

NOVINKY V LÉČBĚ KARCINOMU PLIC

Současný stav a výhled na rok 2010

Jana Skříčková

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy
Lékařské fakulty Masarykovy university
a Fakultní nemocnice Brno

Onkologické diagnózy - předpokládaný vývoj

Počet nových onkologických onemocnění v registru ČR

- 1977: 37 000 nových onemocnění
- 1999: 59 500 nových onemocnění
- **2010: 70 000 očekávaný počet**

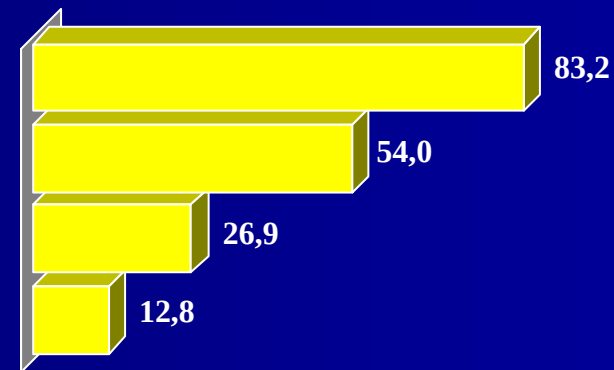
Zemřelí na zhoubné novotvary v ČR - 2002

ZN průdušnice, průdušky a plíce (C33, C34)

ZN tlustého střeva a konečníku (C18-C21)

ZN prostaty (C61)

ZN močového měchýře (C67)



Ženy

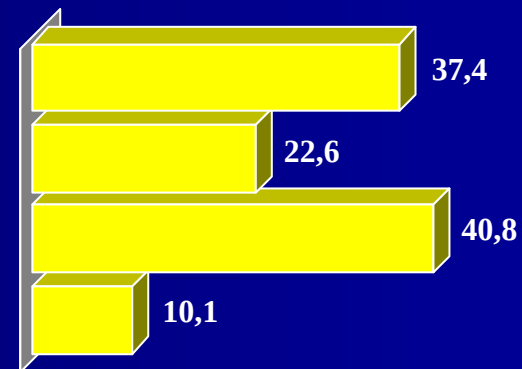
Počet případů na 100 000 osob

ZN tlustého střeva a konečníku (C18-C21)

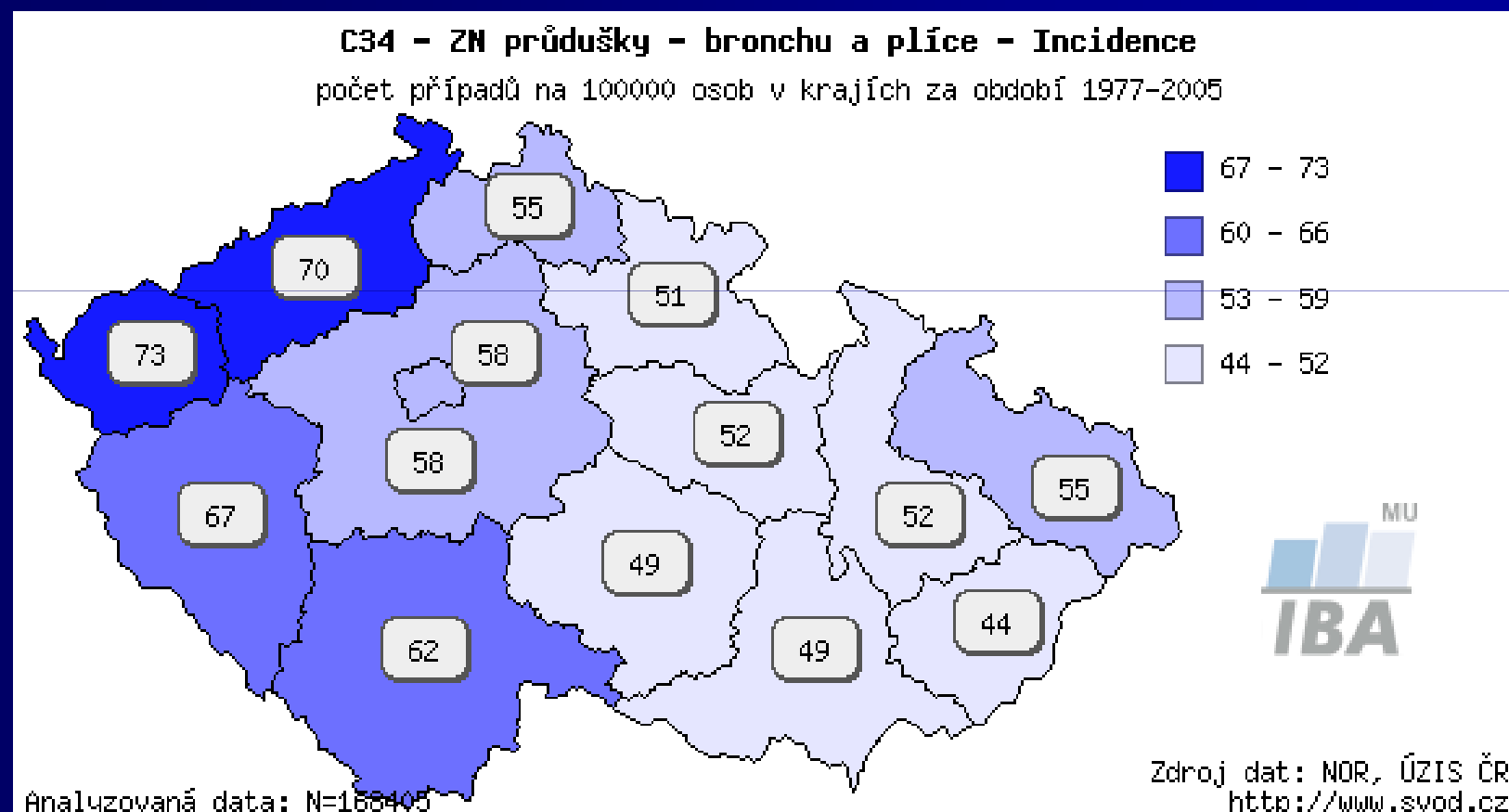
ZN průdušnice, průdušky a plíce (C33, C34)

ZN prsu (C50)

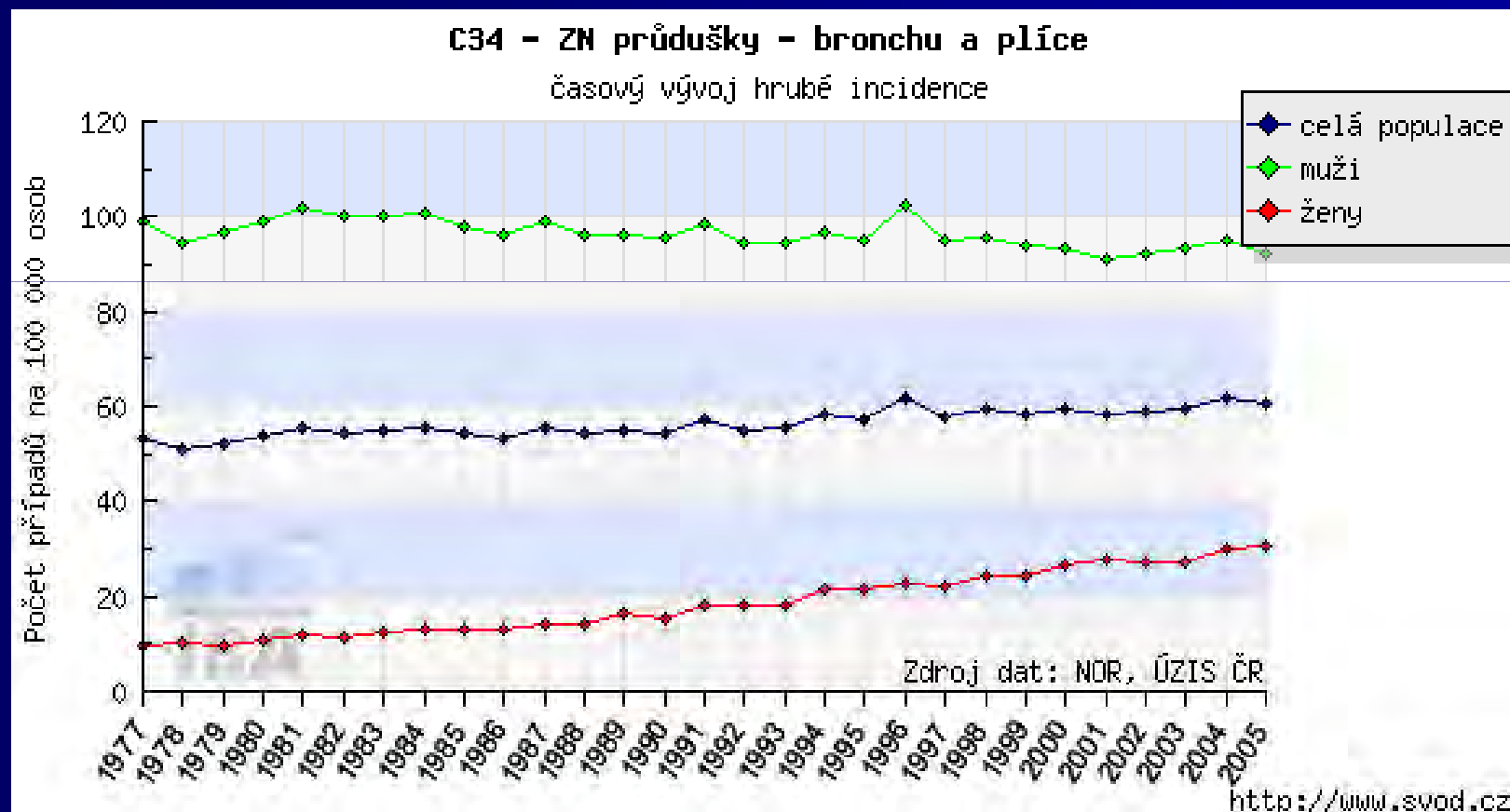
ZN dělohy (C54, C55)



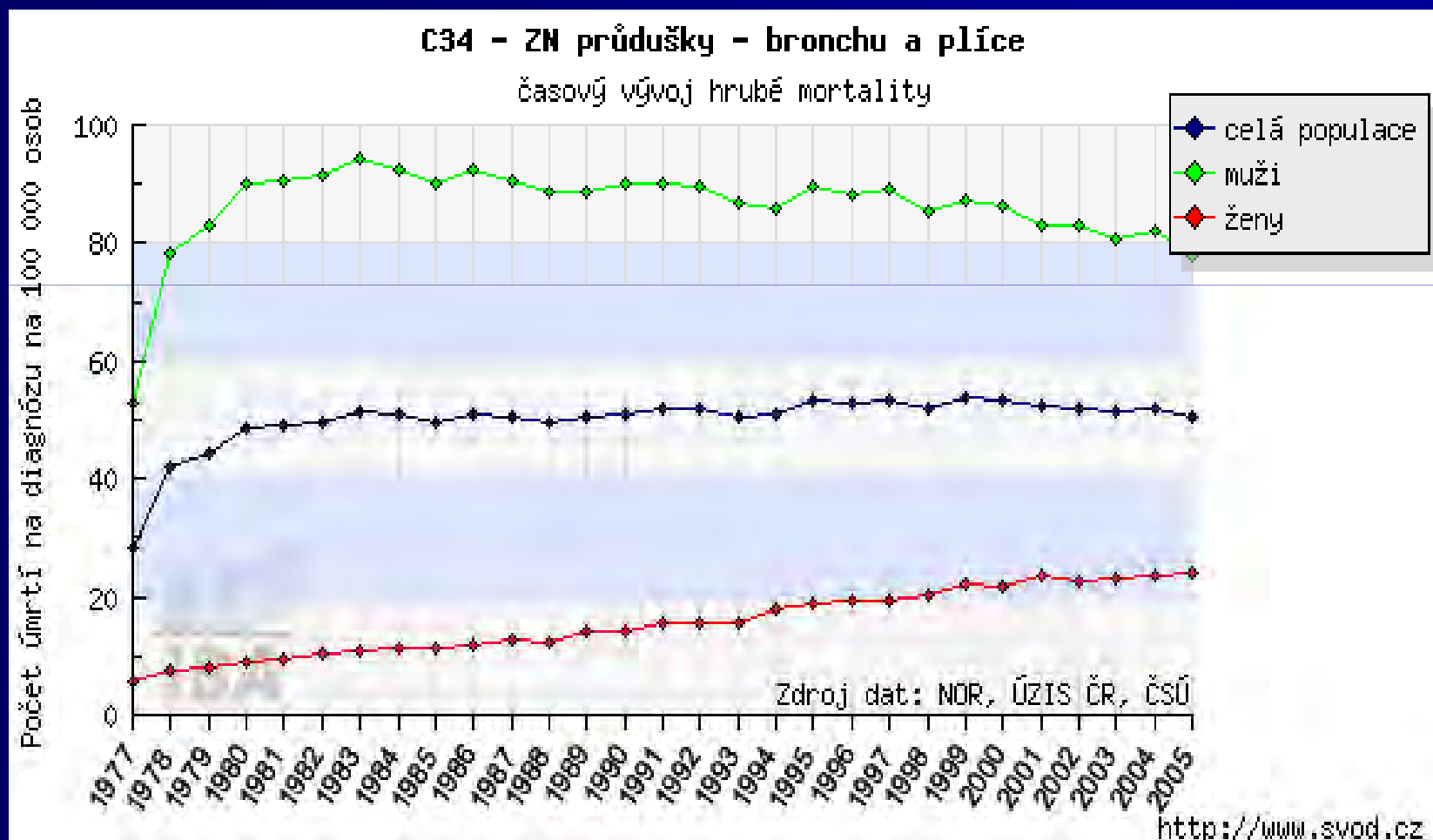
Karcinom plic v jednotlivých krajích ČR 1977 - 2005



