

Plaušu vēža terapijas iespējas

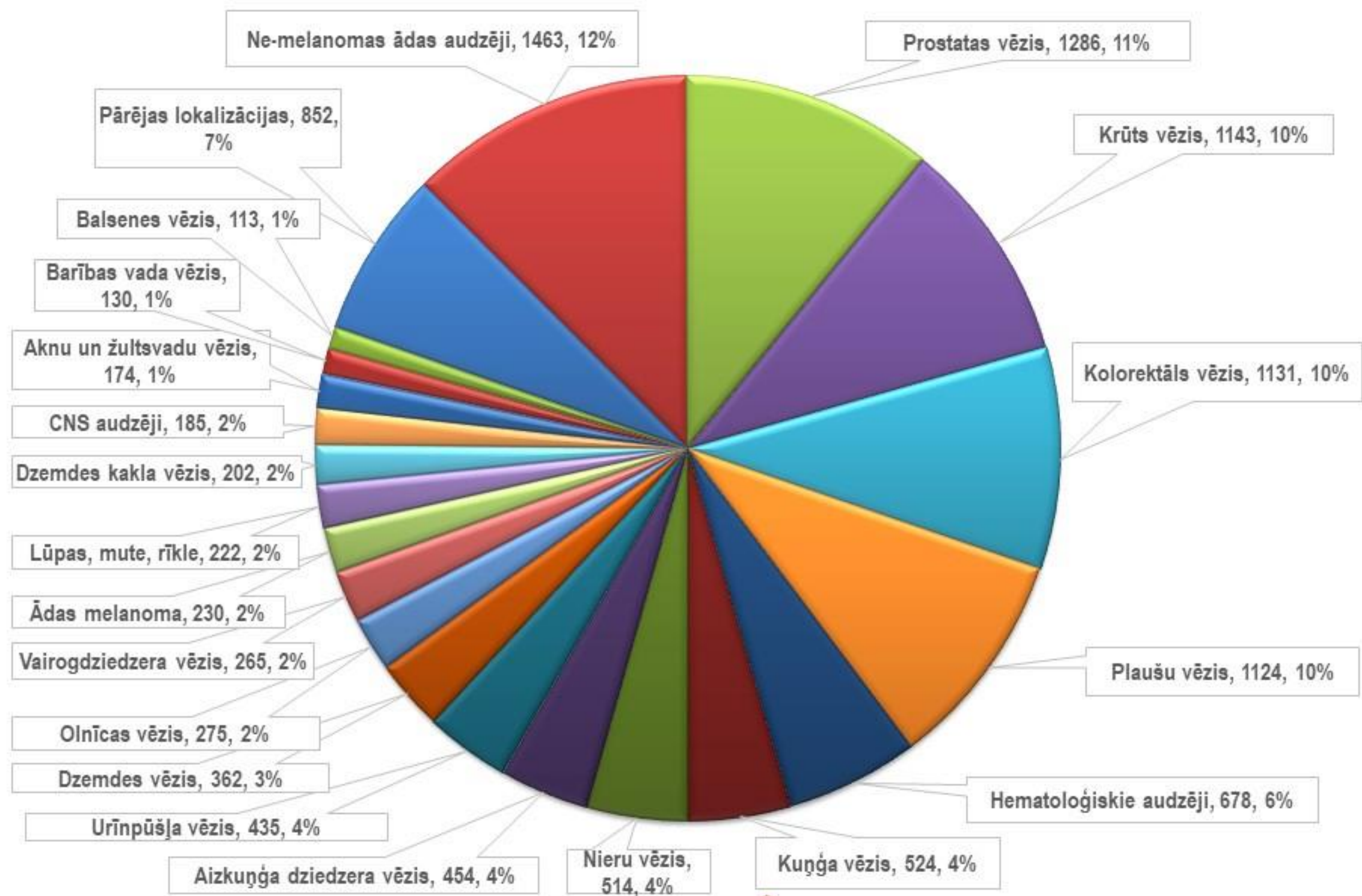
RAKUS LOC ONKOLOGS ĶĪMIJTERAPEITS DR.EVA VECVAGARE

*RAKUS TPSC TORAKĀLĀS ĶIRURĢIJAS UN INVAZĪVĀS PNEIMONOLOĢIJAS KLĪNIKA
TORAKĀLAIS ĶIRURGS DR.INTS SILIŅŠ.*

Rīga, 2023. gada janvāris

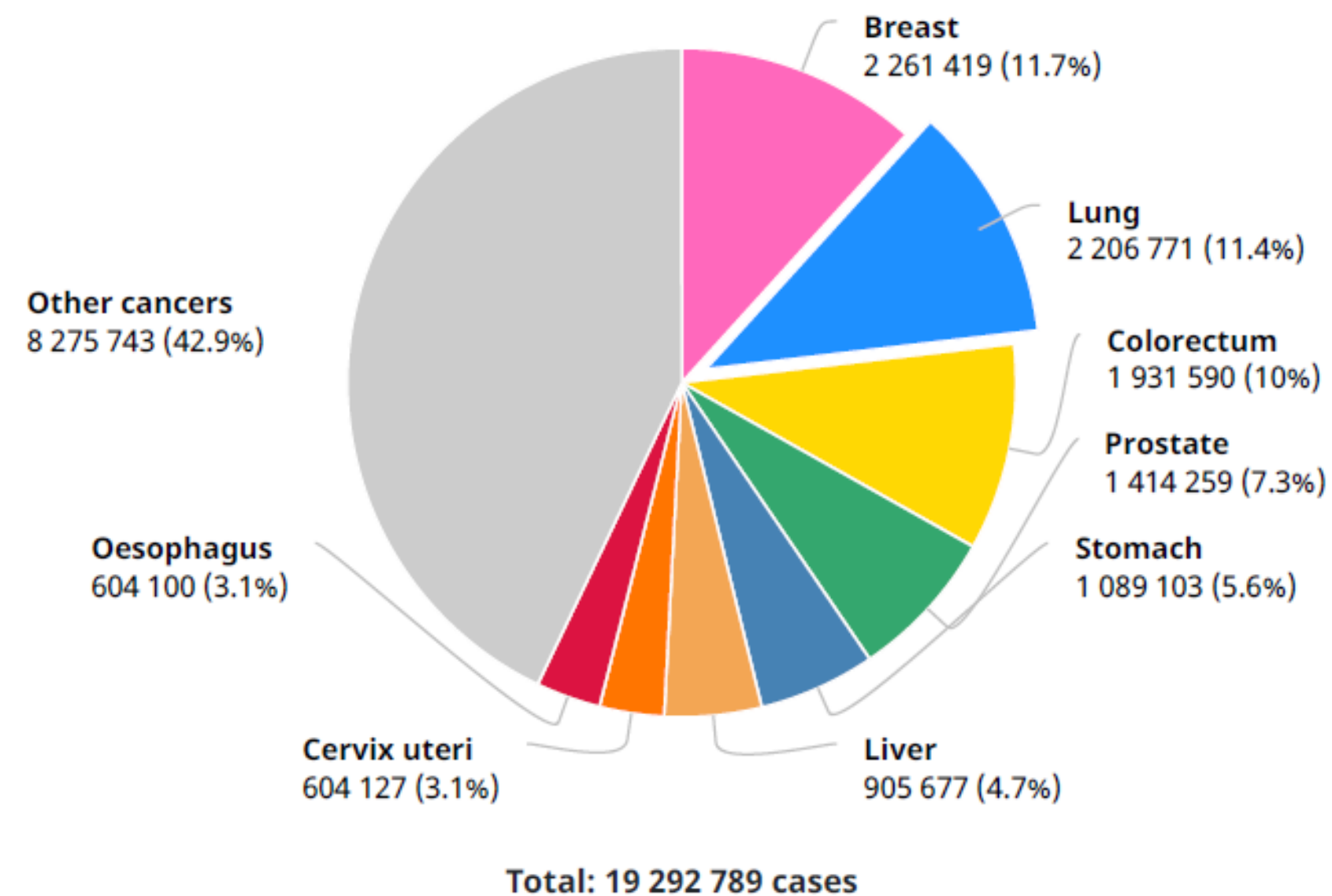
Prezentācija tapusi sadarbībā ar Roche. Medikamenti ir recepšu zāles.

