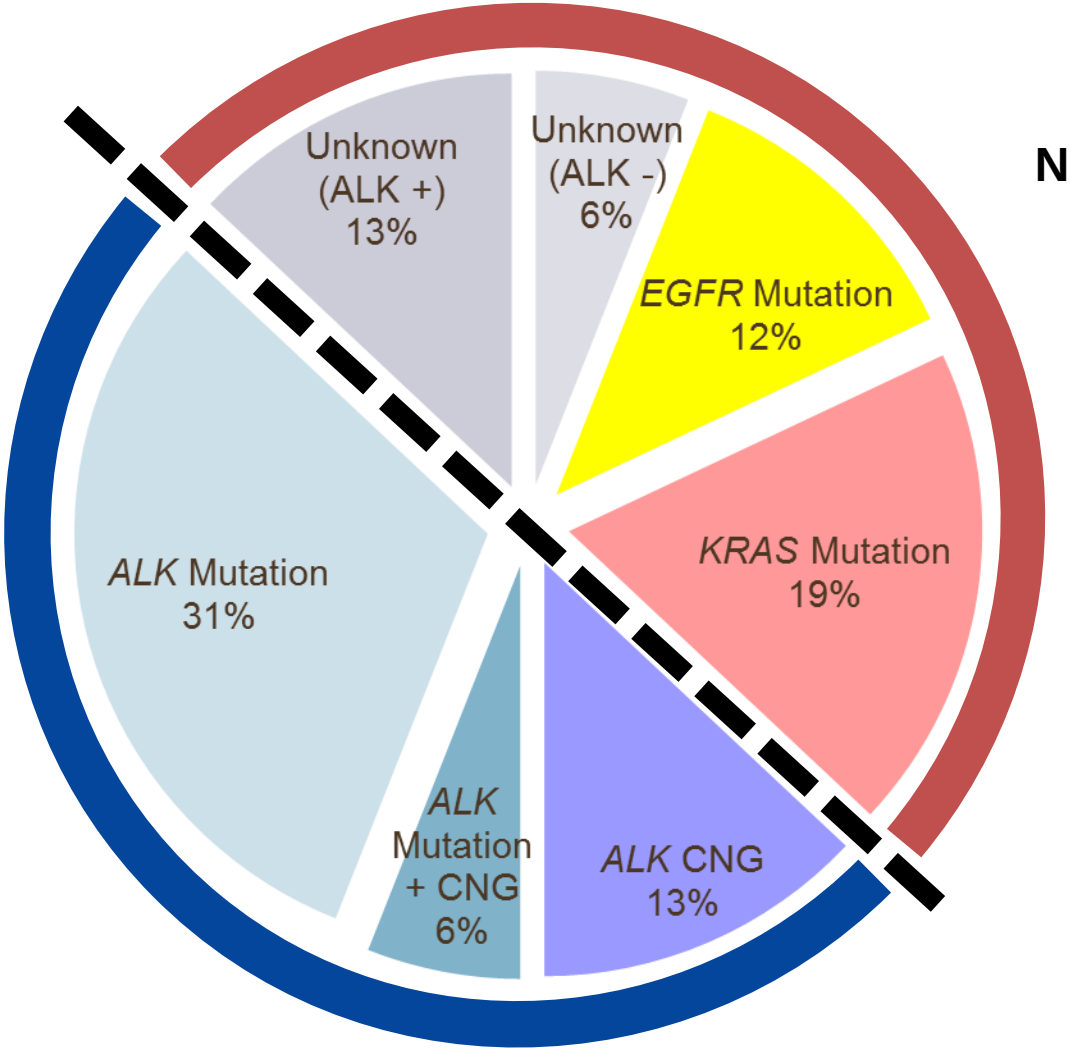
Solomon BJ i wsp. NEJM 2015

PROFILE 1014: Czas przeżycia (analiza ITT)



[a]2-sided p-value from the log-rank test stratified by ECOG PS, race, brain metastases.