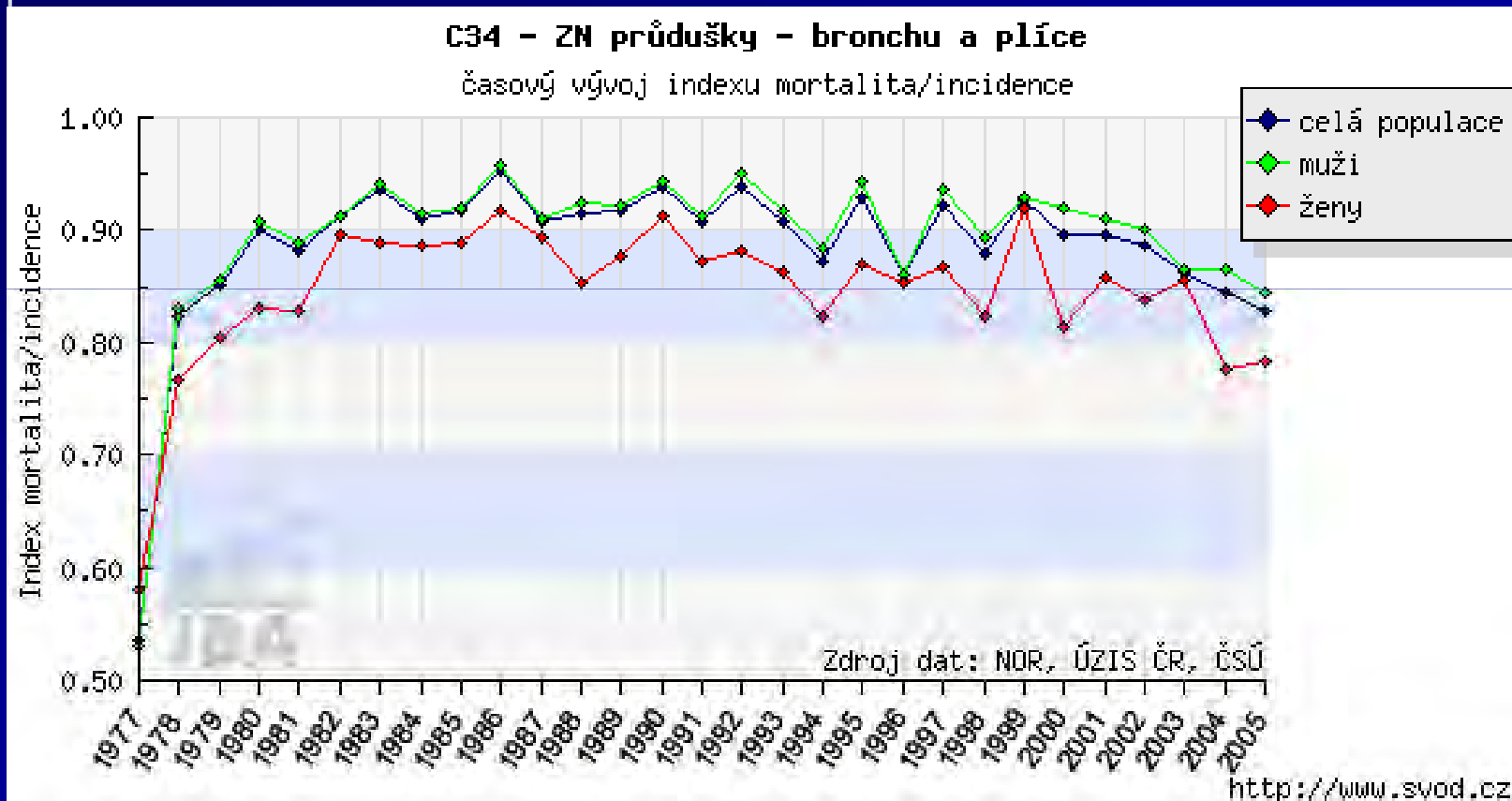
Karcinom plic incidence v ČR 1977- 2005



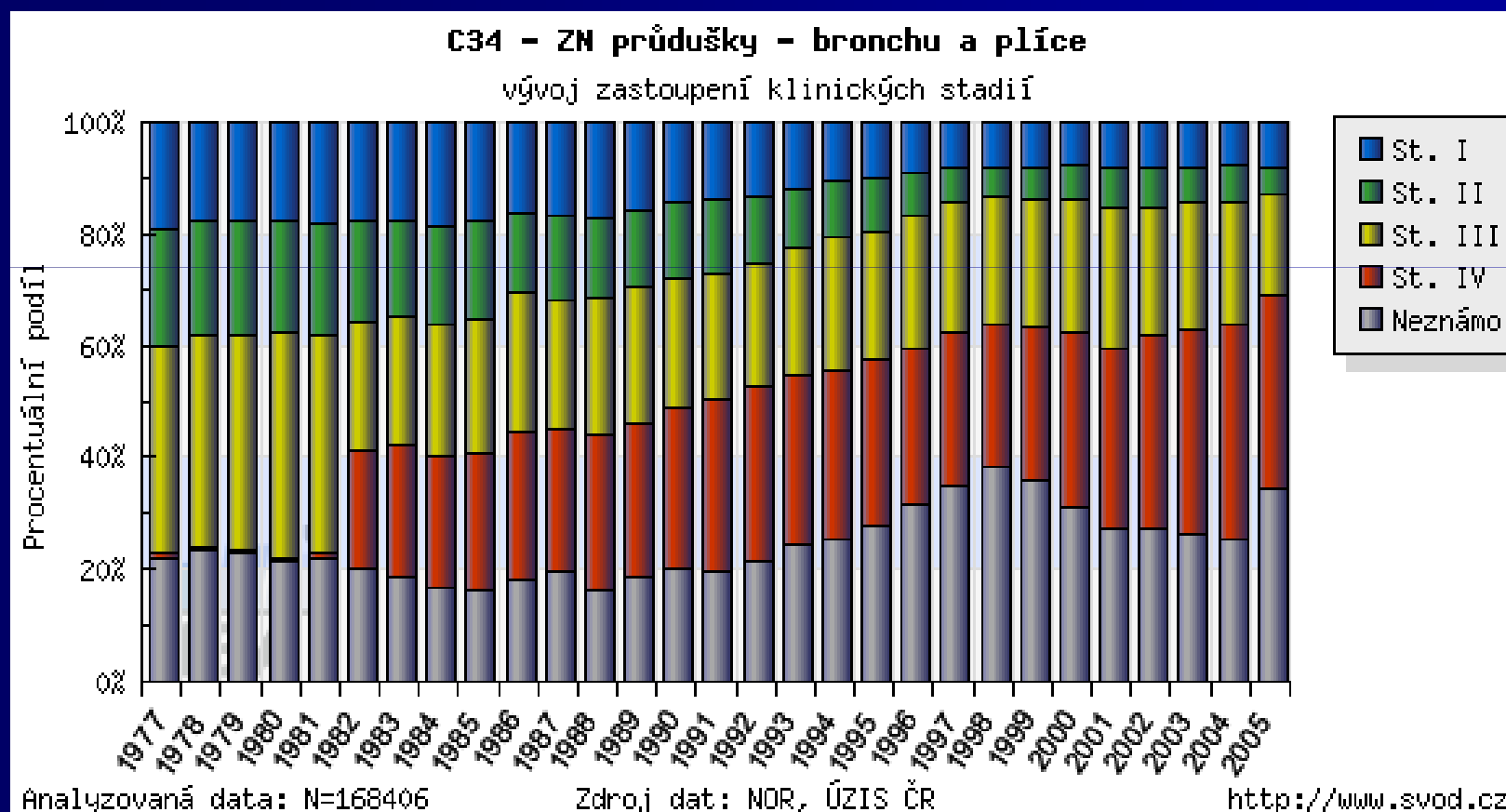
Karcinom plic mortalita v ČR 1977- 2005



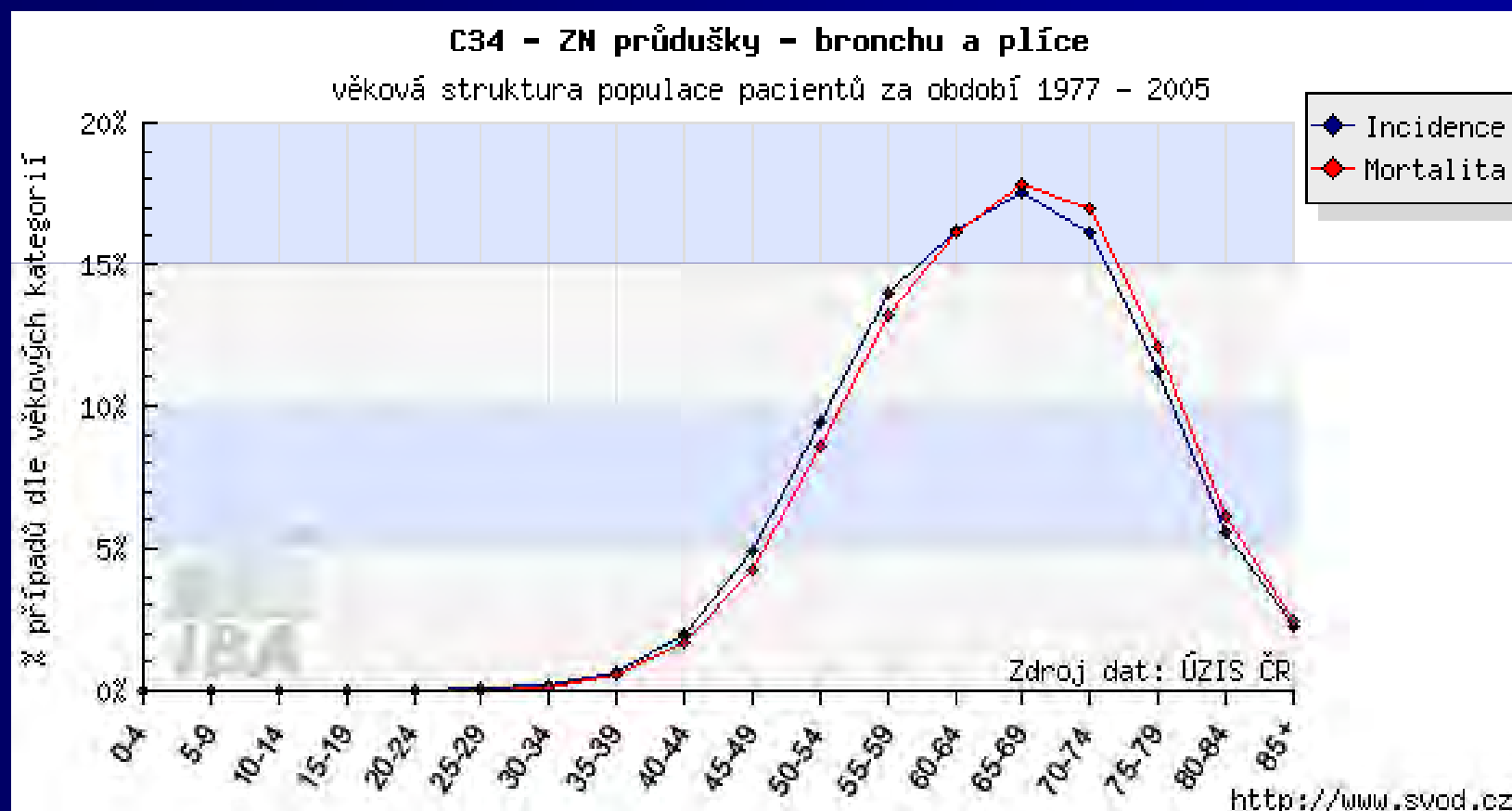
Karcinom plic incidence/mortalita v ČR 1977 - 2005



Karcinom plic zastoupení klinických stádií v ČR 1977 - 2005



Karcinom plic - věková struktura v ČR% v letech 1977 - 2005



LÉČBA BRONCHOGENNÍHO KARCINOMU

- Kurativní („s kurativním záměrem“)
- Paliativní
- Podpůrná

Dělení karcinomu plic

SCLC - Small Cell Lung Cancer,

NSCLC - Non-Small Cell Lung Cancer

	SCLC	NSCLC
% případů rakoviny plic	20 – 25%	75 – 85%
Doba zdvojení buněk	30 dní	100 dní
Základní léčba	Chemoterapie	Operace Radioterapie Chemoterapie

Monnerat, C., Lechevalier, T. Chemotherapy for non-small-cell lung carcinoma, a look at the past decade. Annals of Oncology, 2000, 11, p. 773-776

Malobuněčný karcinom plic

SCLC - Small Cell Lung Cancer

- Uspokojivá reakce na chemoterapii, zejména limitované stádium
- Krátké trvání léčebné odpovědi (medián 6-8 měsíců)
- Rychlá doba zdvojení (doubling time) nádorových buněk – 30 dnů
- Pouhých 5% pacientů s limitovaným onemocněním přežívá více než 2 roky

Boral, AL., Lunch, T. (JR). Chemotherapy of Small – Cell Lung Cancer. 381-403. In: Skarin, AT. (ed). Multimodality Treatment of Lung Cancer. New York: Marcel Dekker, Inc., 2000, p. 381-403.

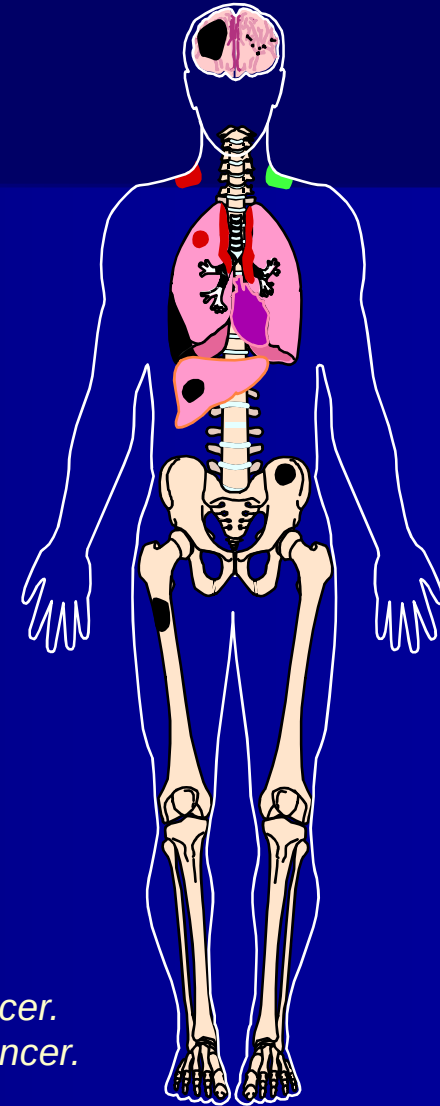
Určení stádia SCLC

■ Limitované onemocnění (LD)

postiženy jedna polovina hrudníku,
mediastinum, lymfatické uzliny vč.
možného stejnostranného pohrudničního
výpotku a stejnostranných nadklíčkových
uzlin

■ Extenzivní onemocnění (ED)

postižení protilehlé poloviny hrudníku a
jakéhokoliv jiného orgánu (metastázy)



Boral, AL., Lunch, T. (JR). Chemotherapy of Small – Cell Lung Cancer. 381-403. In: SKARIN, AT. (ed). Multimodality Treatment of Lung Cancer. New York: Marcel Dekker, Inc., 2000, p. 381-403.

Prognóza SCLC

**Závislá na stádiu onemocnění v době stanovení
diagnózy**

Limitované onemocnění (LD)

- bez léčby medián přežití 3 měs.
- chemoterapie 12 - 14 měs.
- chemoterapie + RT 14 - 16 měs.

Extenzivní onemocnění (ED)

- bez léčby medián přežití 6 týdnů
- chemoterapie 7,8 měs.

Přežití 2 roky: 5%

Boral, AL., Lunch, T. (JR). Chemotherapy of Small – Cell Lung Cancer. 381-403. In: Skarin, AT₁₄ (ed). Multimodality Treatment of Lung Cancer. New York: Marcel Dekker, Inc., 2000, p. 381-403

Algoritmus léčby 1. linie LD SCLC

**Velmi limitované
onemocnění
(T1-2, N0-1)**

Chir. zákrok

Limitované onemocnění

**Kombinovaná chemoterapie
(4-6 cyklů)**
Platinový derivát + etoposid

Radioterapie hrudníku
Současně s CHT nebo následná po CHT

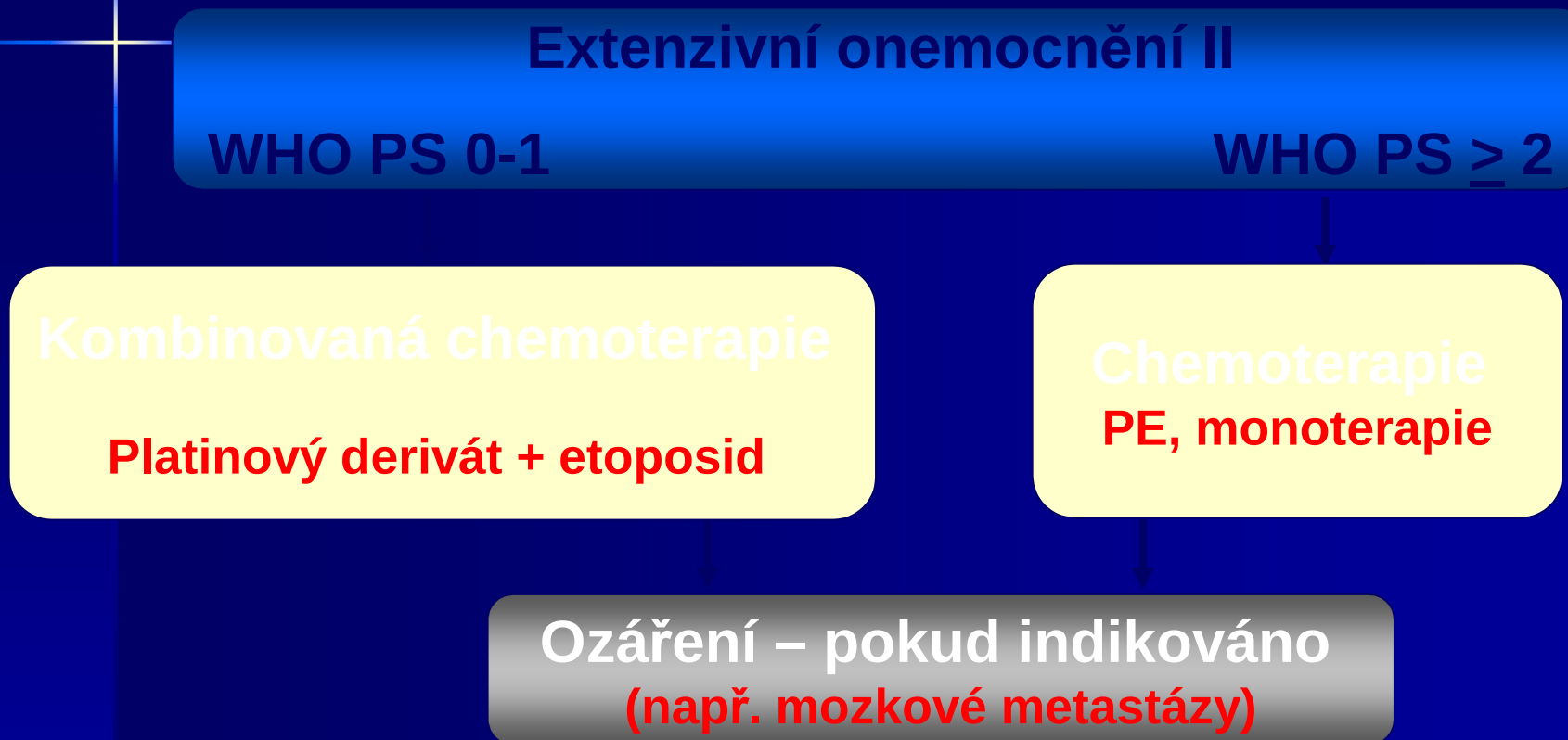
Profylaktické ozáření mozku
u všech pacientů s CR

*Jackman et al, Lancet 366:
1385-96, 2005*

**SCLC levé plíce s postižením mediastina
před léčbou a po léčbě kombinovanou
chemoterapií
ifosfamid + karboplatina + etoposid
a souběžnou radioterapií**



Algoritmus léčby 1. linie ED SCLC



Nemalobuněčný karcinom plic

NSCLC - Non-Small Cell Lung Cancer

Základní histologické typy

- Spinocelulární ca
- Adenokarcinom
- Velkobuněčný ca
- Nediferencovaný ca
- Adenosquamózní ca
- Sarkomatoidní ca
- Ca typu slinných žláz
- Preinvazivní léze

- Méně agresivní než SCLC, doba zdvojení buněk je 100 dnů
- Méně citlivý k chemoterapii a radioterapii

Martins, S.J., Pereira, J.R. Clinical Factors and Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. Am. J. Clin. Oncol., 1999, 22, p. 453-457.

Délka přežití nemocných s NSCLC

Stadium	5ti leté přežití	
	klinické stadium	patologické stadium

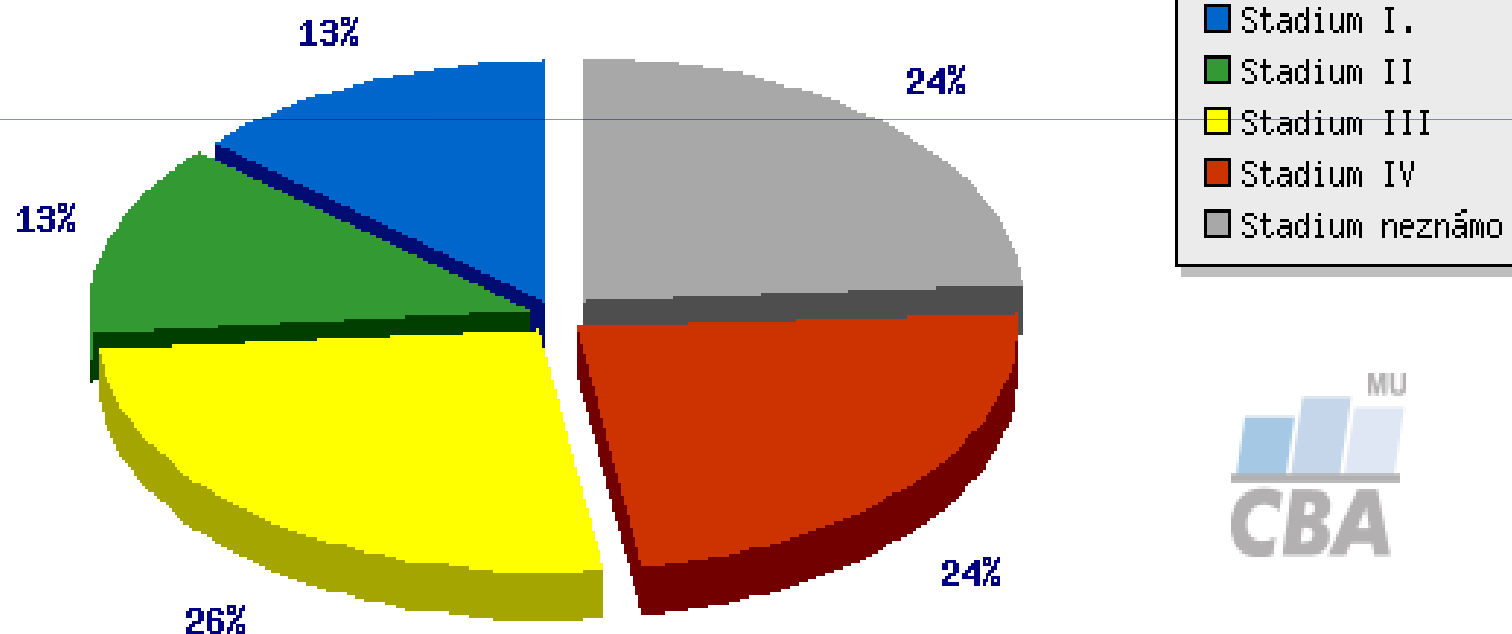
I A	61%	67%
I B	38%	57%
II A	34%	55%
II B	24%	39%
III A	13%	23%
III B	5%	-
IV	1%	-
I-IV	10-15%	-

Mountain CF. Revisions in the international system in staging lung cancer, Chest, 1997; 111; 1710-1717