Saslimstība ar biežāk izplatītajiem ļaundabīgajiem audzējiem Latvijā 2017. gadā - kopā 11762 jauni pacienti

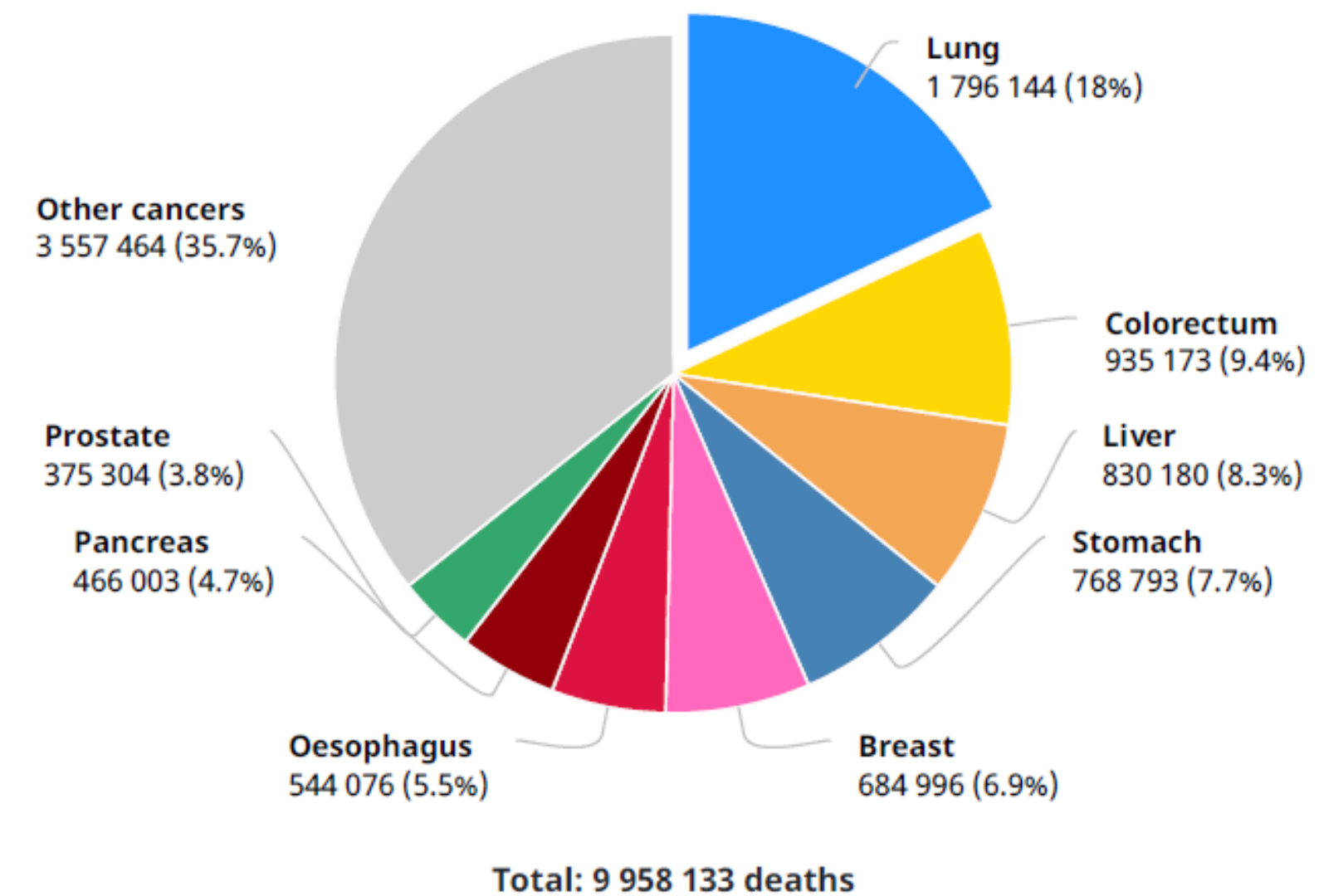


Plaušu vēzis – vadošais nāves cēlonis starp onkoloģiskajām saslimšanām

Number of new cases in 2020, both sexes, all ages



Number of deaths in 2020, both sexes, all ages



Plaušu vēzis

- Bieža onkoloģiska saslimšana – daudz vēlīni diagnosticētu pacientu
- 2017. gadā pirmo reizi diagnozi “plaušu vēzis” uzstādīja 1095 pacientiem:(<https://www.vmnvd.gov.lv/>)
 - I st – 163 (15%), II st – 116, III st – 218, IV st – 436 (40%)
- Liela pieredze
 - “Standartterapija” atbilstoši kompensējamo zāļu sarakstam;
 - Pieredze ar medikamentiem, kurus pacienti iegādājas par saviem līdzekļiem;
 - Līdzjūtības programmas;
 - Klīniskie pētījumi.

Plaušu vēzis šobrīd

- Ļaudabīgs plaušu audu audzējs, kas attīstās no plaušu un bronhu audiem.
- Zināmi desmitiem dažādu audzēju paveidu ar atšķirīgu terapiju, prognozi un dzīvildzi.
- Strauja patoloģiskās diagnostikas un terapijas evolūcija.