Mechanizmy oporności na kryzotynib



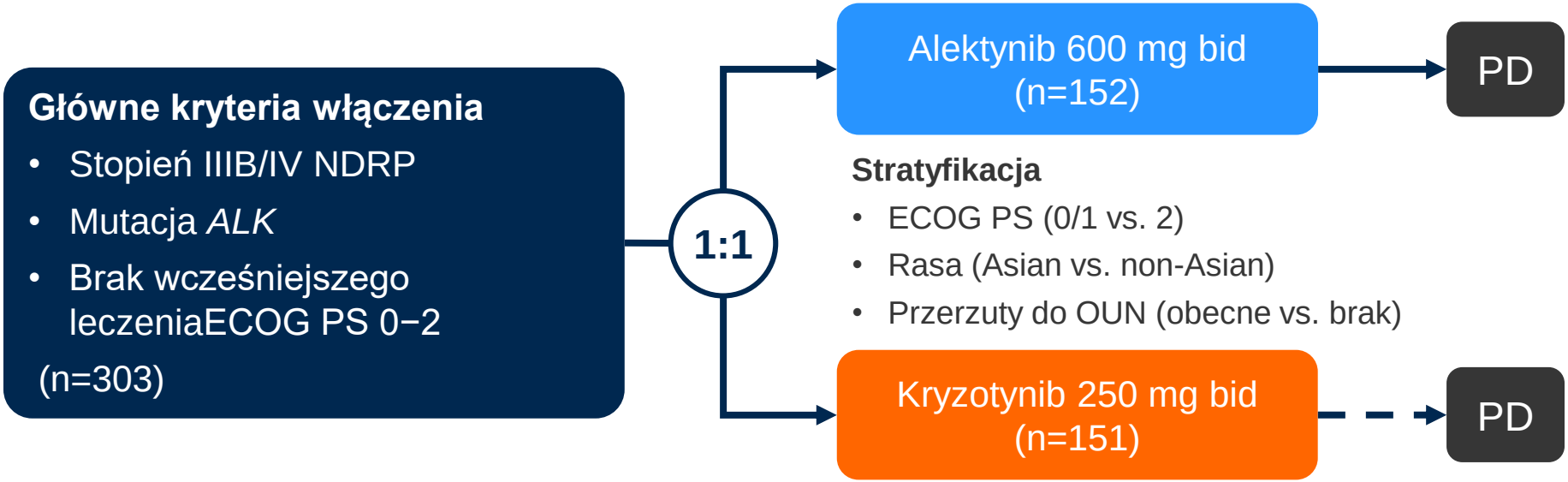
ALK NIEZALEŻNE

ALK ZALEŻNE

Doebele et al. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 7504)

ALEX: Alektynib versus kryzotynib w 1. linii leczenia zawansowanego *ALK*+ NDRP: wstępne wyniki badania fazy III ALEX – Shaw AT i wsp.

- **Cel badania**
  - Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitora ALK alektynibu u pacjentów z zaawansowanym *ALK*+ NDRP



Pierwszorzędowy punkt końcowy

- PFS

Drugorzędowe punkty końcowe

- PFS według IRC, TTP, ORR, DoR, OS, bezpieczeństwo, PROs

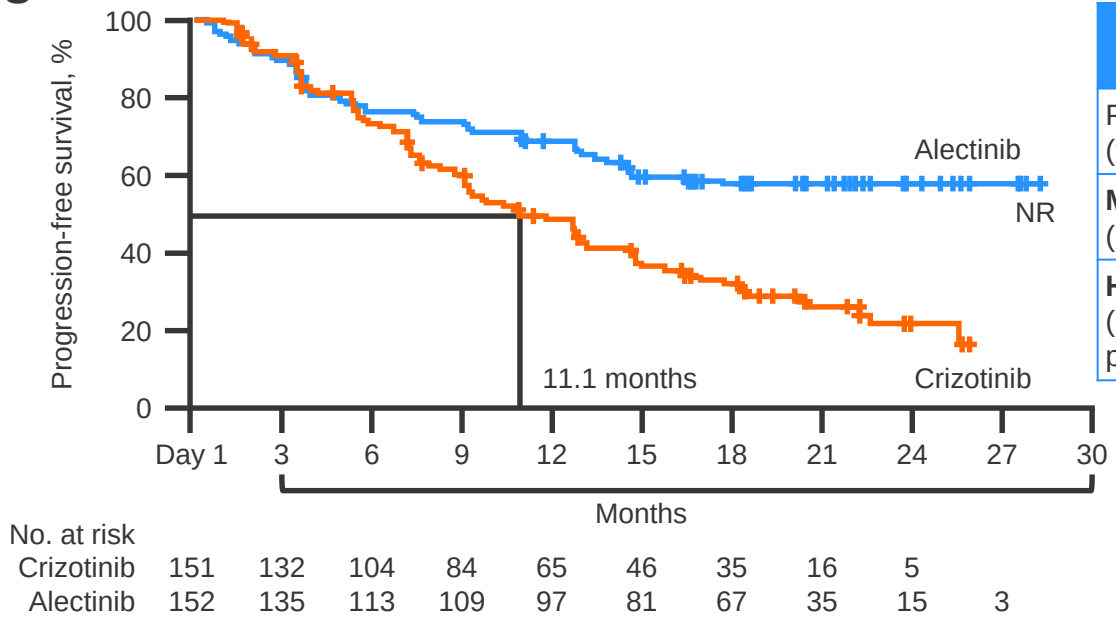
All patients underwent restaging chest/abdominal CT scans and brain imaging every 8 weeks