NSCLC v ČR – zastoupení klinických stádií v roce 2005

<http://www.svod.cz>

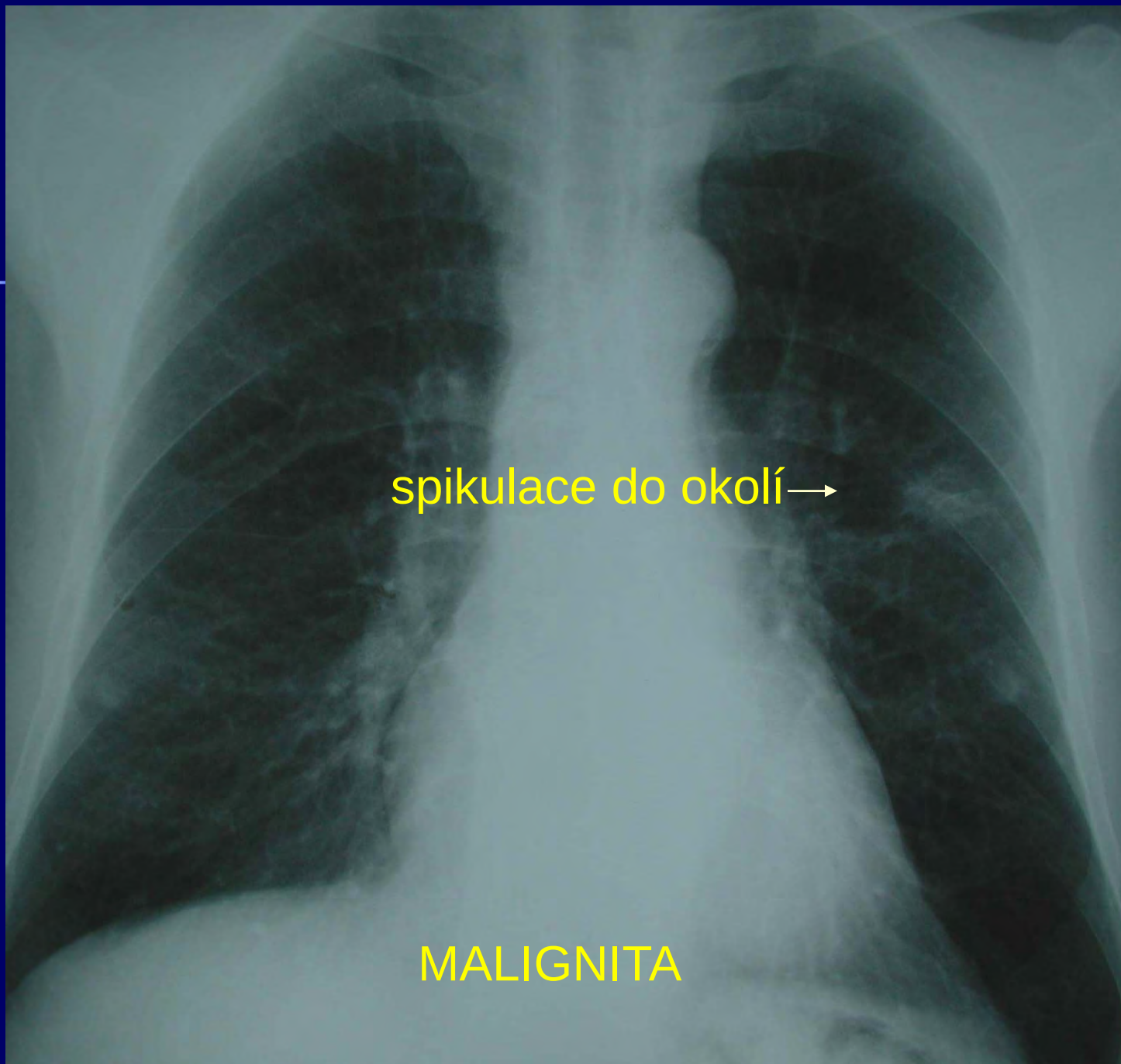
C34 - ZN průdušky - bronchu a plíce
zastoupení klinických stádií v procentech



Analyzovaná data: N=155719

Zdroj dat: ÚZIS ČR

<http://www.svod.cz>

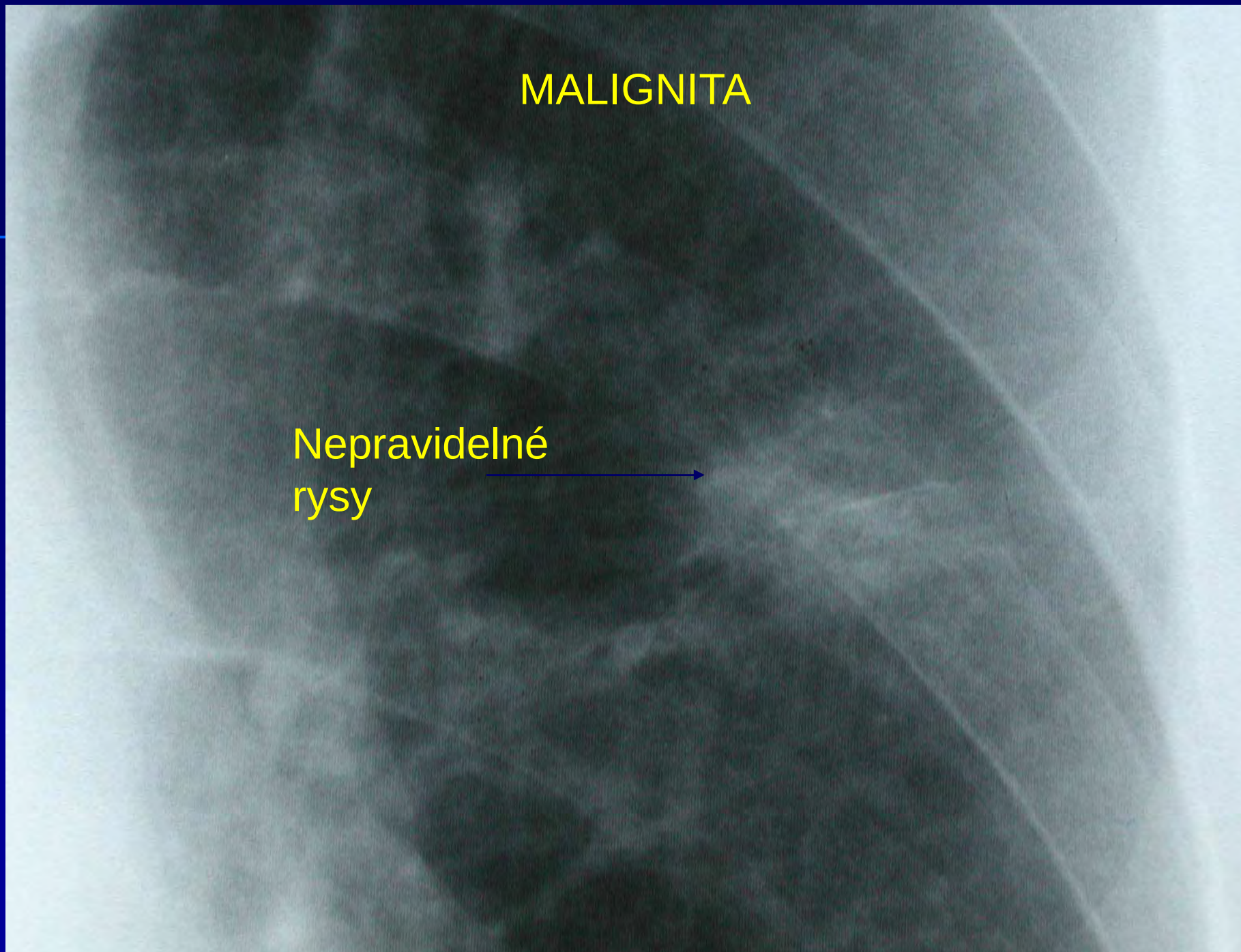
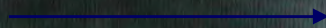


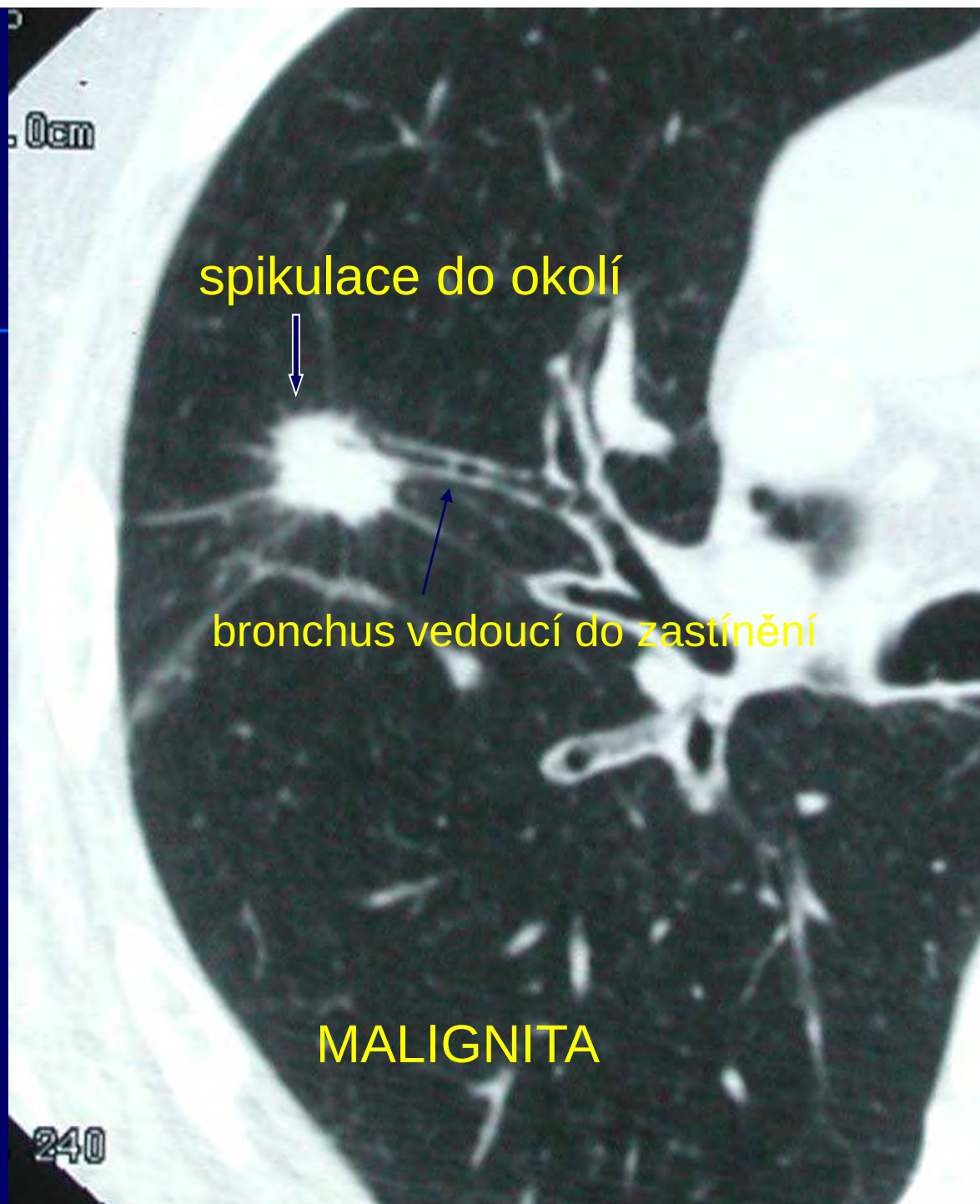
spikulace do okolí→

MALIGNITA

MALIGNITA

Nepravidelné
rasy





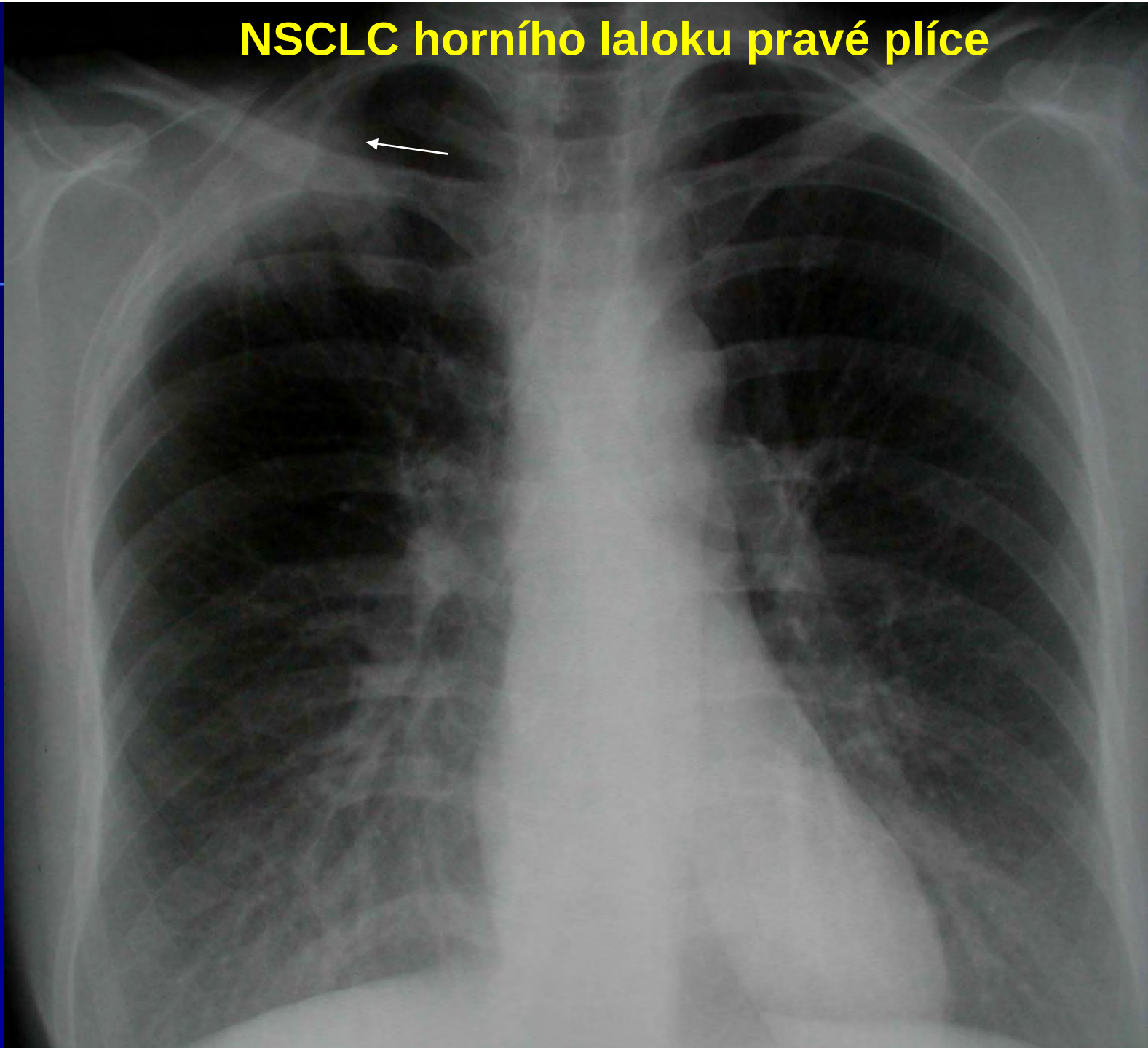
NSCLC

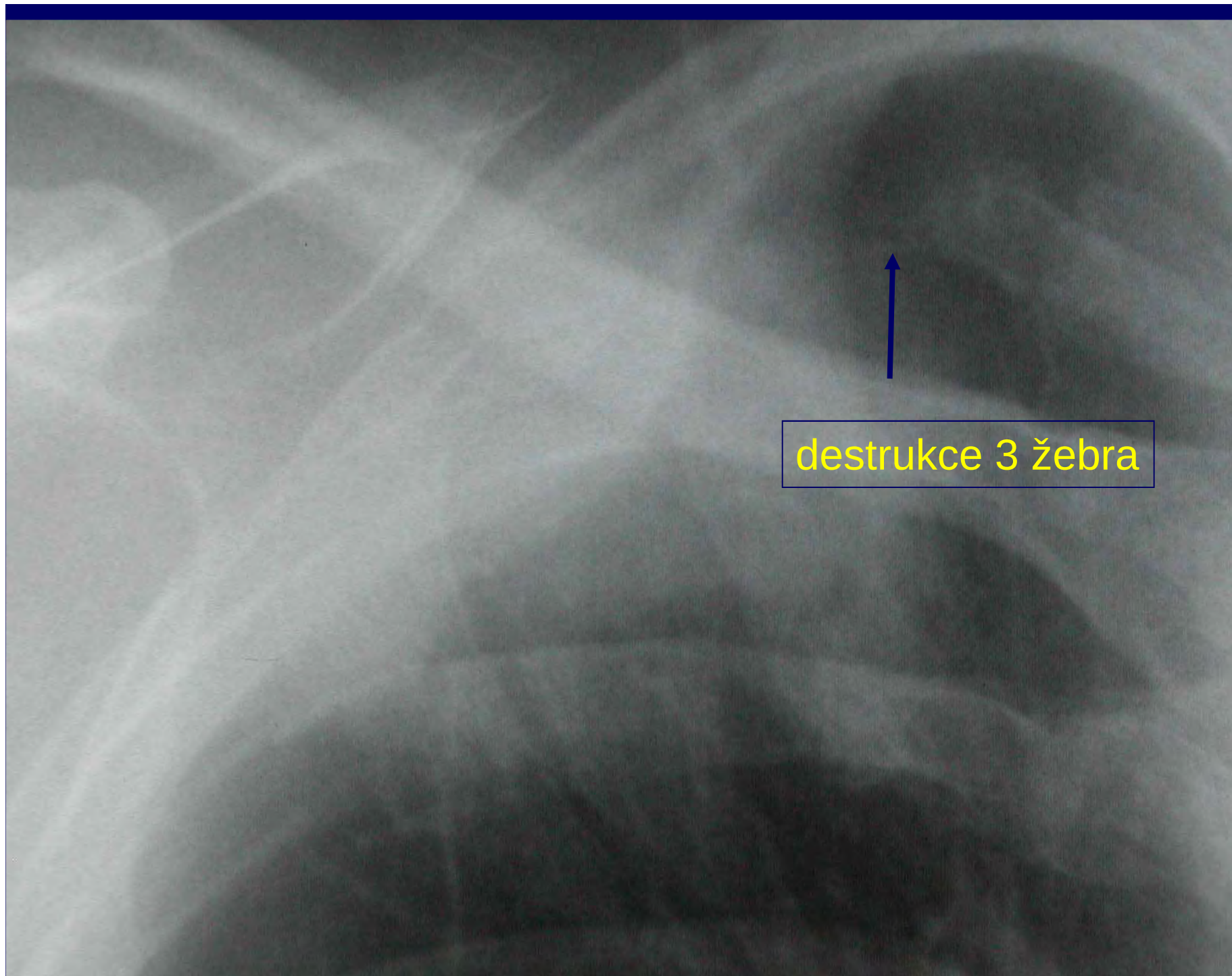
Klinická stádia v době stanovení diagnózy > 50% - IIIB, IV

Pass H.I., Mitchel J.B., Johnson D.H., Turrisi A.T.: Lung cancer: Principles and Practise. Lippincot-Raven, Philadelphia 1996, 982 s.