NSŠPV - 85%

55% adenokarcinoma, bronhoalveolārs, lielšūnu (sīko bronhu gļotu dziedzeru vēzis) ar ~12 apakštipiem

35% plakanšūnu vēzis ar ~6 apakštipiem

SŠPV - 15%

Plaušu vēža novēlotas dg iemesli

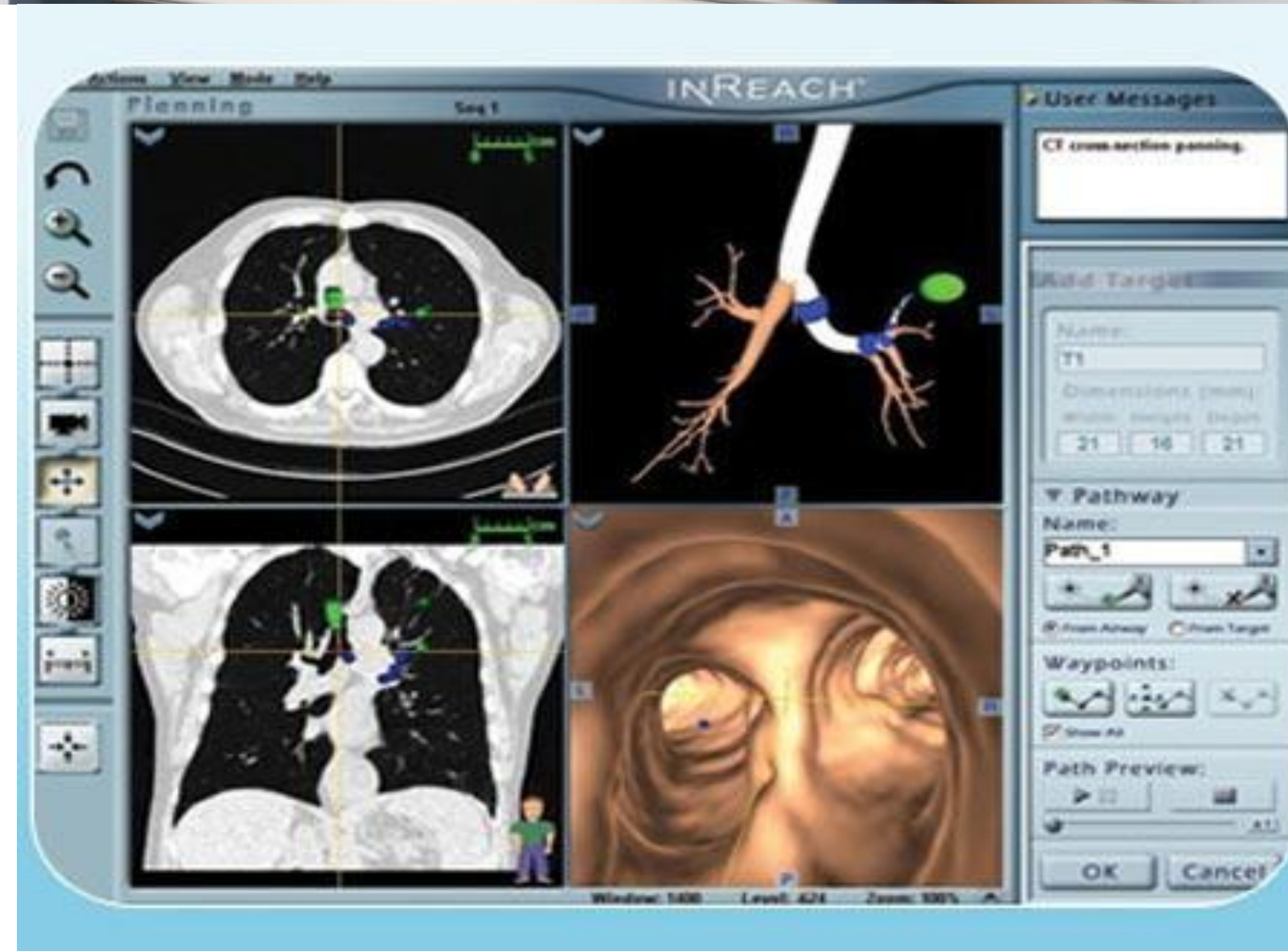
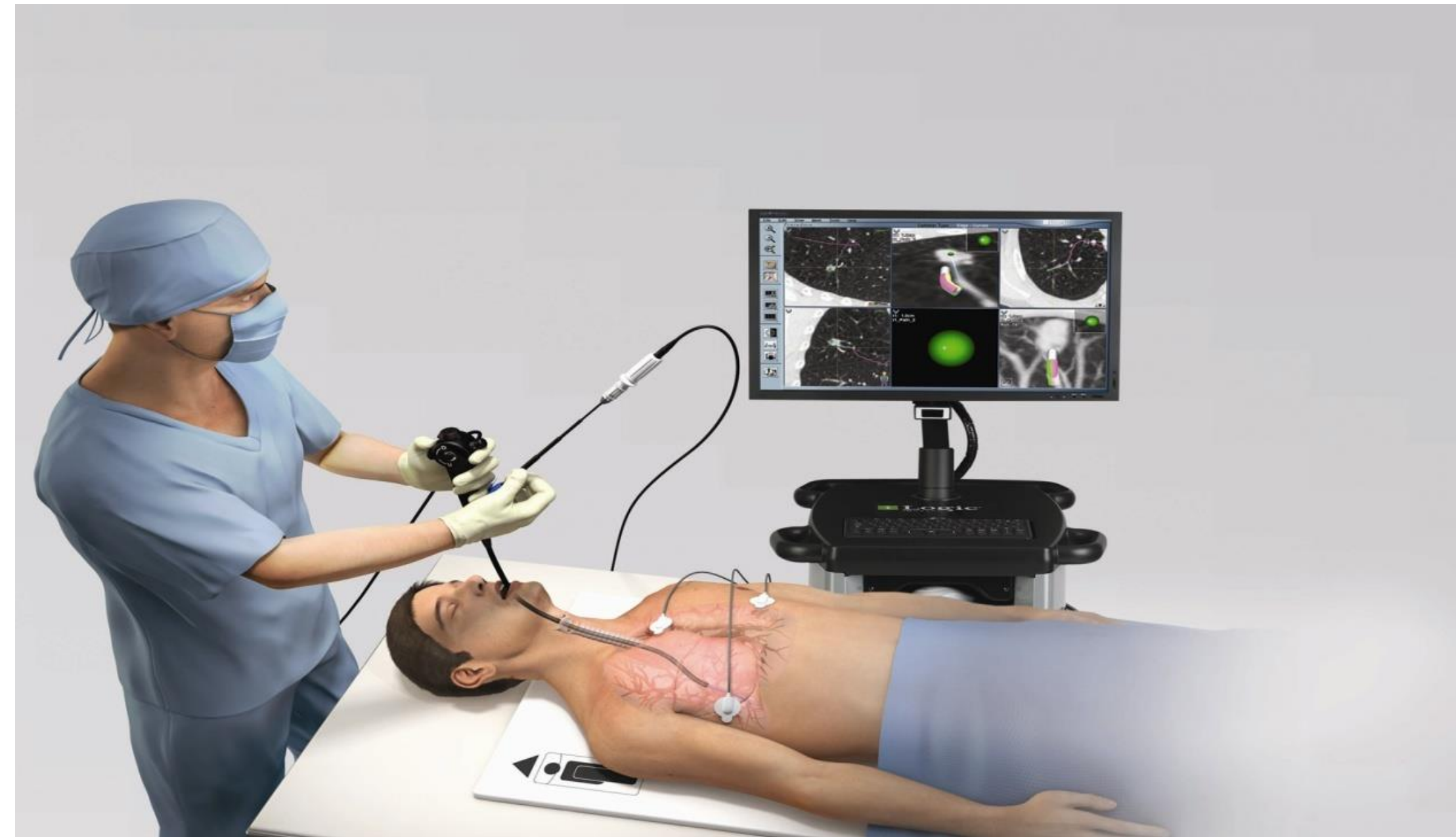
- Audzēja daba
 - Nav agrīnu specifisku simptomu
 - Rtg neefektīvs skrīningam
 - Pat ja simptomi ir – citu slimību «maskas»
 - HOPS, TB, Pneimonija, Abscesi, LPS, COVID-19 sekas!
- Šobrīd LV nenotiek PV skrīnings ar zemu devu DT
- Grūtības iegūt dg histoloģisku apstiprinājumu
 - «Tissue is issue» vs. Liquid biopsy
- Gan pacientu, gan ĢĀ nevienāda izpratne > ļoti dažādi ceļi līdz dg
 - «Zaļais koridors»?