Shaw AT et al. J Clin Oncol 2017;35(suppl):Abstr LBA9008

ALEX: Alektynib versus kryzotynib w 1. linii leczenia zawansowanego *ALK*+ NDRP: wstępne wyniki badania fazy III ALEX – Shaw AT i wsp.

- **Wyniki**
  - Większość pacjentów to osoby niepalące z histologią adenocarcinoma i ECOG PS 0/1; grupy badane zbalansowane ze względu na płeć i rasę
  - Mediana follow-up 18,6 mcy (95%CI 0,5 - 29,0) w ramieniu z alektynibem i 17,6 mcy (95%CI 0,3 – 27,0) w ramieniu z kryzotynibem
  - PFS znacząco dłuższy dla alektynibu (HR 0,47; p<0,0001)

PFS

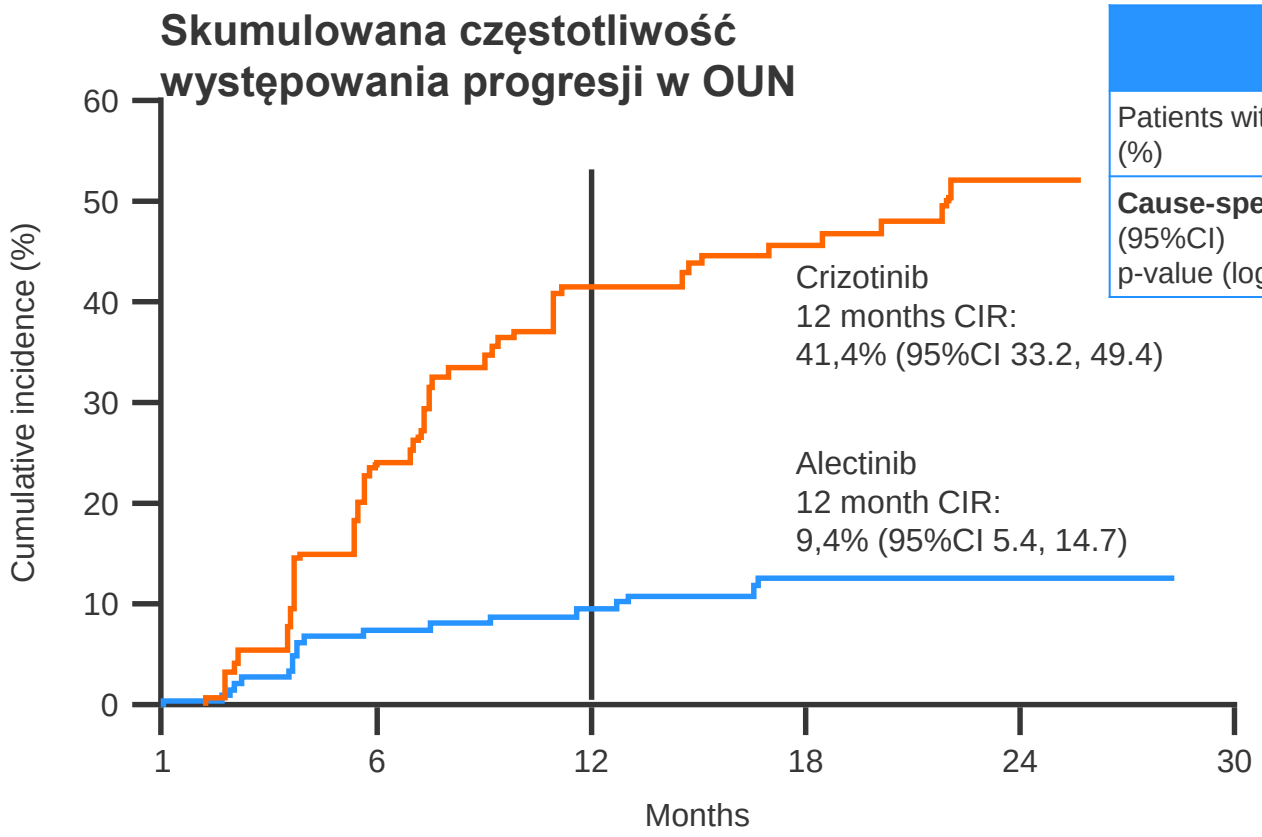


	Crizotinib (n=151)	Alectinib (n=152)
Patients with events, n (%)	102 (68)	62 (41)
Median PFS, months (95%CI)	**11.1** (9.1, 13.1)	**NR** (17.7, NR)
HR (95%CI) p-value (log-rank test)	**0.47** (0.34, 0.65) p<0.0001	

Shaw AT et al. J Clin Oncol 2017;35(suppl):Abstr LBA9008

ALEX: Alektynib versus kryzotynib w 1 linii leczenia zawansowanego *ALK*+ NDRP: wstępne wyniki badania fazy III ALEX – Shaw AT i wsp.

- **Wyniki (cd.)**
  - Alektynib znacząco wydłużył czas do wystąpienia progresji w OUN w porównaniu do kryzotynibu



	Crizotinib (n=151)	Alectinib (n=152)
Patients with events, n (%)	68 (45)	18 (12)
Cause-specific HR (95%CI) p-value (log-rank test)	**0,16** (0,10, 0,28) p<0,0001	

CIR, cumulative incidence rate

Shaw AT et al. J Clin Oncol 2017;35(suppl):Abstr LBA9008