J. Skříčková, S. Špelda, J. Kaplanová: The Limits of Surgical Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. Acta Medica Austriaca, 28, 2001, 2, 43-46

NSCLC horního laloku pravé plíce



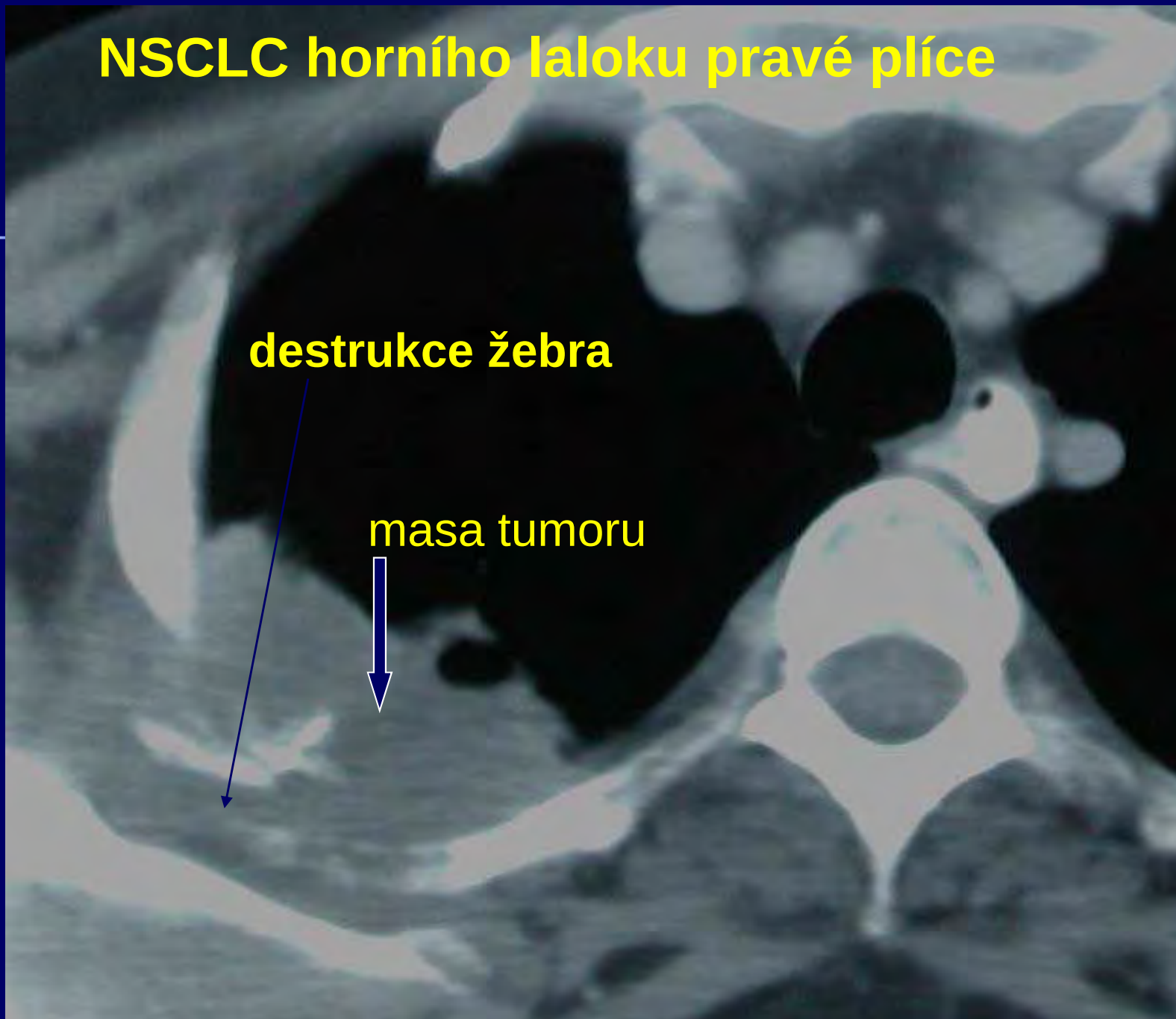


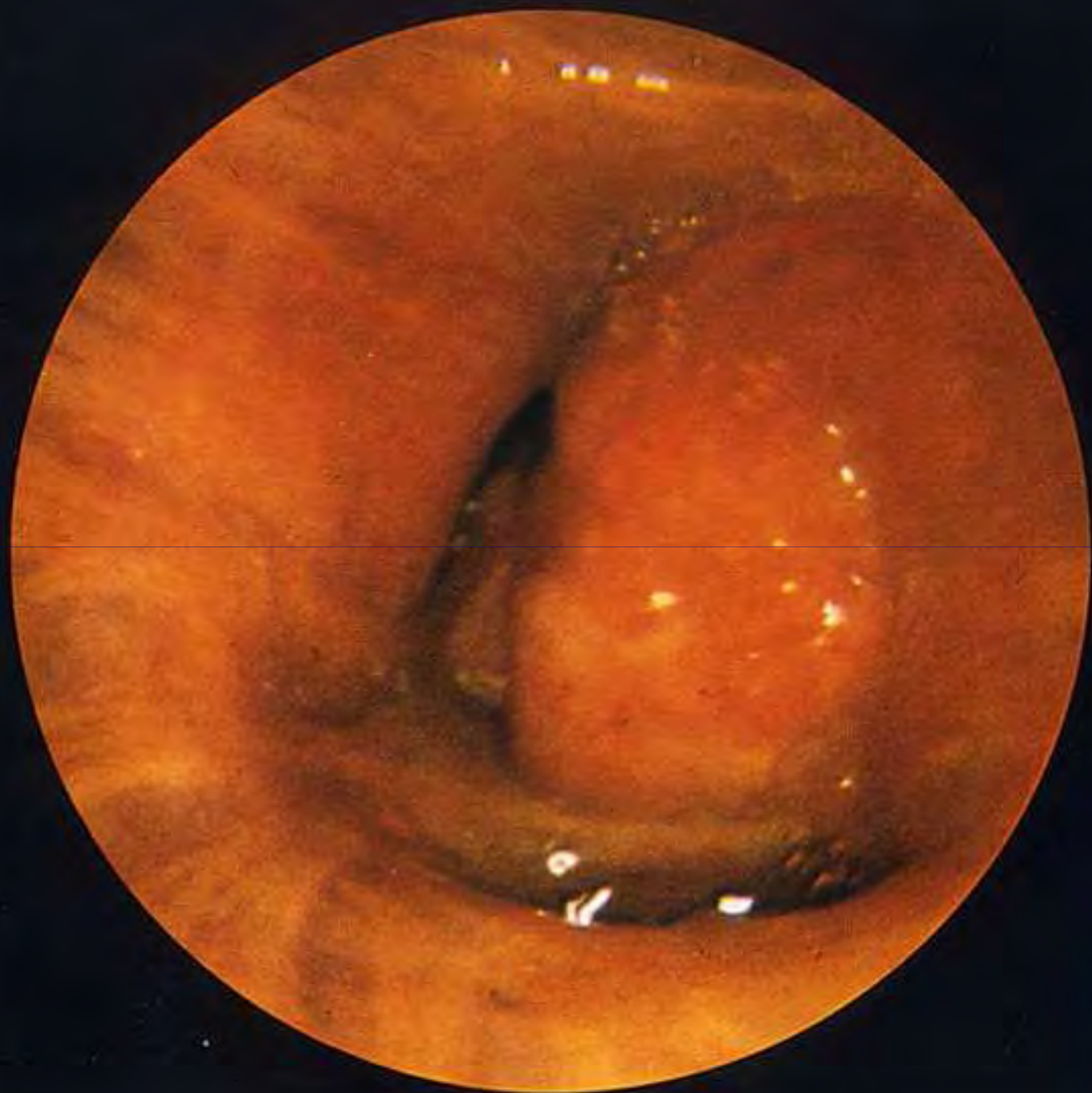
destrukce 3 žebra

NSCLC horního laloku pravé plic

destrukce žebra

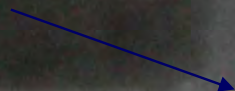
masa tumoru





Mozková
metastáza →

KOSTNÍ METASTÁZY



Osteolytická leze os pubis

NSCLC

Klinické stadium IA, IB, IIA, IIB, (IIIA)

Resekce primárního tumoru

- Minimálně lobektomie
- Klínovitá resekce (segmentektomie) jen v případě, že lobektomie není možná (většinou z důvodu plicních funkcí)

Radioterapie

- Alternativa u inoperabilních pacientů, dávka by měla činit alespoň 60 Gy

NSCLC

Klinické stadium IB, IIA, IIB, IIIA

Adjuvantní chemoterapie

Prokázán jednoznačný přínos (2004, 2005)

Cisplatina + vinorelbin, karboplatina + paklitaxel

Domont J., Soria J.Ch., and Le Chevalier T: Adjuvant Chemotherapy in Early – Stage Non-Small Cell Lung Cancer. Semin Oncol 2005,32:279-283

Winton T., Livingston R., Johnson D. et al.: Vinorelbin plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl j. Med 2005, 352: 2589-2597

NSCLC

Klinické stadium IIIA - T3 N0-1

Neoadjuvantní chemoterapie (před operací)
v některých studiích zvyšuje procento
radikálně operovaných, prodloužení přežití –
nejednoznačné výsledky

Laskin J.J., Sander A.B.: State of the Art in Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. Cancer Investigation, 2005, 23:427-442

Lokálně pokročilé onemocnění Stadium IIIB - NSCLC

Kombinovaná léčba chemoterapií
a radioterapií

Kontraindikace chemoterapie

Špatný klin stav, PS >2, kachexie,
souběžná onemocnění

Radioterapie

Symptomatická léčba

NSCLC

Postavení chemoterapie a radioterapie

- Chemoterapie (platinový derivát s cytostatikem III. generace – paklitaxel, docetaxel, vinorelbin, gemcitabin,) + radioterapie souběžně – IIIA, IIIB souběžná (konkomitantní, konkurentní)
Léčba dobře tolerována, ambulantně, toxicita - především esofagitida, vhodná pro ambulantní
- Chemoterapie s následnou radioterapií
– IIIA, IIIB – následná, sekvenční
- Pouze chemoterapie – IV
(radioterapie paliativní v určitých indikacích – dušnost, bolest...)

Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. J. Clin. Oncol. 2004; 22:330 – 363

**NSCLC (spinocelulární) horního laloku
pravé plíce
před léčbou a po léčbě kombinovanou
chemoterapií paklitaxel + karboplatina
se souběžnou radioterapií**



Stadium IV (metastázy) NSCLC

Chemoterapie

- Prokázáno **prodloužení přežití** (řádově týdny-měsíce) ve srovnání s podpůrnou léčbou
- Prokázáno **zlepšení kvality života** ve srovnání s podpůrnou léčbou

Indikace chemoterapie musí být pečlivě vyhodnocena

- PS 0-1 (2), není přítomen závažný váhový úbytek (5-10%)
- Není přítomno jiné závažné přidružené onemocnění
- Adekvátní renální funkce
- Věk není rozhodující

Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. J. Clin. Oncol. 2004; 22:330 – 363

NSCLC (spinocelulární) horního laloku levé plíce

**- před léčbou a po léčbě kombinovanou
chemoterapií cisplatina + vinorelbin**



Příklady chemoterapeutických režimů pro 1. linii léčby NSCLC

- **Paklitaxel** 180 mg/m²
Karboplatina AUC 5-6
- interval 21 dnů
- **Docetaxel** 180-100mg/m²
Karboplatina AUC 5
- vše D1, interval 21 dnů

Příklady chemoterapeutických režimů pro 1. linii léčby NSCLC

- **Vinorelbin** 25-30 mg/m² D 1, 8
Cisplatina 80 mg/m² D1
- interval 21 dnů
- **Vinorelbin** 25-30 mg/m² D 1, 8
Karboplatina AUC 5-6 D 1
- interval 21 dnů
- **Vinorelbin** 25mg/m² iv D1 + vinorelbin 60 mg /m² D8
cps., a 21 dnů
CBDCA AUC 5
-interval 21 dnů

Příklady chemoterapeutických režimů pro 1. linii léčby NSCLC

- Gemcitabin 1000-1200 mg/m² D1,8
Cisplatina 80 mg/m² D1
- interval 21 dnů
- Gemcitabin 1000-1200 mg/m² D1,8
Karboplatina AUC 5-6 D1
- interval 21 dnů

Výhledově pro nemocné s nadenokarcinomem a velkobleněčným karcinomem

Pemetrexed 500mg/m²
Cisplatina 80 mg/m²
- interval 21 dnů

Příklady monoterapie pro 1. linii léčby NSCLC

- **Docetaxel** 100-180 mg/m², interval 21 dnů
- **Paklitaxel** 180 mg/m² – týdně 6x, poté 2 týdenní pauza
- interval 21 dnů
- **Vinorelbin 25-30 mg/m² inj.** D 1, 8, interval 21 dnů
- **Vinorelbin per os**
- 60 mg/m² první 2 týdny
80 mg/m² v dalších týdnech 4-6x, poté 2 týdenní pauza
- **Gemcitabin** 1000-1200 mg/m² D 1, 8, 15, interval 28 dnů, nebo
aplikace D 1, 8 v intervalu interval 21 dnů

Vývoj chemoterapie 1. linie NSCLC na konci 2. tisíciletí

NSCLC – bez léčby

Před rokem 1980, medián přežití 6 měsíců, 1-leté přežití 10%

NSCLC – platinový derivát

Počátek 80. let, medián přežití 7-8 měsíců, 1-leté přežití 20%

NSCLC – etoposid + platinový derivát

Druhá polovina 80. let, medián přežití 8-9, měsíců,
1-leté přežití 30%

NSCLC – platinový derivát + cytostatikum III. generace

Pčátek 90. let, medián přežití 9-11 měsíců,
1- leté přežití 40%-50%

NSCLC - (nedlaždicobuněčný) - platinový derivát + pemetrexed

První desetiletí 3. tisíciletí, medián přežití delší než 12 měsíců

Proč chemoterapie druhé linie u NSCLC?

- V 90. letech minulého století „nové“ režimy chemoterapie demonstrovaly zlepšení odpovědi a delší přežití u metastazujícího NSCLC v 1.linii
- Delší interval bez onemocnění
- Zvýšil se podíl pacientů s dobrým celkovým stavem v období relapsu
- Účinnost “nových” přípravků v monoterapii v 1.linii výrazně přispěla k testování těchto léčiv v terapii 2.linie

Studie fáze II – monoterapie NSCLC chemoterapie 2. linie

	Počet pac.	ORR %	MST měs.	1-YS %
TXT	291	15-25	6-11	20-40
GEM	301	7-21	5.5-8	45
TAX	115	0-23	4-10	NR
VNB	42	0-20	NR	NR
CPT-11	48	0-14	NR	NR
IRESSA	424	9-19	6-8	29-35

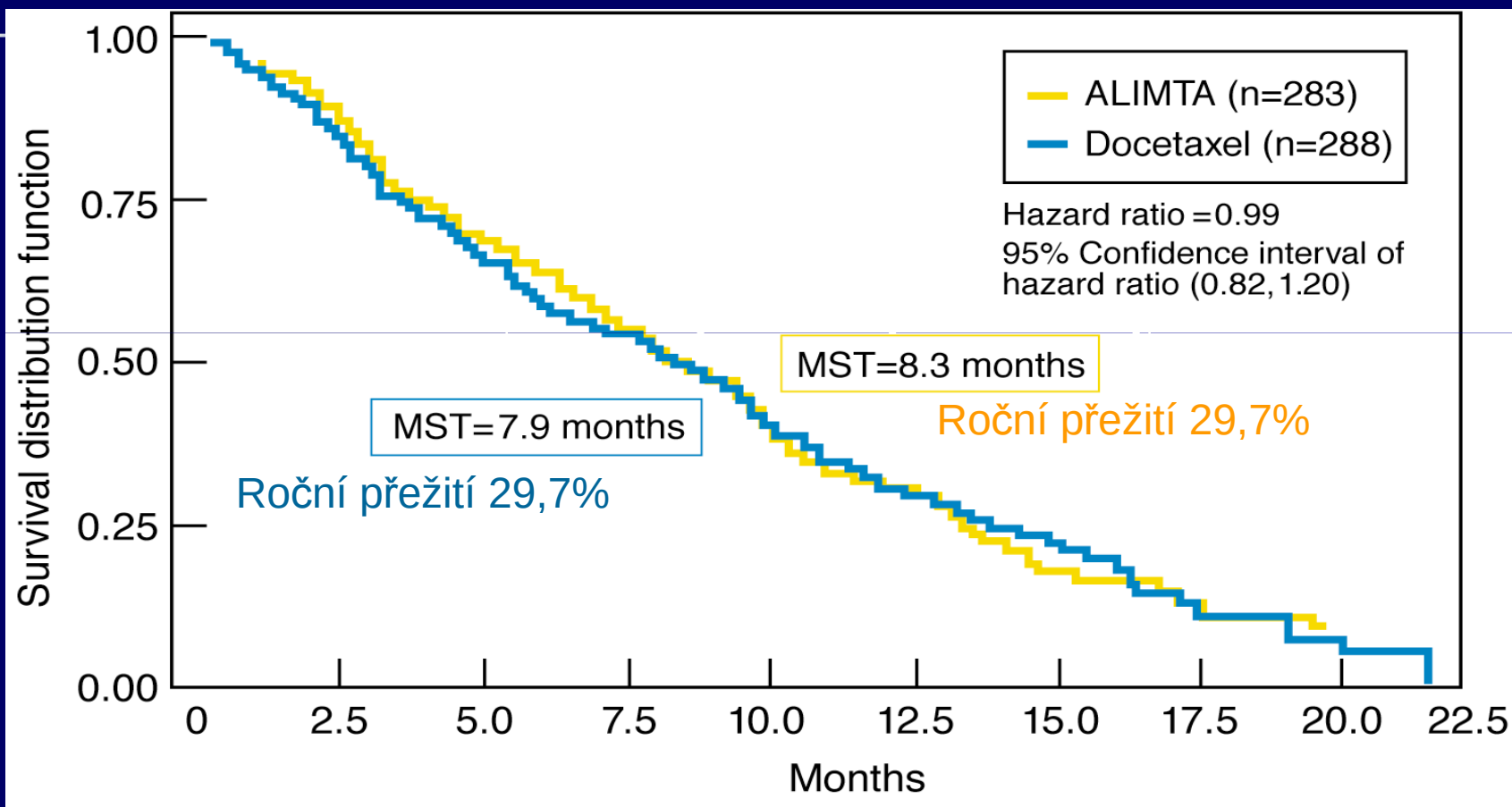
Studie fáze III – monoterapie NSCLC chemoterapie 2. linie – registrační studie docetaxelu

	TAX 317		TAX 320	
	F. Sheperd et al.:2000		F. Fossella et al.: JCO 2000	
	TXT 75 Q21	BSC	TXT 75 Q21	IFO/VNB
Počet pac.	55	49	120	118
ORR%	5,5	-	6,7*	0,8
MTTP m.	3,0*	1,7	2,1	1,9
MST m.	7,5*	4,6	5,7	5,6
1-YS %	37*	19	32*	19
Neutropenie WHO G 3-4	67 %	-	54 %	31 %
Febrilní neutropenie	2,0 %	-	8,0 %	1,0 %

MTTP: Medián času do progresu (Median Time to Progression)