Diagnozes histoloģisks apstiprinājums

Verifikācijas metodes:

- Centrāli lokalizēti veidojumi:
 - FBS + TBB
- Perifēri jaunveidojumi:
 - DT kontrolēta TTB
 - FBS + TBB
 - ENB + TBB
- Perifēri jaunveidojumi, kam iepriekšminētās metodes neinformatīvas / jaunveidojumi, kuri nav “sasniedzami” / neliela izmēra perifēri jaunveidojumi:
 - VATS ar ekspreshistoloģisku izmeklēšanu (“frozen section”)
- Videnes mezgli vai masas:
 - VMS vai VATS ar biopsiju

Elektromagnētiskā Navigācijas Bronhoskopija



Plaušu vēzis: stadijas noteikšana un ķirurģiska ārstēšana

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Staging and risk assessment

Locoregional LN staging in patients with non-metastatic NSCLC

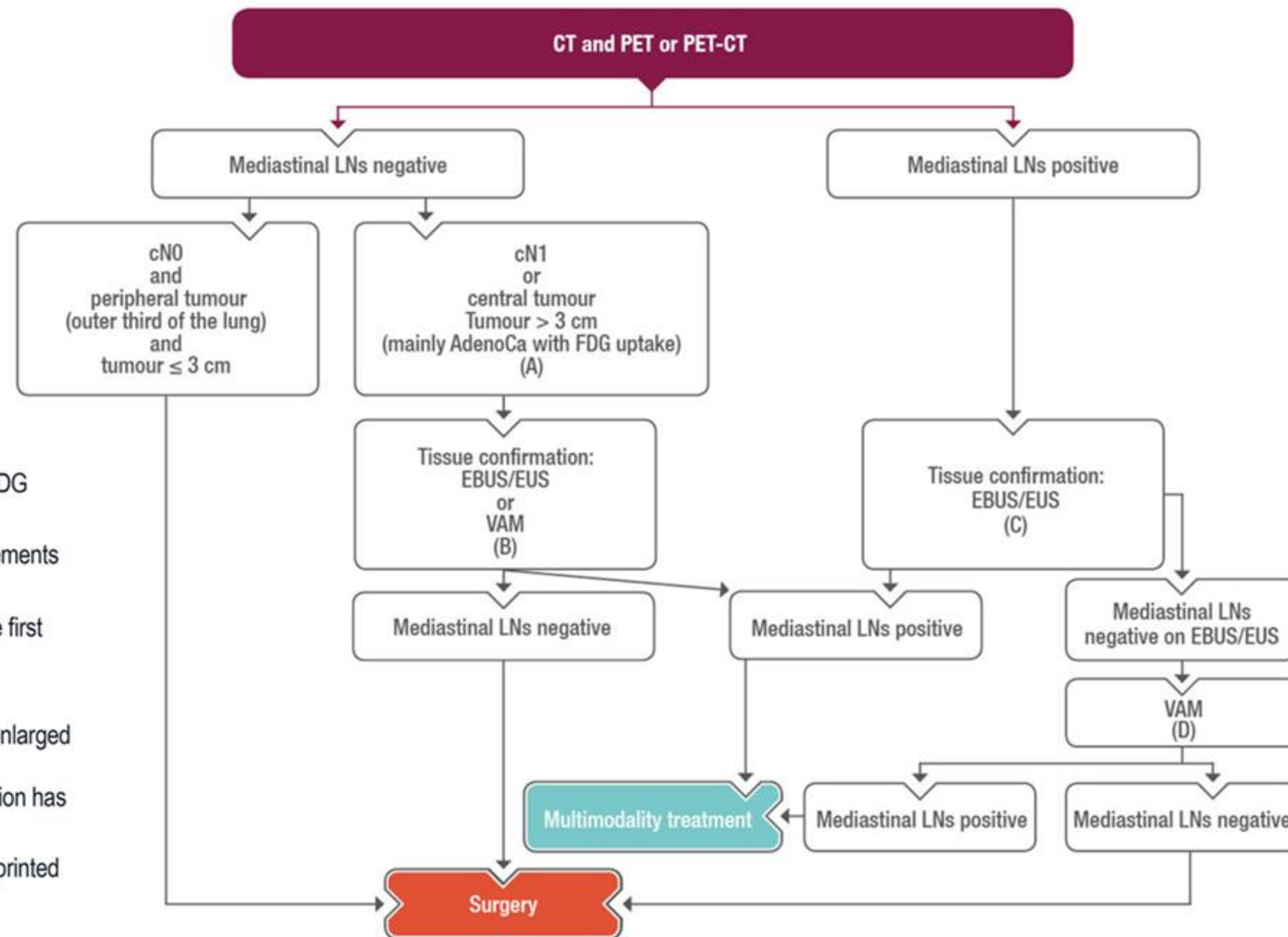
(A) In tumours > 3 cm (mainly in adenocarcinoma with high FDG uptake) invasive staging should be considered

(B) Depending on local expertise to adhere to minimal requirements for staging

(C) Endoscopic techniques are minimally invasive and are the first choice if local expertise with EBUS/EUS needle aspiration is available

(D) Due to its higher NPV, in the case of PET-positive or CT-enlarged mediastinal LNs, VAM with nodal dissection or biopsy remain indicated when endoscopic staging is negative. Nodal dissection has an increased accuracy over biopsy

De Leyn P et al. Eur J Cardiothorac Surg 2014;3:787–98. Reprinted with permission.