ALEX: Alektynib versus kryzotynib w 1. linii leczenia zawansowanego *ALK*+ NDRP: wstępne wyniki badania fazy III ALEX – Shaw AT i wsp.

- **Wyniki (cd.)**
  - Lepsza tolerancja alektynibu – mniej zdarzeń dotyczących przewodu pokarmowego oraz obrzęków obwodowych; rzadsze zdarzenia niepożądane wymagające redukcji dawki

	Crizotinib (n=151)	Alectinib (n=152)
Median treatment duration, months (range)	10,7 (0–27)	17,9 (0–29)
Total number of patients with any AEs, n (%)	146 (97)	147 (97)
Serious AEs, n (%)	44 (29)	43 (28)
Grade 3−5 AEs, n (%)	76 (50)	63 (41)
Fatal AEs, n (%)	7 (5)	5 (3)
AEs leading to treatment discontinuation, n (%)	19 (13)	17 (11)
AEs leading to dose reduction, n (%)	31 (21)	24 (16)
AEs leading to dose interruption, n (%)	38 (25)	29 (19)

- **Wnioski**
  - W porównaniu do kryzotynibu alektynib wykazał większą skuteczność, wydłużenie PFS oraz czasu do wystąpienia progresji w OUN a także dobra tolerancję jako leczenie 1. linii w *ALK*+ NDRP

Shaw AT et al. J Clin Oncol 2017;35(suppl):Abstr LBA9008

Leczenie ukierunkowane molekularnie - podsumowanie

- Znacząca poprawa wyników leczenia w wąskich grupach chorych o odmiennej biologii NDRP i przebiegu klinicznym
- Znacząca korzyść kliniczna z zastosowania inhibitorów KT białek EGFR i ALK w 1. linii leczenia
- Identyfikacja mechanizmów oporności i umiejętne projektowanie inhibitorów nowej generacji
- Niewielki postęp w raku płaskonabłonkowym