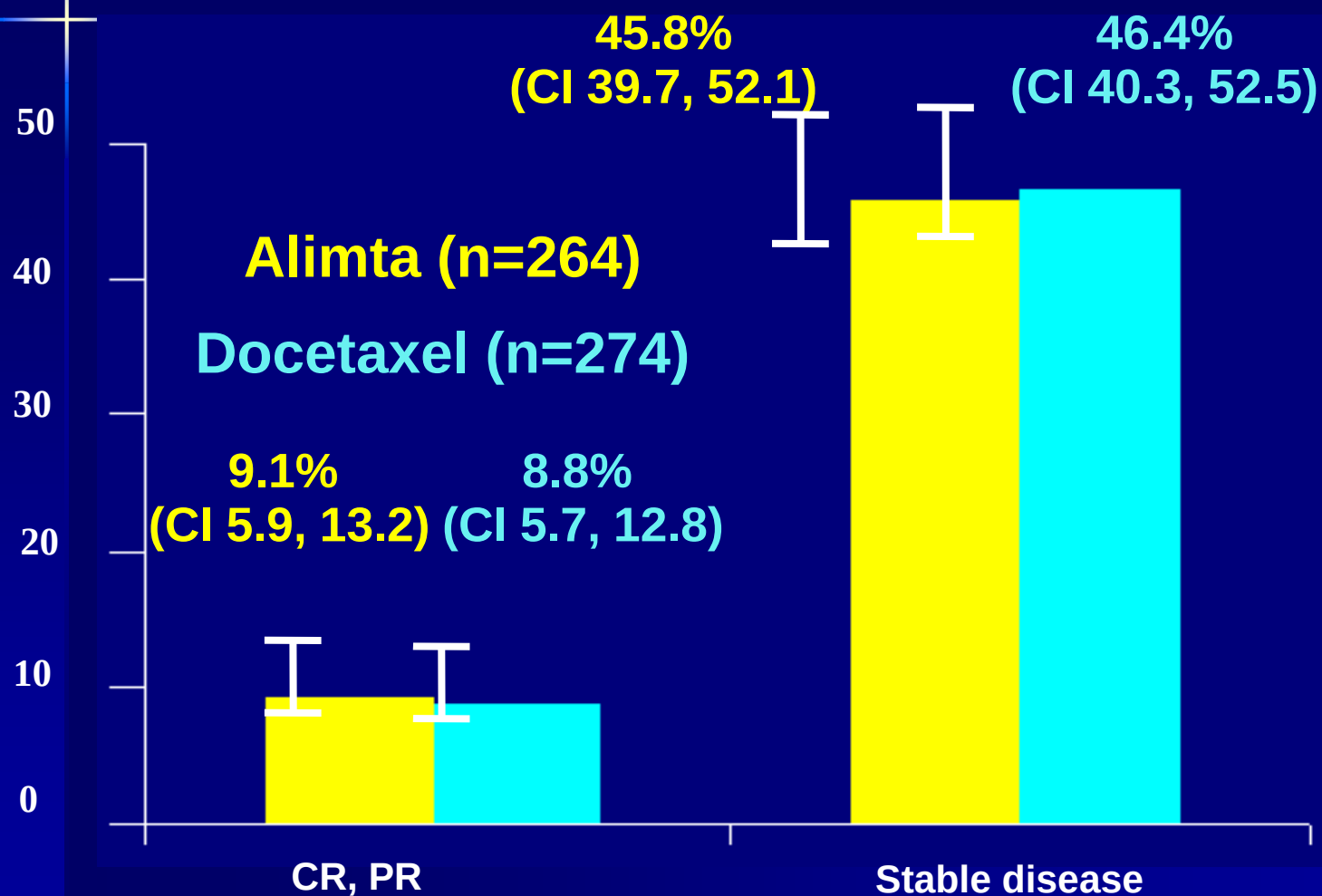
* Statisticky signifikantní⁴⁶

Studie fáze III (JMEI) - celkové přežití



Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22: 1589-1597.

JMEI: četnost odpovědí



JMEI -závěry

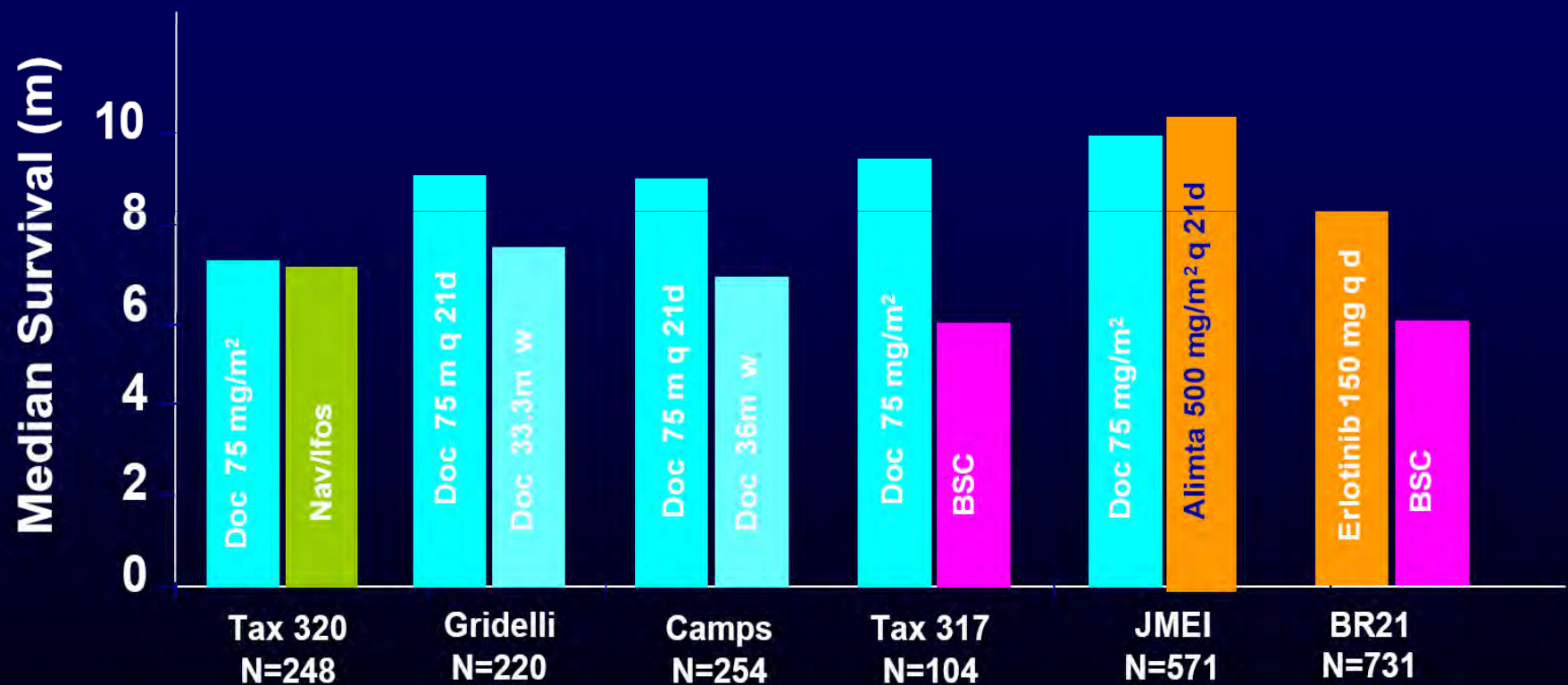
- **V OBOU RAMENECH SROVNATELNÁ ÚČINNOST**
RR: 9,1 vs. 8,8%, SD: 45,8 vs. 46,4%
Přežití bez progresu: 2,9 měsíce v obou
Medián přežití: 8,3 vs. 7,9 měsíce
- **ALIMTA - LEPŠÍ PROFIL HEMATOLOGICKÉ TOXICITY**
 - méně neutropenií s horečkou a infekcí
 - méně hospitalizací
 - méně časté použití růstových faktorů

Léčba 2. linie NSCLC

- randomizované studie fáze III

Možné zvažovat u pacientů v dobrém klinickém stavu

docetaxel, pemetrexed, erlotinib



Kumar A., Wakelee H.: Second- and Third-Line Treatments in Non-Small Cell Lung cancer. *Current Treatment Options in Oncology* 2006, 7:37-49

Další možnost léčby NSCLC = BIOLOGICKÁ LÉČBA

- Přelom 2. a 3. tisíciletí - možnosti konvenční chemoterapie jsou vyčerpány
- Rozvoj molekulární biologie v posledním desetiletí umožnil hlubší poznání regulačních pochodů normálních i maligních buněk
- Kancerogeneze je složitý pochod, který je podmíněn několikanásobnými genetickými změnami buňky

Historie a podstata biologické léčby

- Vzniká nová generace léků, které na rozdíl od konvenční cytostatické léčby nezasahují a nepoškozuji genetickou informaci buňky, ale zasahují na několik úrovní níže, v oblasti proteinů s regulačními a signálními účinky

Historie a podstata biologické léčby

- Léky biologické léčby - všechny léky, jejichž účinek je jiný, než necílené poškození nukleových kyselin
- Monoklonální protilátky (např. cetuximab, bevacizumab), které jsou namířeny proti některému proteinovému cíli
- Inhibitory s velmi nízkou molekulovou hmotností (erlotinib, gefitinib...) které blokují aktivní centrum některého regulačně důležitého enzymu

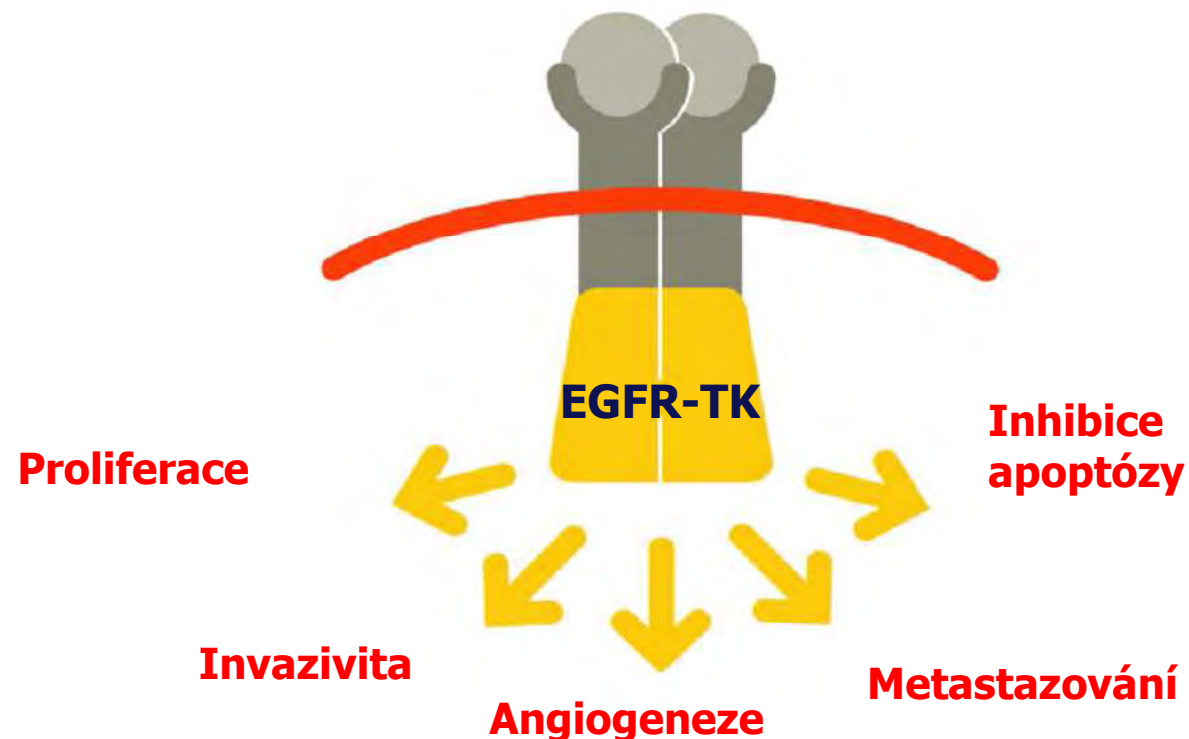
Historie a podstata biologické léčby

- Počátkem roku 2004 – **připraveno více než 300 látek** biologické léčby
- U 1/3 z nich bylo zahájeno klinické zkoušení
- **Pouze 15 z nich se dostalo do fáze 3.** a jejich výrobci usilují o to, aby byly registrovány a následně kategorizovány

Úloha EGFR (receptoru pro epidermální růstový faktor)

- Důležitý pro všechny kritické fáze vzniku a růstu nádorů
- Zahajuje počáteční **proliferaci nádorových buněk**
- Zahajuje **angiogenezi**
- Zahajuje **migraci nádorových buněk**
- Zahajuje **nádorovou invazi**
- Zahajuje **metastazování**

Výsledkem aktivace signální kaskády EGFR-TK (tyrozinkinázy receptoru pro epidermální růstový faktor) je nekontrolovaný růst nádorových buněk



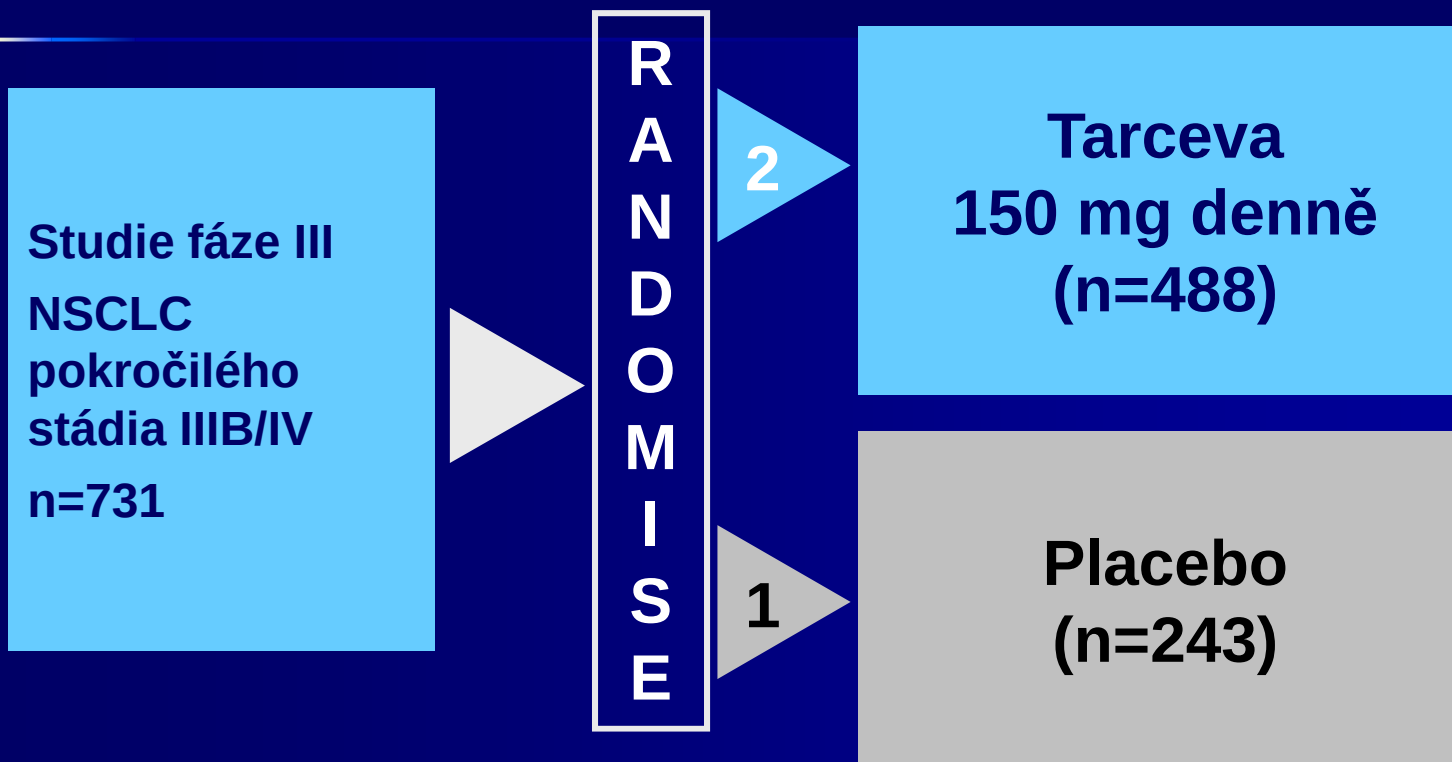
Woodburn JR. Pharmacol Ther. 1999;82:241-250
Ciardiello et al. Clin Cancer Res. 2001;7:1459-1465

Inhibitor tyrozinkinázové fosforylace v intracelulární části EGFR (receptoru pro epidermální růstový faktor) - ERLOTINIB

- Erlotinib (Tarceva), registrován a kategorizován, II. a III.linie NSCLC
- Erlotinib - první inhibitor EGFR, u kterého bylo studií fáze III prokázáno, že ve srovnání s placebem statisticky významně prodlužuje přežití, prodlužuje dobu do progresu, prodlužuje dobu do zhoršení symptomů

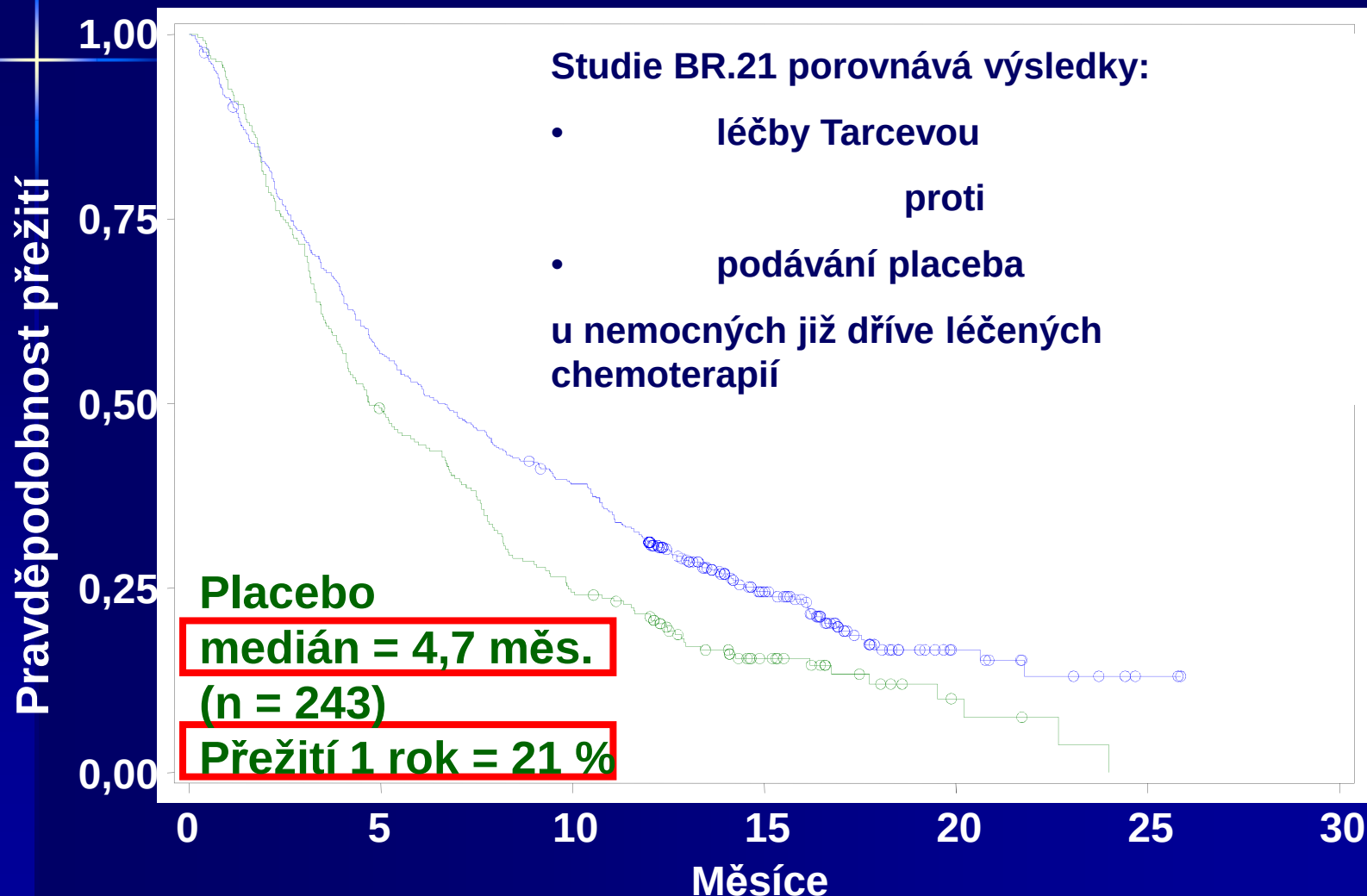
Shepherd F, Pereira J, Ciuleanu E, et al. Molecular analysis of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene and protein expression in patients treated with erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial BR.21, Proc Am Soc Clin Oncol 2004 (post-meeting edition);23;14S (Abstract 7022).