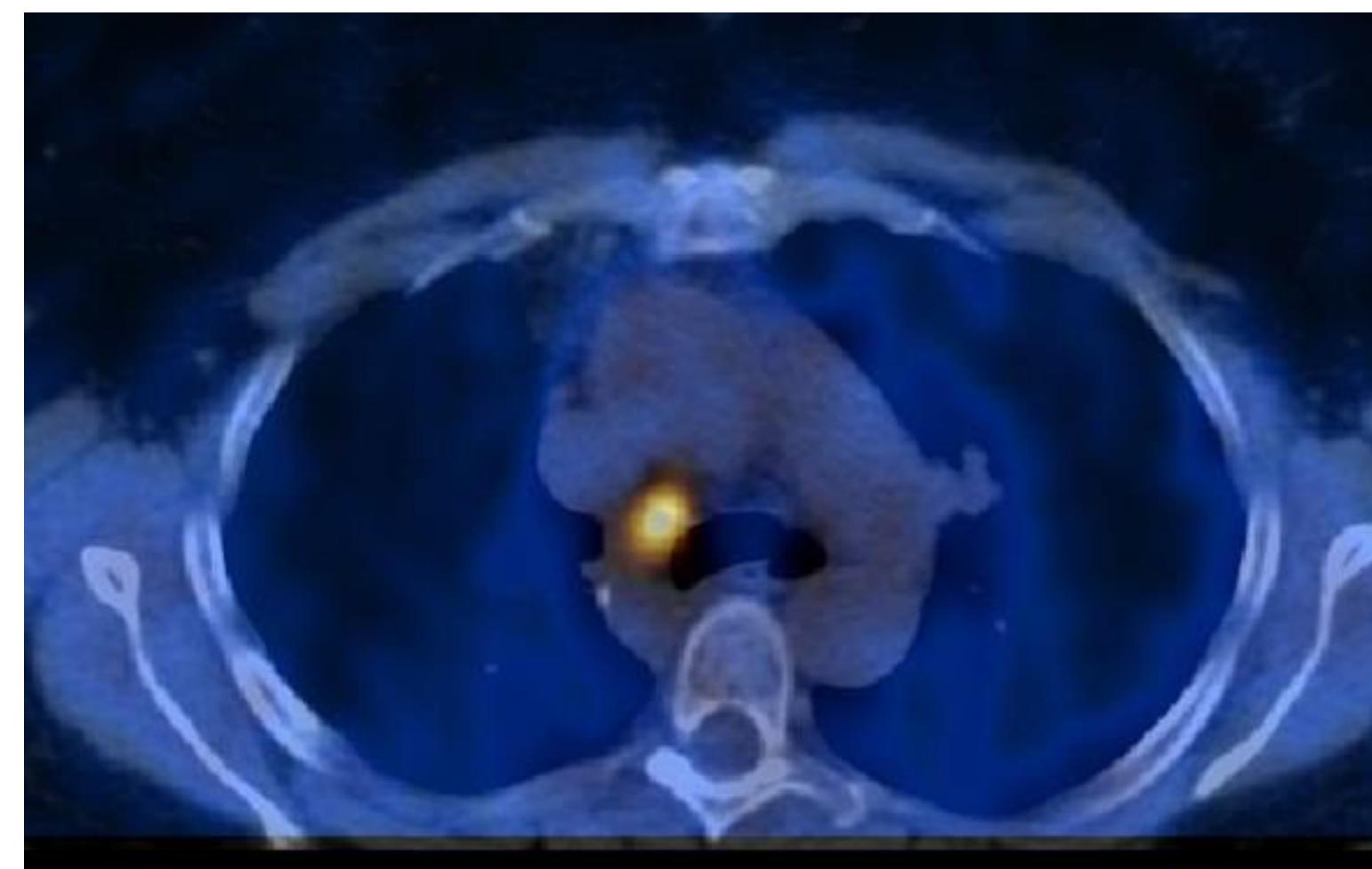
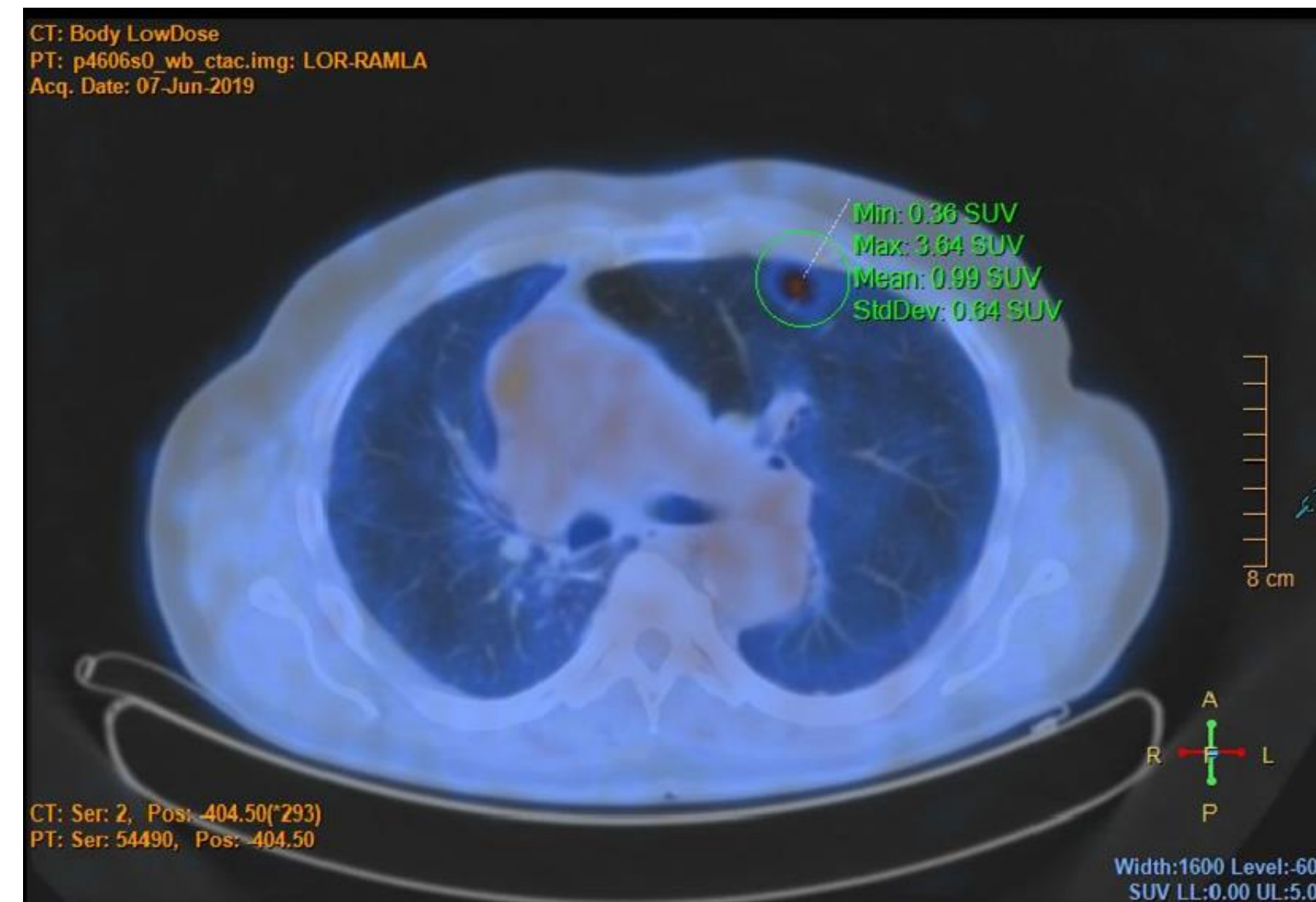


Plaušu vēzis: neinvazīvā stadijas noteikšana

- Laboratoriskie izmeklējumi:
 - PAA, bioķīmija (Ca, Sārmainā fosfatāze, aknu+nieru funkcionālie testi)
- **DT krūšu kurvim / vēdera augšējai 1/3 + i.v. Bolus kontrastviela** - lai izvērtētu:
 - Mezglu lokalizāciju, izmēru, robežas un kalcinātus
 - Reģionālo izplatību (saknes limfmezglus, invāziju videnē, pleirālu izsvīdumu)
 - Attālas metastāzes (aknu veidojumi, tilpumpprocess virsnierēs)
- **Visa ķermeņa PET/CT:** labākā metode attālu metastāžu atklāšanai
- *Vēdera USS: mts izmaiņu un limfmezglu invāzijas izvērtēšanai*
- Skeleta scintigrāfija: kaulu mts atklāšanai
- **Galvas smadzeņu MRI:** CNS mts atklāšanai
- Krūšu kurvja MRI: atsevišķi gadījumi
 - Pancoast karcinoma
 - Videnes / asinsvadu / nervu struktūru iesaistes izvērtēšanai

PET/CT

- Absolūta nepieciešamība plānojot ārstēšanu
- Plaušu vēzim 18F-FDG
- Latvijā no 2016.gada
- NVD apmaksā pie noteiktām indikācijām ar konsīlija lēmumu (no 01.09.2018.)
- Īpaši svarīgs videnes limfmezglu izvērtēšanai un attālu mts izslēgšanai
- Augsta negatīvā paredzošā vērtība (NPV)
- Nav informatīvs galvas smadzenēm (MR)



Plaušu vēzis: invazīvā stadijas noteikšana

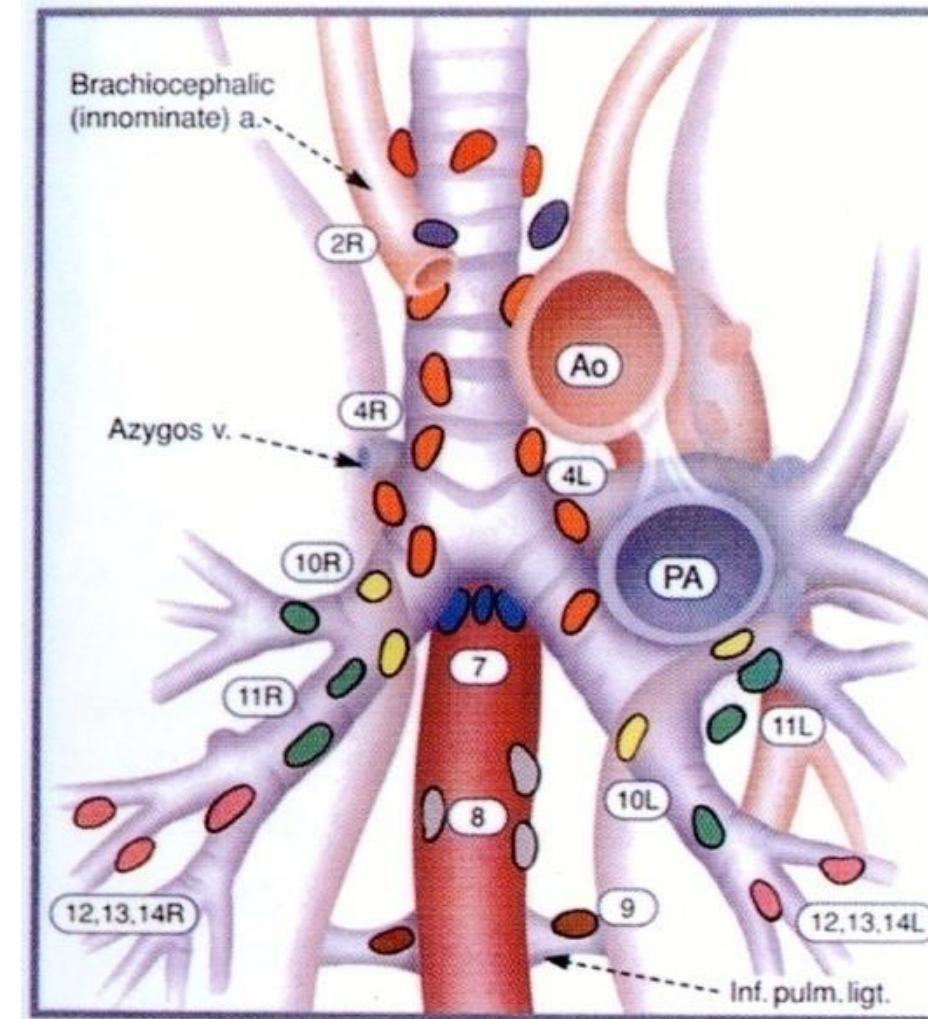
- Kakla mediastinoskopija (VMS)

> 1, 2, (*3), 4, 7, (*10)

- Priekšējā mediastinotomija kreisajā pusē

> 5, 6

- “Double-mediastinoscopy” - ja abas apvieno



Superior Mediastinal Nodes

- 1 Highest Mediastinal
- 2 Upper Paratracheal
- 3 Pre-vascular and Retrotracheal
- 4 Lower Paratracheal (including Azygos Nodes)