Studie fáze III BR.21 s erlotinibem ve druhé/třetí linii léčby



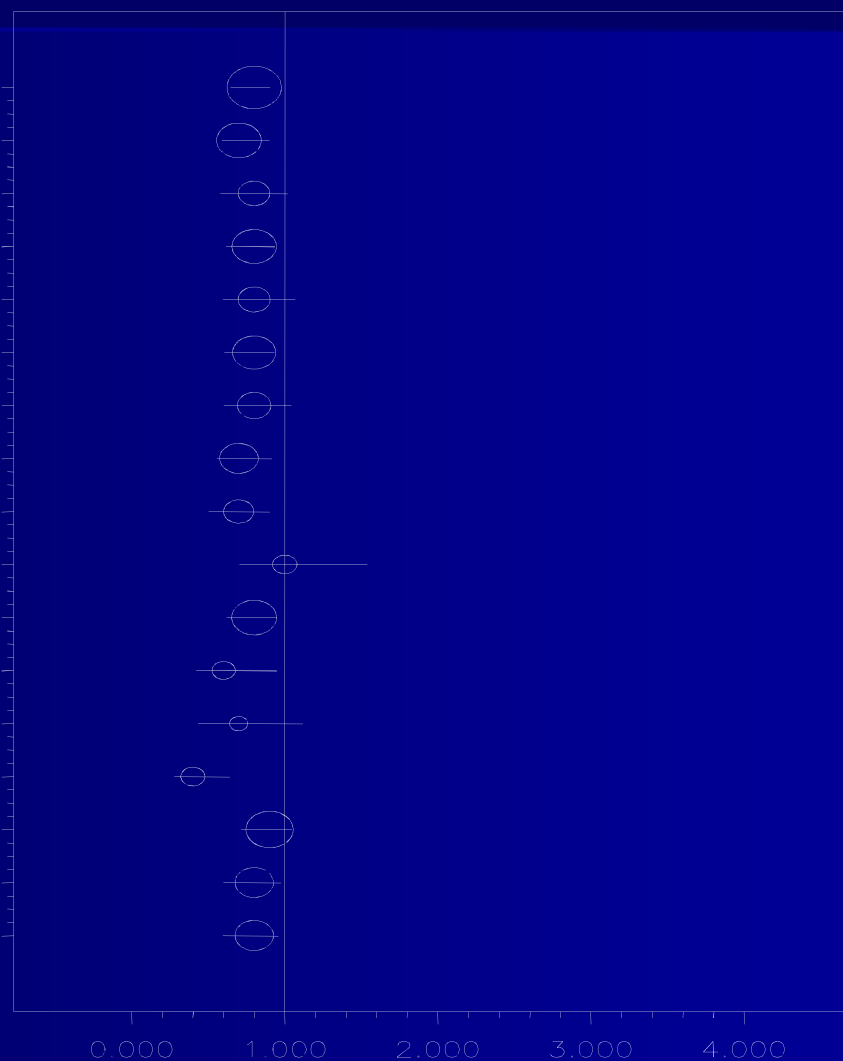
- Primární cíl = celkové přežití (OS)
- Sekundární cíle = přežití bez progresu (PFS), četnost odpovědí (ORR), trvání odpovědí, bezpečnost, kvalita života

BR.21 - Celkové přežití



BR.21 - Přežití dle podskupin

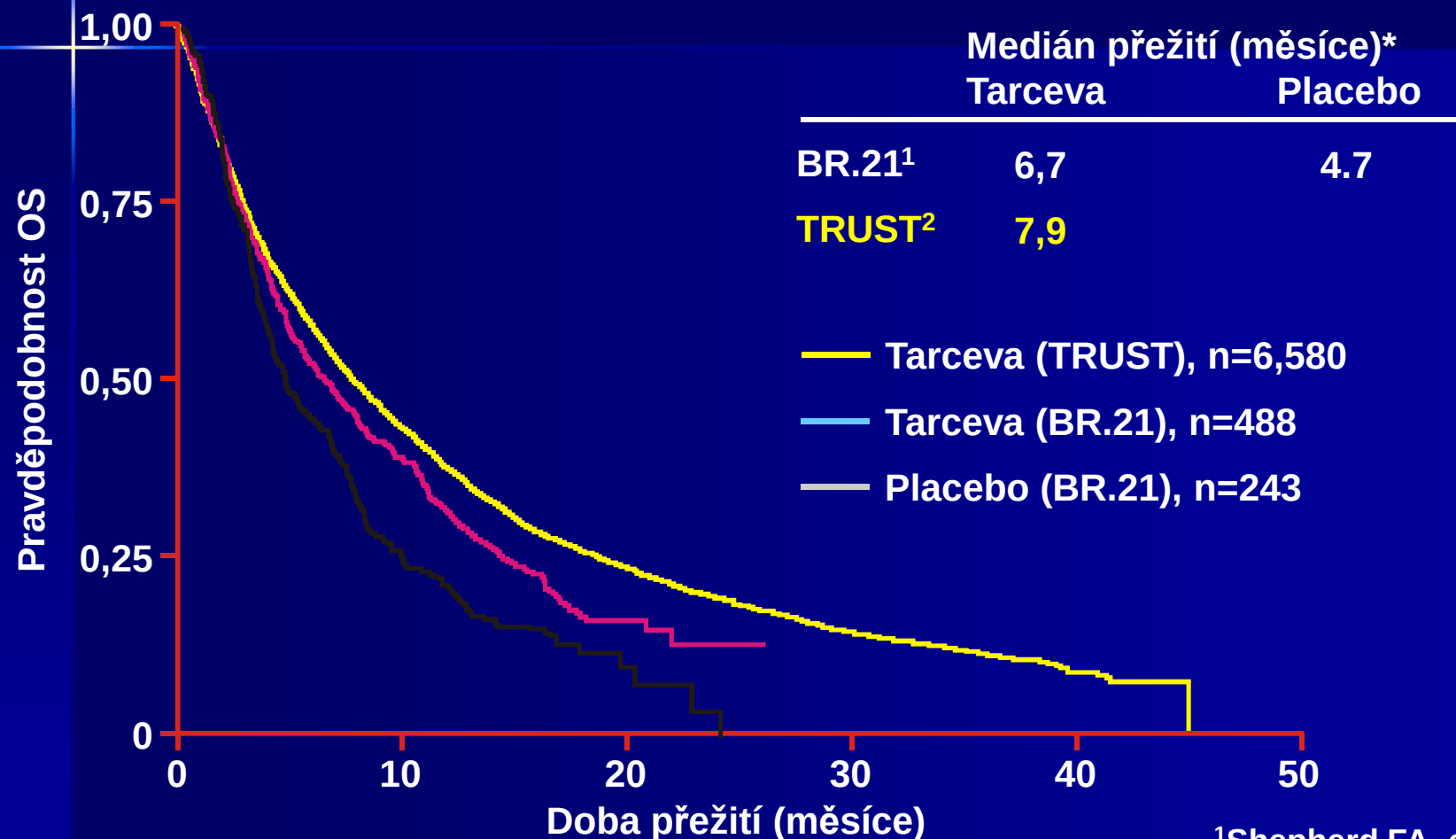
Erlotinib:Placebo
PS 0-1
PS 2-3
Muži
Ženy
< 65 let
≥ 65 let
Adenokarcinom
Dlaždicový karcinom
Ostatní histologické typy
Váhový úbytek < 5 %
Váhový úbytek 5 - 10 %
Váhový úbytek > 10 %
Nekuřáci
Současní/bývalí kuřáci
1 předchozí linie léčby
2+ předchozí linie léčby



Postavení Tarcevy (erlotinibu) v léčbě NSCLC ve světě a v České republice

- Na základě výsledků studie BR.21 byla Tarceva (erlotinib) registrována k léčbě NSCLC v USA a ve Švýcarsku
- V EU je Tarceva registrována od 19.9.2005
- V ČR registrována od roku 2006
- V ČR ještě před registrací na základě výsledku podávána v rámci "časného přístupu"

Erlotinib ve velké studii fáze IV (TRUST) - celkové přežití (OS)



*Vzhledem k různým schématům studií a různým populacím nelze výsledky přímo porovnávat

¹Shepherd FA, et al.
N Engl J Med 2005;353:123-32

²F. Hoffmann-La Roche, data on file

Erlotinib ve 2. linii léčby NSCLC

Žena, 1927, bývalá kuřačka, I.linie, NSCLC T4,N3,M1

Před zahájením léčby (23.11.2005)
dráždivý kašel, námahová dušnost



Po 2 měsících léčby (21.1.2006)
RTG částečná regrese (CT, bronchoskopie), zmírnění dráždivého kašle, námahové dušnosti



Inhibitor tyrozinkinázové fosforylace v intracelulární části EGFR (receptoru pro epidermální růstový faktor) - GEFITINIB

- Gefitinib (Iressa) byl podáván v ČR v rámci časného přístupu (2002-2004, nedošlo k registraci v EU, výsledek studie ISEL)
- Studie INTEREST porovnávala účinnost gefitinibu 250 mg/den s docetaxelem 75mg/m² á 3 týdny u pacientů, kteří dostali alespoň jeden chemoterapeutický režim s platinou
- Primárním cílem této studie bylo prokázat non-inferioritu léčby gefitinibem na celkové přežití u všech pacientů a superioritu léčby gefitinibem v hodnocení celkového přežití u pacientů

INTEREST - celkové přežití

Pravděpodobnost přežití

0.8

0.6

0.4

0.2

0.0

0

4

8

12

16

20

24

28

32

36

40

Měsíců

V riziku :

Gefitinib 723

518

336

225

131

83

50

31

14

0

0

Docetaxel 710

503

339

228

139

89

46

24

7

0

0

N

Gefitinib

723

Docetaxel

710

Příhod

593 (82.0%)

576 (81.1%)

HR (96% CI) = 1.020 (0.905, 1.150)

Non-inferiorita v celkové populaci

Střední doba přežití

7.6

8.0

Jednorocní přežití

32%

34%

PP, per-protocol; HR, hazard ratio

Inhibitor tyrozinkinázové fosforylace v intracelulární části EGFR (receptoru pro epidermální růstový faktor)

GEFITINIB

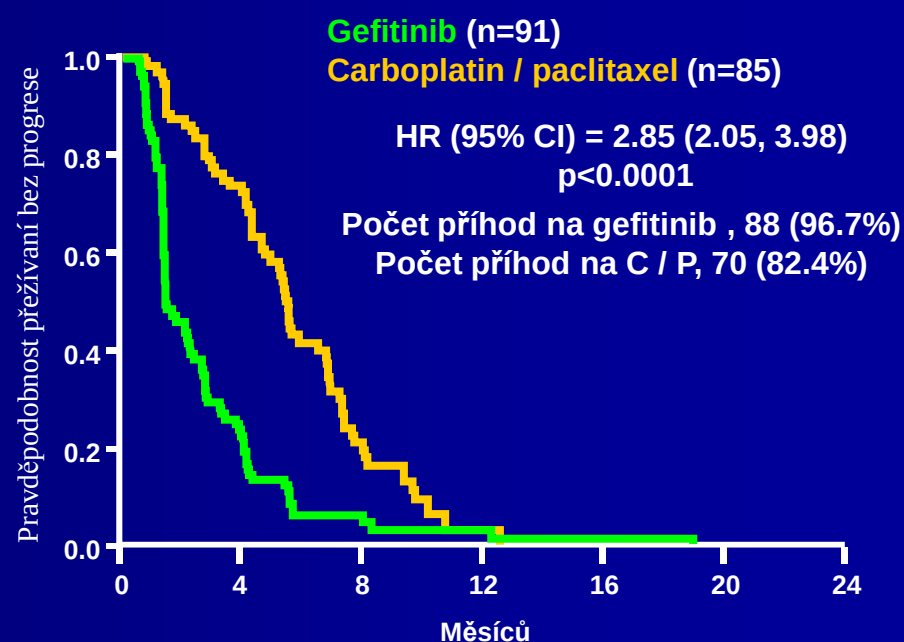
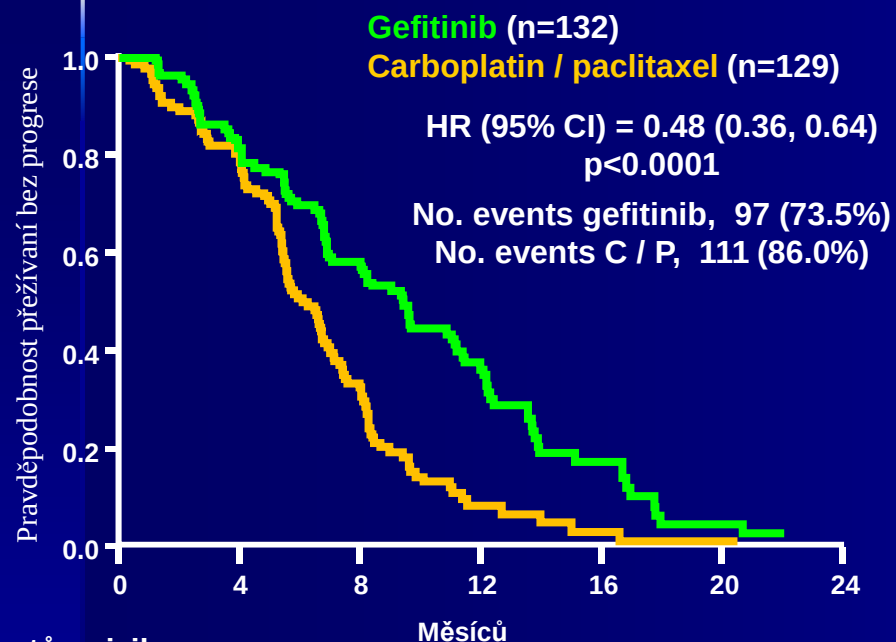
- IPASS - studie fáze III zkoumala účinnost gefitinibu po stanovení diagnózy (v I. linii) u nemocných s NSCLC
- Ve východní Asii byli nekuřáci nebo bývalí lehčí kuřáci s adenokarcinomem léčení buď gefitinibem, nebo karboplatinou s docetaxelem
- Přítomnost mutace genu EGFR je dle této studie prediktivním faktorem lepší odpovědi na léčbu gefitinibem
- V ČR se předpokládá registrace gefitinibu při I., II, III linii léčby nemocných s pokročilým NSCLC s pozitivními mutacemi genu EGFR

IPASS

- doba do progresu u EGFR M+ a M-

EGFR M+

EGFR M-



Pacientů v riziku :

Gefitinib
C / P

132
129

108
103

71
37

31
7

11
2

3
1

0
0

91
85

21
58

4
14

2
1

1
0

0
0

0
0

Treatment by subgroup interaction test, p<0.0001

HR <1 ukazuje nižší riziko progresu na gefitinibu
ITT populace C / P, carboplatin / paclitaxel

Gefitinib ve II. linii léčby NSCLC

Žena, 72 let, adenokarcinom, klinické st. IV, metastatické postižení obou plic, předchozí CHT - gemcitabin + cisplatina



Cetuximab (Erbix)

- Preparát vzniklý spojením chimérické myší anti-EGF a humánní imunoglobulinové monoklonální protilátky (C225)
- Inhibuje angiogenezi a metastazování
- Indukuje apoptózu a blokuje reparační mechanismy
- Publikovaná studie fáze 3 (FLEX) ukázala, že ve skupině nemocných s NSCLC léčených cetuximabem společně se standardní chemoterapií platinovým derivátem s cytostatikem 3. byl medián přežití delší (15 měsíců) než ve skupině nemocných léčených pouze konvenční chemoterapií
- Dobrý efekt cetuximabu v léčbě NSCLC byl zaznamenán i při kombinaci cetuximabu s radioterapií a chemoterapií s cisplatinou
- Zatím nebyl v případě NSCLC zaznamenán rozdíl v odpovědi na léčbu cetuximabem podle mutací KRAS a EGFR

Inhibice angiogenezi u NSCLC

- Angiogeneze má úlohy v řadě stádií růstu a progresu všech typů solidních nádorů
 - nádory nejsou schopny růstu nad 1–2 mm bez vlastní vaskulatury¹
- Exprese vysokých hladin VEGF je spojena se špatnou prognózou NSCLC^{2–4}
- Chemoterapie nemá potenciál pro další prodlužování přežití, jsou potřebné nové léčebné strategie

¹Folkman J. J Natl Cancer Inst 1990;82:4–6; ²Volm M, et al. Int J Cancer 1997;74:64–8

³O'Byrne KJ, et al. Br J Cancer 2000;82:1427–32; ⁴Fontanini G, et al. Br J Cancer 2002;86:558–63

⁵Socinski MA. Respir Care Clin N Am 2003;9:207–36

Angiogeneze při vzniku a růstu nádoru a metastáz



Poon RT, et al. J Clin Oncol 2001;19:1207–25

Bevacizumab (Avastin) v léčbě NSCLC

- Monoklonální protilátka receptoru VEGF
- Při přidání k chemoterapii (paklitaxel + karboplatina, ale i jiné) **prodlužuje přežití nemocných s nedlaždicobuněčným NSCLC (prolomen medián 12 měsíců)**
- **Zvyšuje četnost odpovědí a prodlužuje přežití bez progresu**
- Jen málo závažných krvácení, včetně hemoptýzy

*Folkman J. J Natl Cancer Inst 1990;82:4–6; Volm M, et al. Int J Cancer 1997;74:64–8
O'Byrne KJ, et al. Br J Cancer 2000;82:1427–32; Fontanini G, et al. Br J Cancer
2002;86:558–63
Socinski MA. Respir Care Clin N Am 2003;9:207–36*