N₂ = single digit, ipsilateral
N₃ = single digit, contralateral or supraclavicular

Aortic Nodes

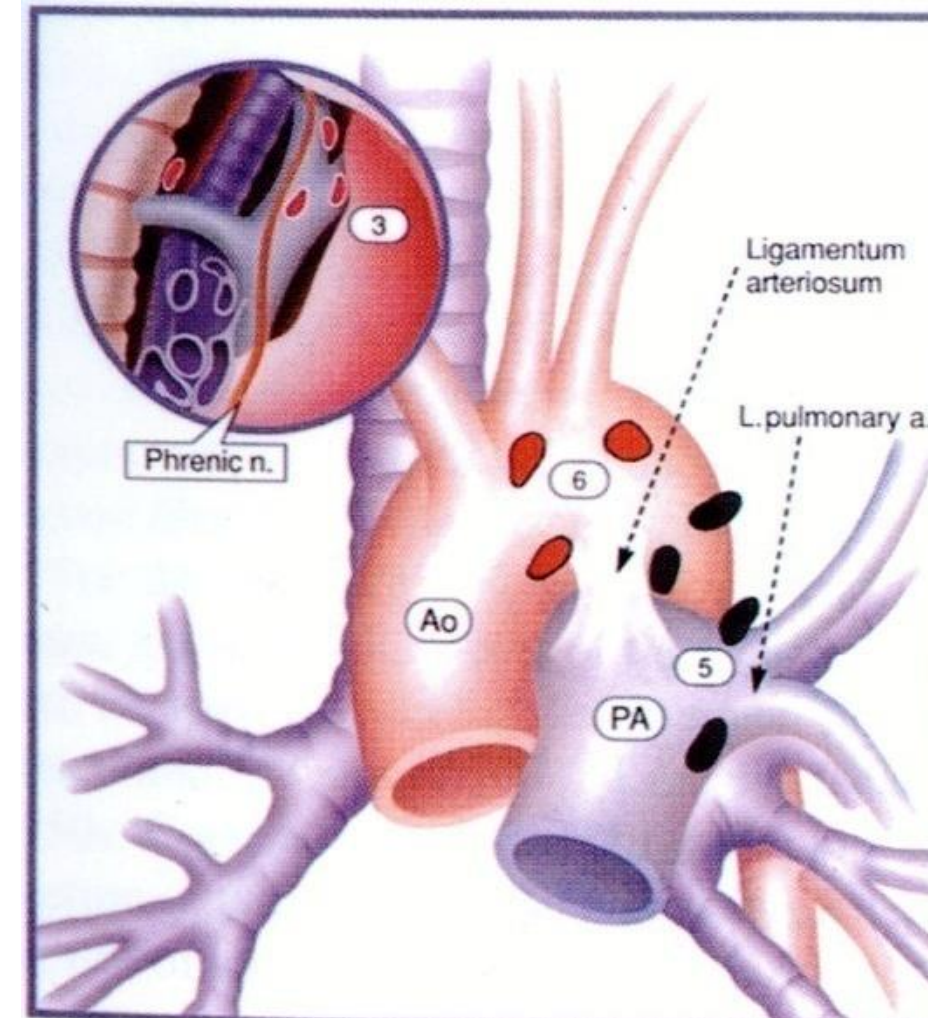
- 5 Subaortic (A-P window)
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

Inferior Mediastinal Nodes

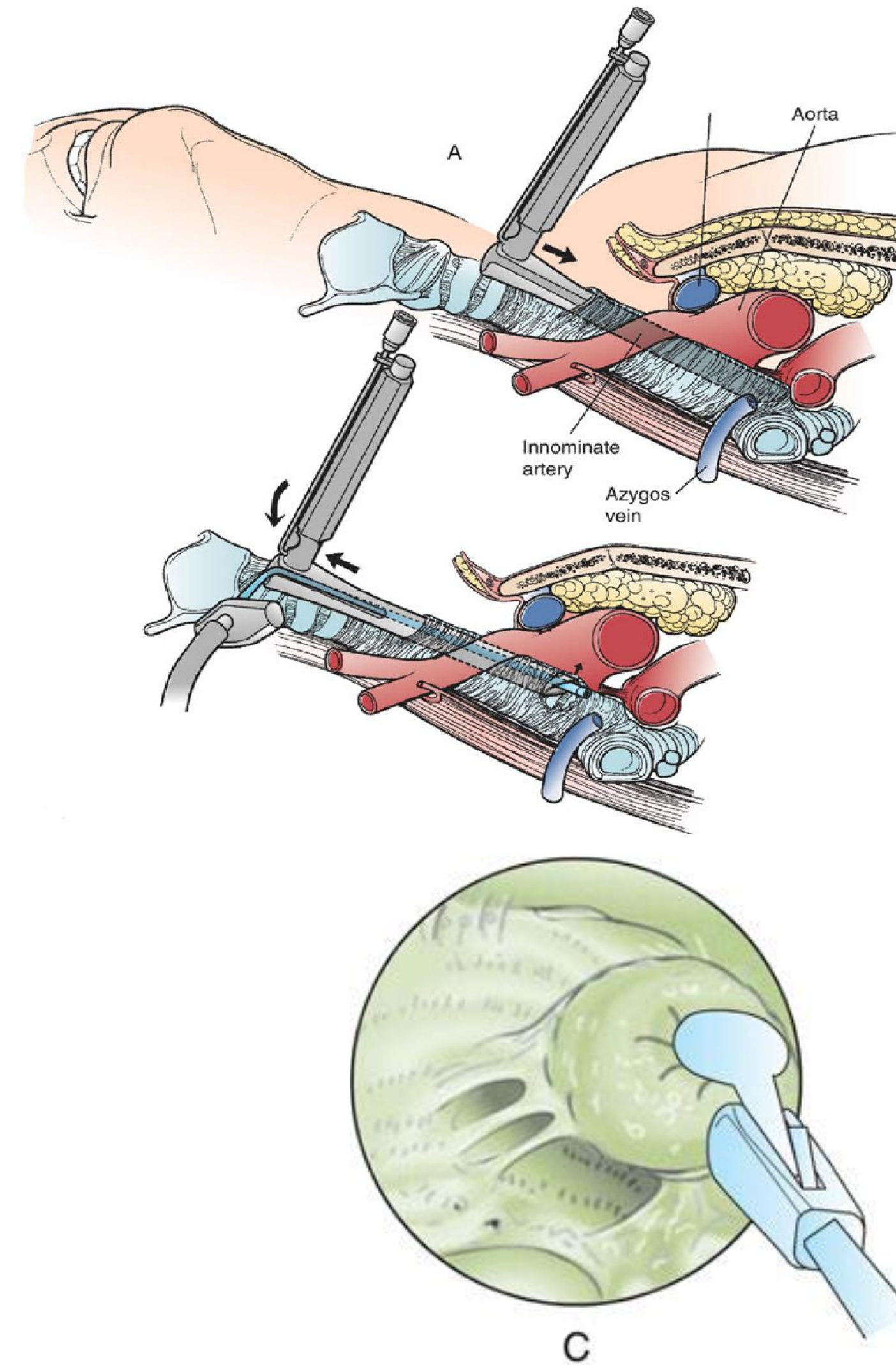
- 7 Subcarinal
- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary Ligament