Bevacizumab (Avastin) 24. 8. 2007 registrován v EU pro léčbu NSCLC

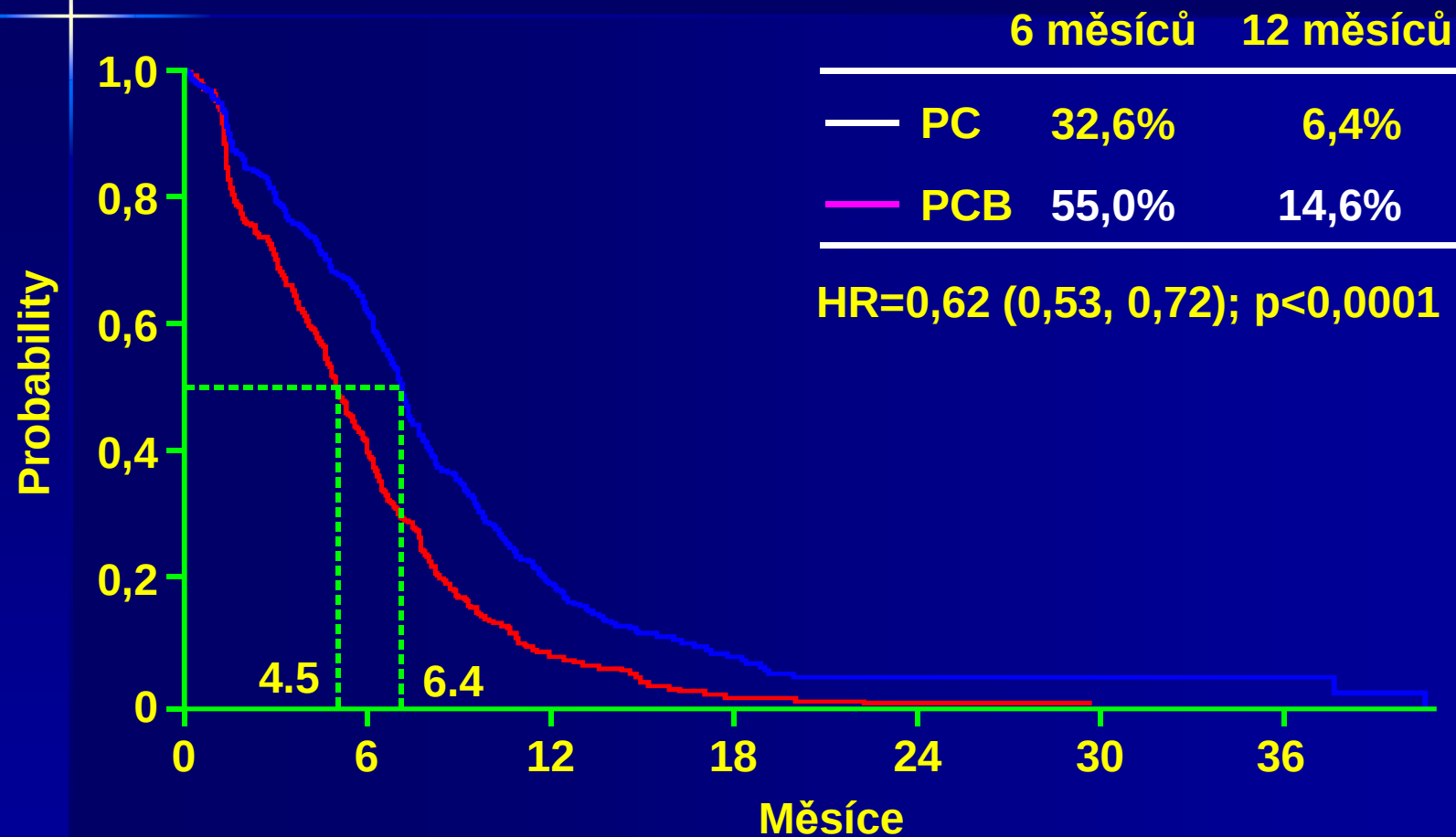
V Evropské unii byl registrován Avastin v dávce
7,5 mg/kg nebo 15 mg/kg přidáný
k chemoterapeutickému režimu s platinou

Je indikován k léčbě první linie nemocných s
nereseekabilním pokročilým, metastatickým nebo
rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem
jiného histologického typu, než predominantně z
dlaždicových buněk

V ČR zatím nebyla stanovena úhrada ?

- Registrace byla provedena na základě dat z klíčových studií fáze III E4599 a AVAiL, které obě prokázaly účinnost Avastinu! v kombinaci chemoterapeutickým režimem s platinou

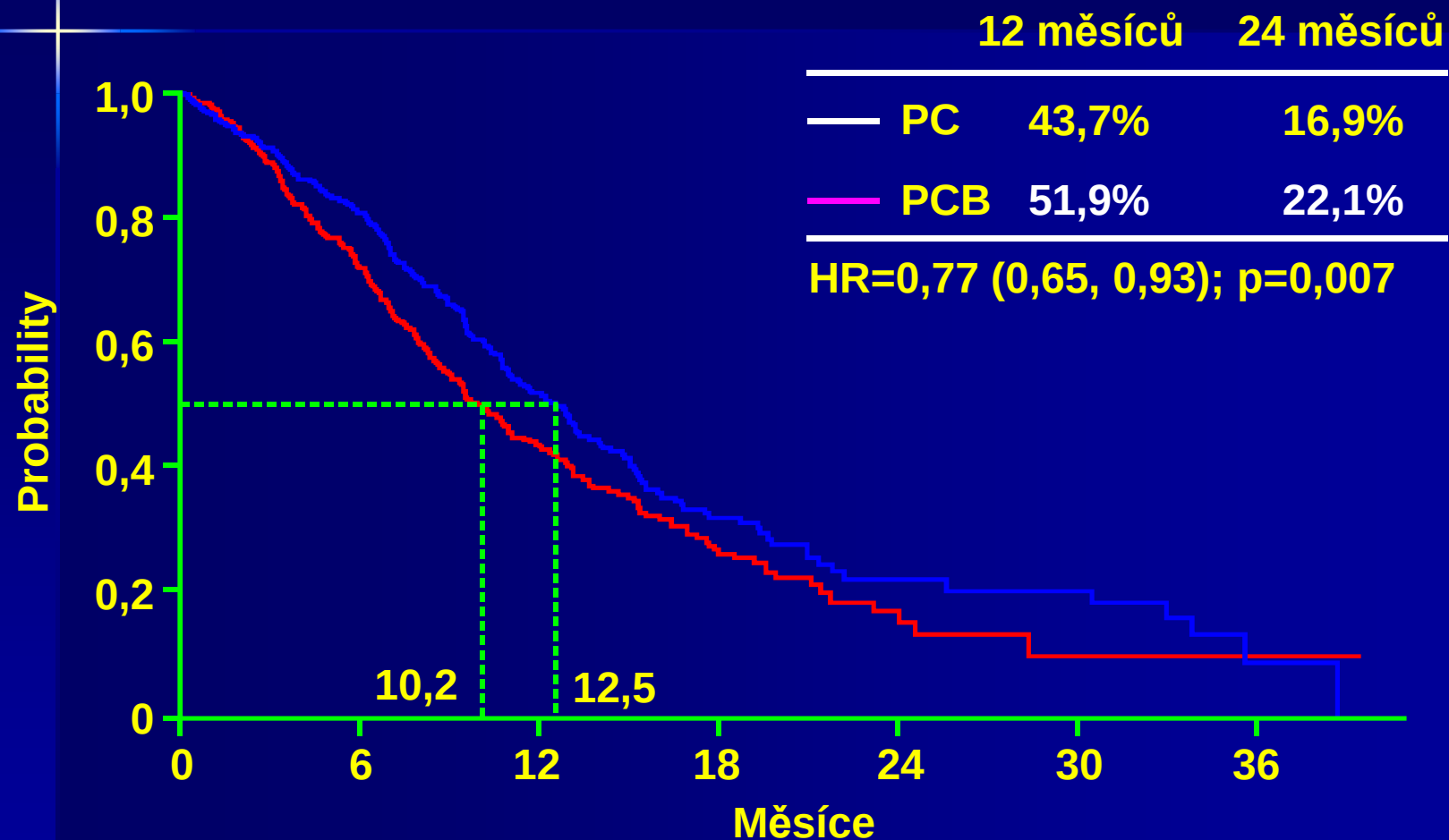
ECOG 4599 - přežití bez progrese



HR = hazard ratio

Sandler A, et al. J Clin Oncol 2005;23(June 1 Suppl.):2s (Abstract LBA4)

ECOG 4599 - celkové přežití



Sandler A, et al. J Clin Oncol 2005;23(June 1 Suppl.):2s (Abstract LBA4)

Vandetanib (Zactima)

- Působí současně na receptor pro epidermální růstový faktor i na receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor
- Zatím registrován jen k léčbě vzácného medulárního karcinomu štítné žlázy
- Intenzivně probíhají klinické studie II. a III. fáze i u ostatních typů karcinomů včetně NSCLC

Udržovací léčba - principy

Oddálení progrese nemoci

Prevence zhoršení příznaků

Udržení celkového stavu k umožnění následné léčby

Prodloužení celkového přežití

Co očekáváme od udržovací léčby?

Účinnost

- Oddálí progresi nemoci

Dobrou snášenlivost

- Nemá život ohrožující nežádoucí účinky
- Umožní nemocný regenerovat
- Nemá nežádoucí účinky, které by negativně ovlivnily kvalitu života

**Pozitivní poměr
riziko : zisk**

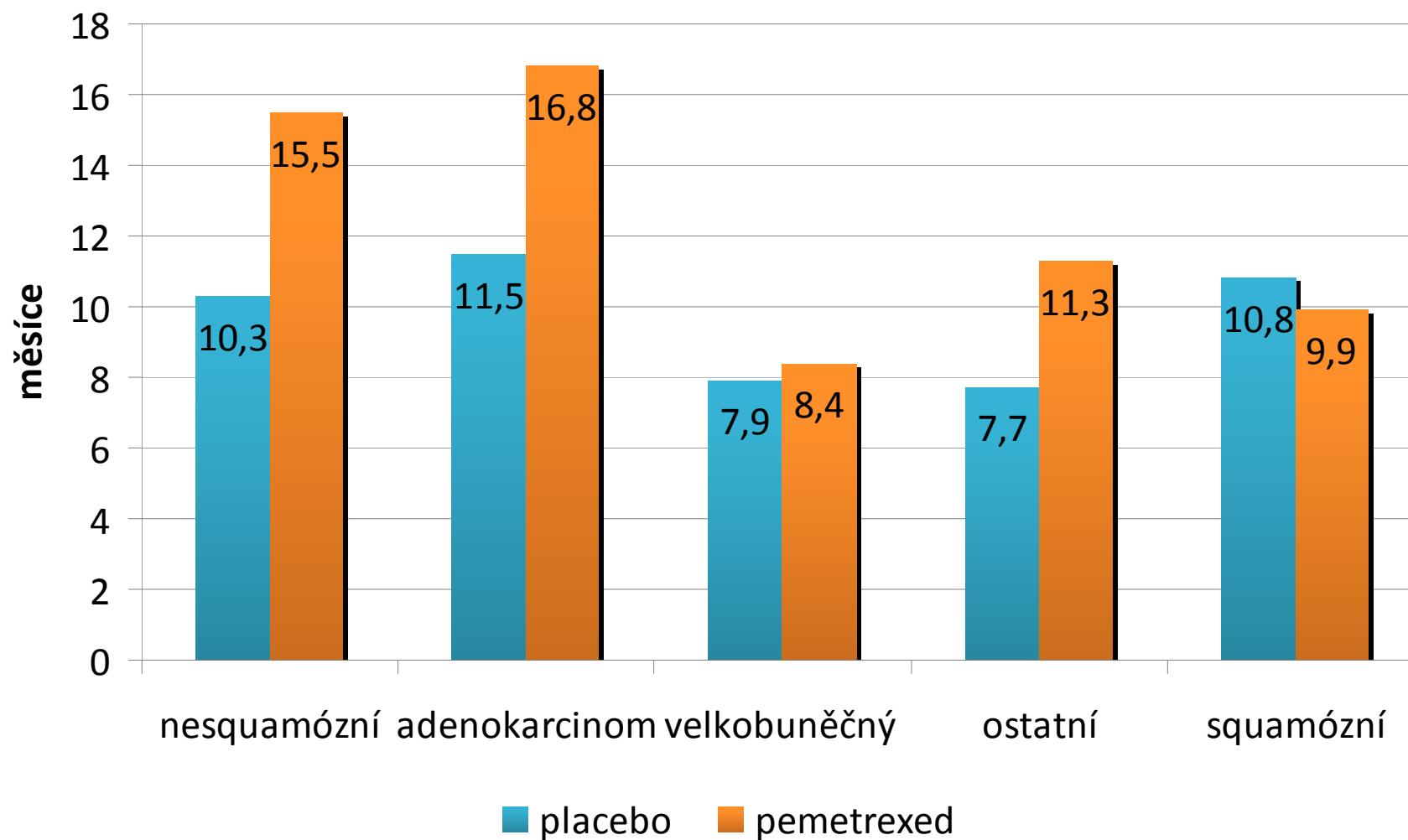
- Bez negativního vlivu na kvalitu života
- Umožní nemocným zachovat normální život

Udržovací léčba „maintenance therapy“ - PEMETREXED

- **Pemetrexed** - jako udržovací léčba po 4 cyklech chemoterapie ve složení platinový preparát a cytostatikum 3. generace, pokud bylo dosaženo odpovědi
- Ve srovnání s placebem dosaženo u nemocných s adenokarcinomem celkové přežití 16,8 měsíce oproti 11,5 měsíce
- Ve skupině s neskvamózním karcinomem 15,5 měsíce oproti 10,5 měsíce

Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu T, et al. Maintenance pemetrexed (Pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (Plac) plus BSC: A randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2009; 27: 18S (CRA8000)

Studie JMEN - medián celkového přežívání (měsíce)



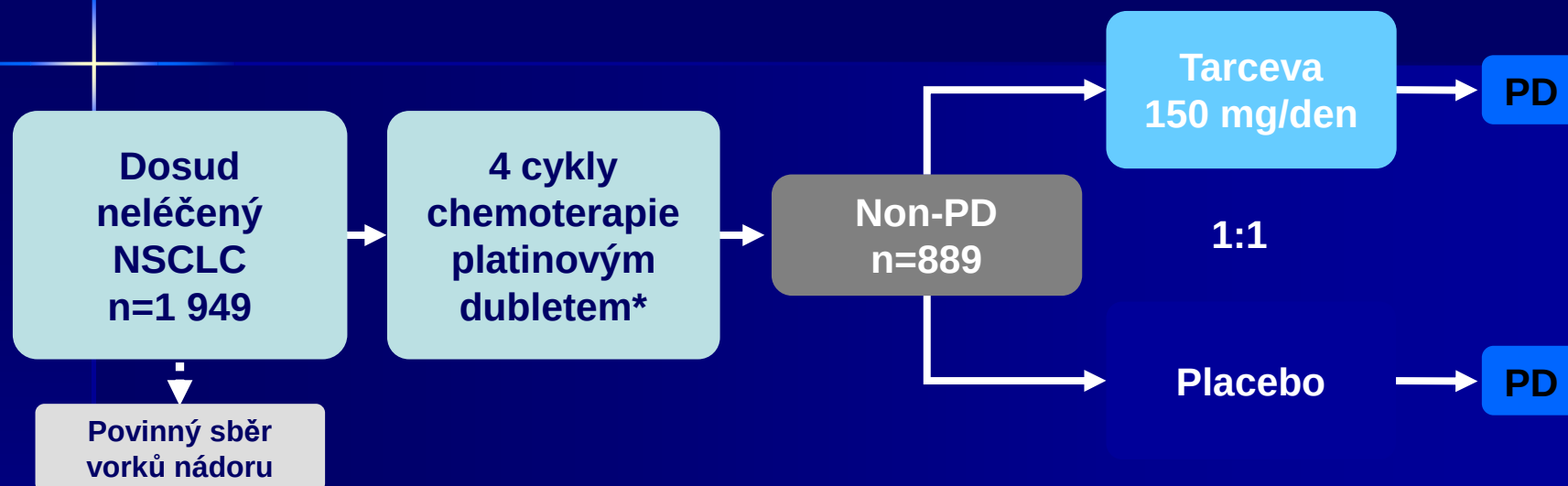
Udržovací léčba „maintenance therapy“ ERLOTINIB

- Erlotinib - ve studii SATURN podáván po minimálně 4 cyklech chemoterapie na bázi platiny a jeho účinek byl opět bezprostředně porovnáván s placebem
- Signifikantnímu zlepšení přežití bez progresu (PFS) a celkového přežití (OS) ve sledované populaci
- Efekt nezávislý na EGFR IHC, EGFR FISH, CA-SSR1 i stavu KRAS
- K signifikantnímu zlepšení PFS i OS došlo u nemocných s „divokým“ i mutovaným typem EGFR
- U nemocných s mutací EGFR v rameni s erlotinibem ještě nebylo dosaženo mediánu

Cappuzzo F, Coudert B, Wierzbicki R, et al. A phase III study of erlotinib as maintenance therapy in NSCLC to delay progression following first-line chemotherapy (SATURN). Eur J Cancer Supplements 2009; 7: 552

Studie fáze III SATURN

- udržovací léčba erlotinibem (Tarcevou) u pokročilého NSCLC



Stratifikace

- EGFR IHC (pozitivní vs negativní vs nejistý)
- Stádium (IIIB vs IV)
- ECOG PS (0 vs 1)
- Režim chemoterapie (cisplatina/gemcitabin vs karboplatina/docetaxel vs jiný)
- Anamnéza kouření (současný vs bývalý kuřák vs nekuřák)
- Region

Primární cíle

- Přežití bez progrese (PFS) u všech nemocných
- PFS u nemocných s nádory s EGFR IHC+

*cisplatin/paclitaxel; cisplatin/gemcitabine; cisplatin/docetaxel; cisplatin/vinorelbine; carboplatin/gemcitabine; carboplatin/docetaxel; carboplatin/paclitaxel

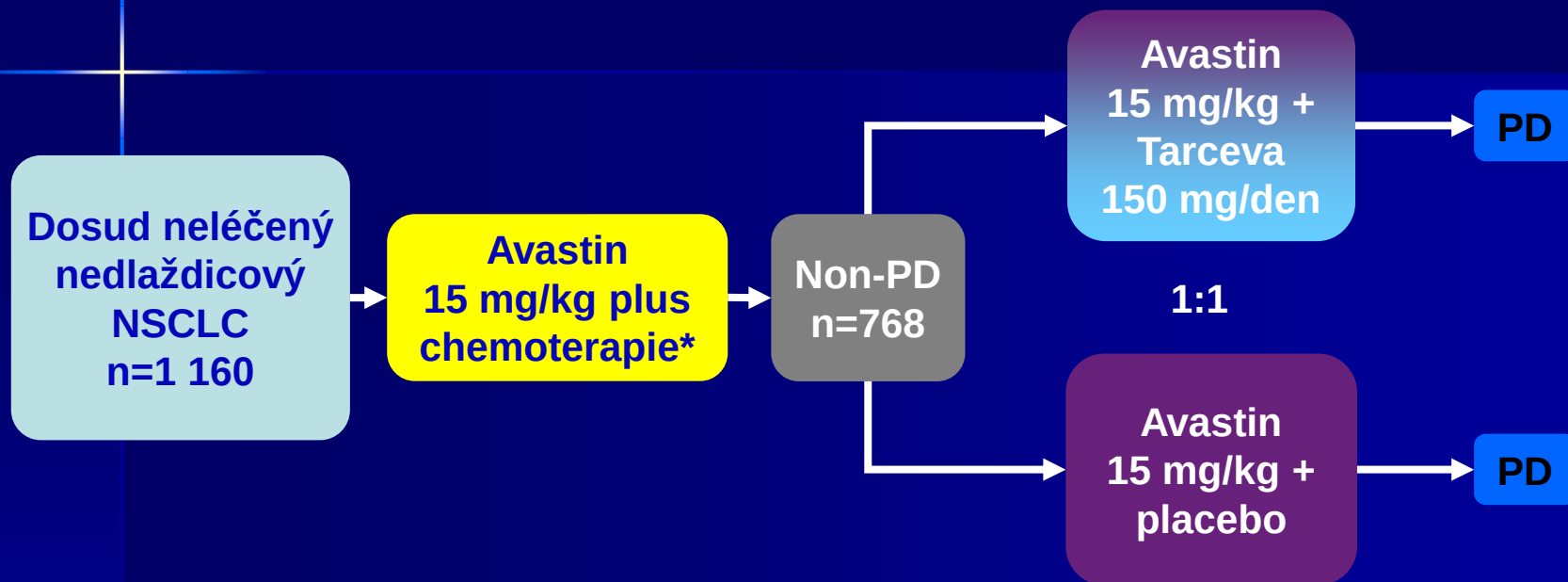
Udržovací léčba „maintenance therapy“ ERLOTINIB

- Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III (ATLAS) - porovnávala bevacizumab s erlotinibem nebo bez erlotinibu po ukončení 1. linie léčby režimem chemoterapie s bevacizumabem u nemocných s lokálně pokročilým, rekurentním nebo metastatickým NSCLC
- Nemocní byli randomizováni k léčbě bevacizumabem po dokončení 4 cyklů chemoterapie s bevacizumabem bez progresu nemoci nebo významné toxicity
- Přidání erlotinibu k bevacizumabu po 4 cyklech chemoterapie s bevacizumabem významně zlepšilo přežití bez progresu (PFS; HR 0,722; $p = 0,0012$), zlepšení PFS bylo pozorováno v různých podskupinách

Miller VA, O'Connor P, Soh C, Kabbinavar F, for the ATLAS Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2009; 27: 18S (suppl; abstr LBA8002)

Studie fáze III ATLAS

udržovací léčba erlotinibem po přidání k bevacizumabu do progresu



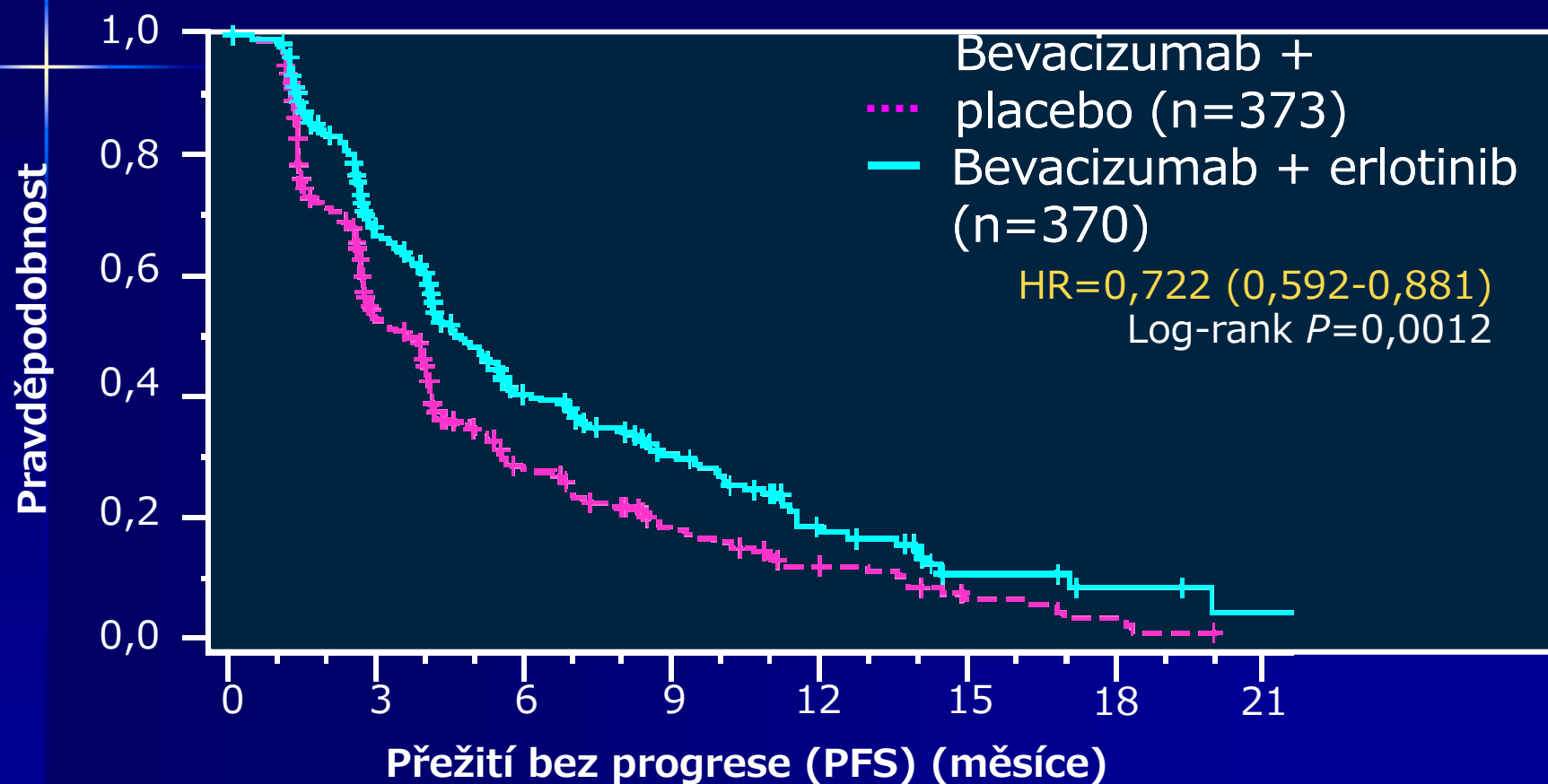
Stratifikace

- Pohlaví (muži vs ženy)
- Anamnéza kouření (nekuřáci vs současní/bývalí kuřáci)
- ECOG PS (0 vs ≥ 1)
- Režim chemoterapie (karboplatina/paklitaxel vs karboplatina/gemcitabin vs karboplatina/doc vs cisplatina/gemcitabin vs jiná)

Primární cíl

- Přežití bez progresu (PFS) u všech nemocných

ATLAS - přežití bez progresu (PFS) (ITT populace, hodnocení řešiteli)



Počet nemocných v

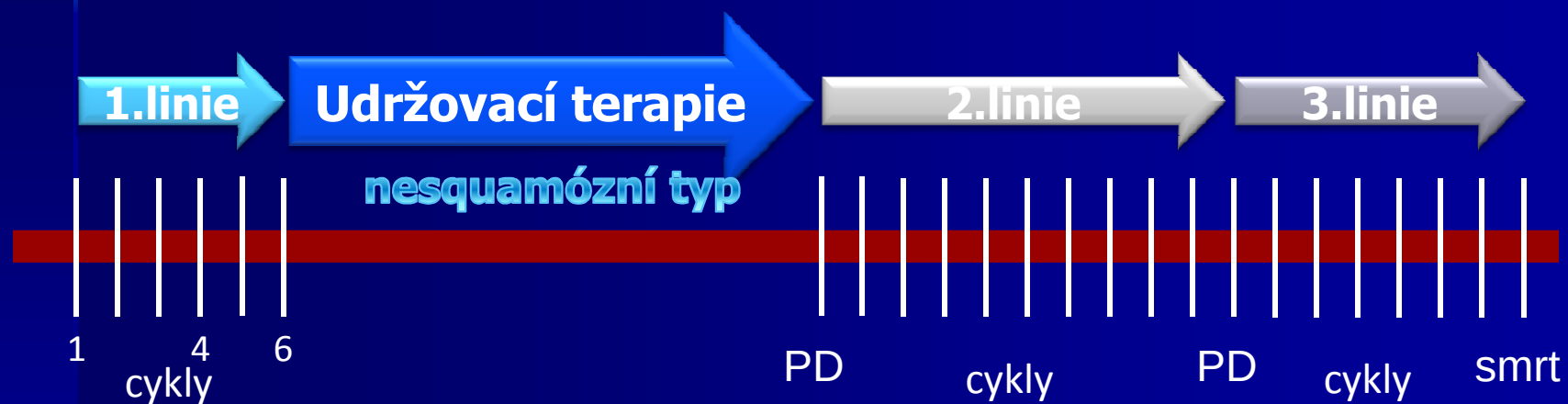
riziku:

Bev + Placebo	373	14	5	2	1	6	3	0
Bev + Erlotinib	37	17	8	4	5	6	3	1
	0	8	1	3	0			

ATLAS - další hodnoty přežití bez progrese (PFS)

	Bevacizumab + placebo (n=370)	Bevacizumab + erlotinib (n=373)
Medián PFS, měsíce (95% CI)	3,75 (2,83, 4,04)	4,76 (4,14, 5,52)
Četnost PFS, % (95% CI)		
3 měsíce	53,4 (47,5, 58,9)	67,7 (61,9, 72,7)
6 měsíců	28,4 (23,0, 34,1)	40,3 (34,2, 46,3)

Nový trend léčby pokročilého NSCLC



NSCLC předpokládaný vývoj léčby v letech 2009 a 2010

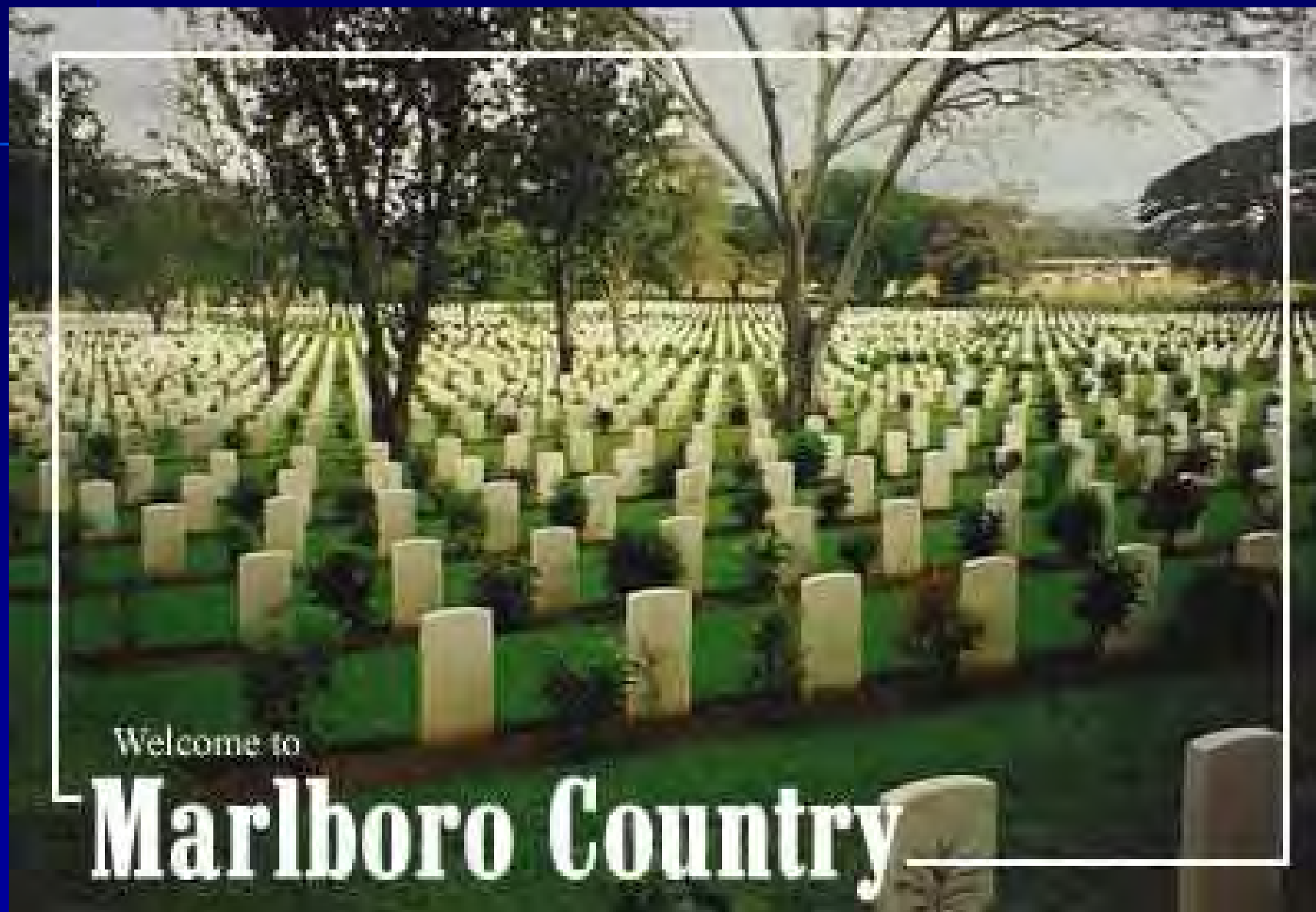
- Základ je **morfologická diagnóza** a to v bioptickém materiálu - histologie, cytologie?
- **Molekulárně genetická vyšetření** - diskutuje se biologický materiál k vyšetření (biopsie, cytologie, krev..)
- **Bevacizumab (Avastin)** v 1.linii neskvamózního NSCLC - v EU registrován, ČR?
- **Cetuximab (Erbix)** v 1.linii NSCLC?
- **Gefitinib (Iressa)** v 1. a dalších liniích léčby u nemocných s pozitivnímu mutacemi EGFR, v EU registrován
- **Pemetrexed (Alimta)** v 1. a 2. linii u adenokarcinomů a velkobuněčných karcinomů, v EU registrován
- **Pemetrexed (Alimta)** v pokračovací léčbě po 1. linii
- **Erlotinib (Tarceva)** v pokračovací léčbě po 1. linii - registrace v EU v 1. čtvrtletí 2010
- **Erlotinib (Tarceva) + bevacizumab (Avastin)** v pokračovací léčbě po 1. linii - registrace v EU ve 4. čtvrtletí 2010

Prognóza nemocných s bronchogenním karcinomem

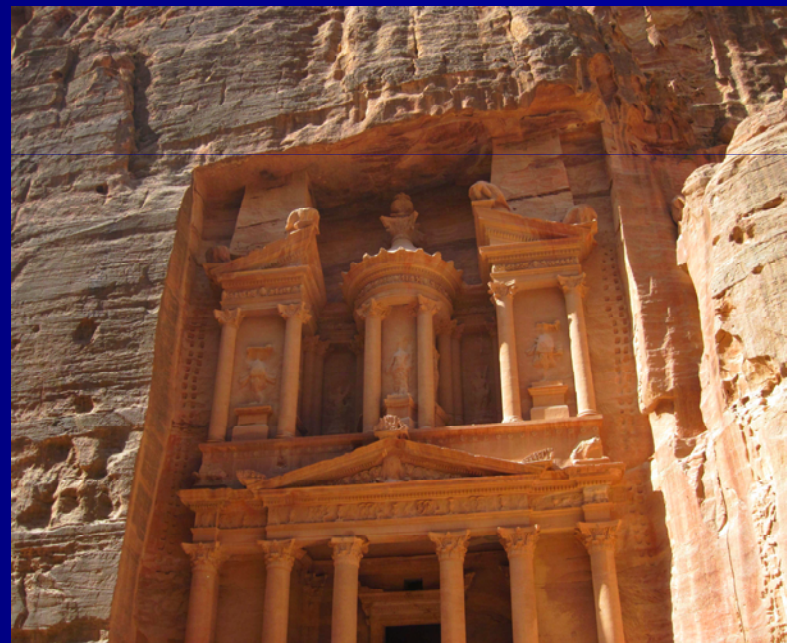
- NSCLC – 5-leté přežití do 10%
- SCLC – 5-leté přežití do 5%

PŘEDEVŠÍM PREVENCE!

Nikdy nezačít kouřit = nejlepší prevence



Děkuji za pozornost



Děkuji za pozornost



Podmínky pro další pokroky v léčbě karcinomu plic v České republice

- **Mezioborová spolupráce v diagnostice i léčbě a výzkumu**
onkologie-pneumologie, zobrazovací metody, bronchologické metody, patologická anatomie, molekulární genetika, chirurgie, radioterapie, anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicína, všechny interní obory, mikrobiologie, psychiatrie a psychologie, preklinické obory....)
- **Včasná diagnostika**
- **Poznání prediktivních faktorů**
- **Nové léčebné postupy** – farmakologické i nefarmakologické

Souhrn jednání zástupců České onkologické společnosti (ČOS) a České pneumologické a ftizeologické společnosti (ČPFS) o léčbě karcinomu plic (11.1.2008 v Brně)

- **Nejsložitější a nejnákladnější léčba karcinomu (10%) plic bude doporučena v KOC, která splňují následující podmínky**
- V KOC je pneumolog s atestací z klinické onkologie
- Lůžkové zázemí oboru PNE
- Okamžitá dostupnost intenzivní péče pneumologické péče
- 24-hodinová přítomnost pneumologa (řešení komplikací)
- Pracoviště intervenční bronchologie se zázemím hrudní chirurgie
- Komplexní diagnostické zázemí k přesnému stanovení diagnózy
- Výhledově i ke stanovení prediktivních faktorů
- **Schopnost spolupracovat s pracovištěm, které se věnuje zpracování dat především za účelem jednání s plátcí**
- **To znamená, že je schopno sledovat a interpretovat výsledky nákladné léčby**

Souhrn jednání zástupců České onkologické společnosti (ČOS) a České pneumologické a ftizeologické společnosti (ČPFS) o léčbě karcinomu plic (11.1.2008 v Brně)

- Pracoviště, která splňují požadavky na pneumoonkologické centrum
- Klinika TRN FN Plzeň
- Klinika pneumologie na Bulovce
- Všeobecná fakultní nemocnice v Praze???
- Plicní klinika v Thomayerově nemocnici
- Plicní klinika FN Motol
- Plicní klinika FN Hradec Králové
- Klinika nemocí plicních a TBC FN Brno
- Klinika plicních nemocí a TBC FN Olomouc
- Klinika TRN FN Ostrava

Počet pacientů dle jednotlivých center, erlotinib

Název centra	Celkový počet validních pacientů*		Prospektivní pacienti		Retrospektivní pacienti	
	N	%	N	%	N	%
1. Všeobecná FN Praha	17	4.3	15	4.6	2	3.0
2. FN Motol, Praha	49	12.4	31	9.5	18	26.9
3. FN Na Bulovce, Praha	58	14.7	50	15.3	8	11.9
4. FTN, Praha	11	2.8	8	2.4	3	4.5
5. FN Plzeň	96	24.4	96	29.4	0	0.0
6. FN Hradec Králové	41	10.4	32	9.8	9	13.4
7. FN Olomouc	49	12.4	42	12.8	7	10.4
8. FN Ostrava-Poruba	3	0.8	2	0.6	1	1.5
9. FN Brno	68	17.3	49	15.0	19	28.4
10. MOÚ Brno	2	0.5	2	0.6	0	0.0
Celkem	394	100.0	327	100.0	67	100.0

* Mezi validní nelze zařadit záznamy 427 pacientů, protože u nich není zadán jeden z následujících parametrů: datum narození, pohlaví, kouření, PS v době zahájení léčby Tarcevou, TNM a stádium v době diagnózy, histologický typ primárního nádoru, datum zahájení léčby Tarcevou, stádium v době zahájení léčby Tarcevou, linie léčby v době zahájení léčby Tarcevou, nejlepší odpověď při léčbě Tarcevou, aktuální stav pacienta.