N₁ Nodes

- 10 Hilar
- 11 Interlobar
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental

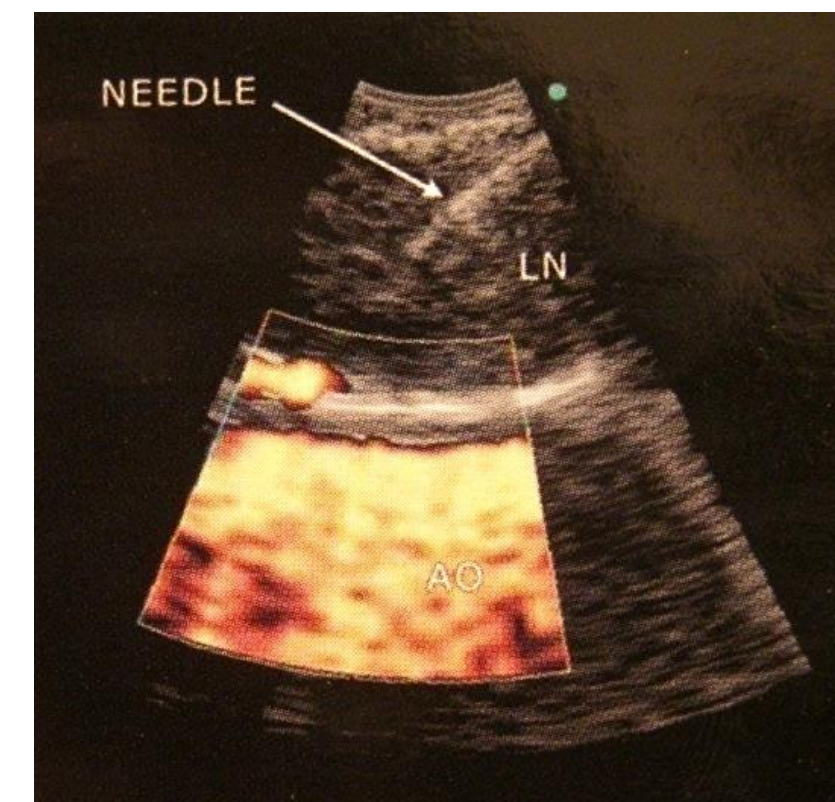
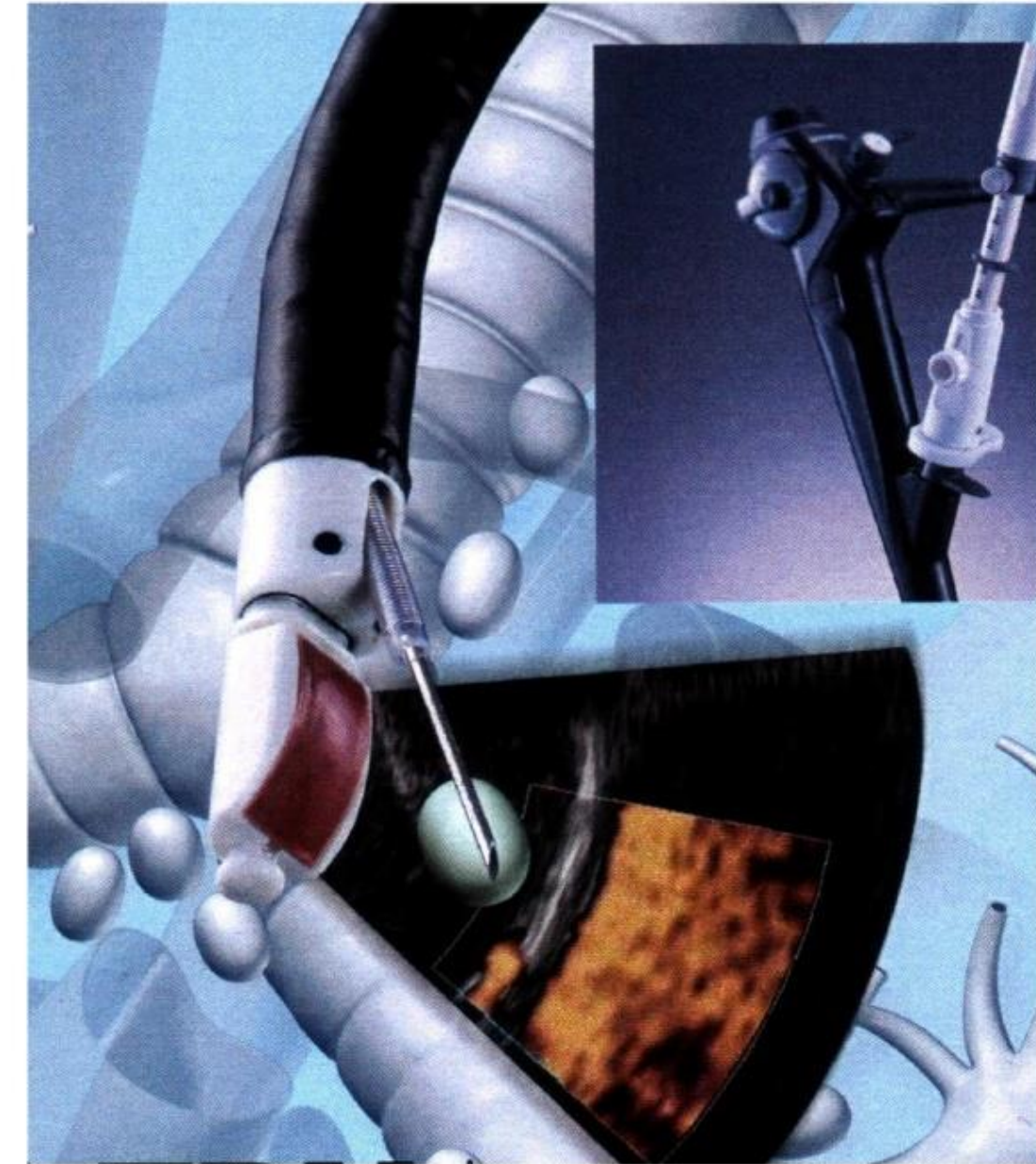
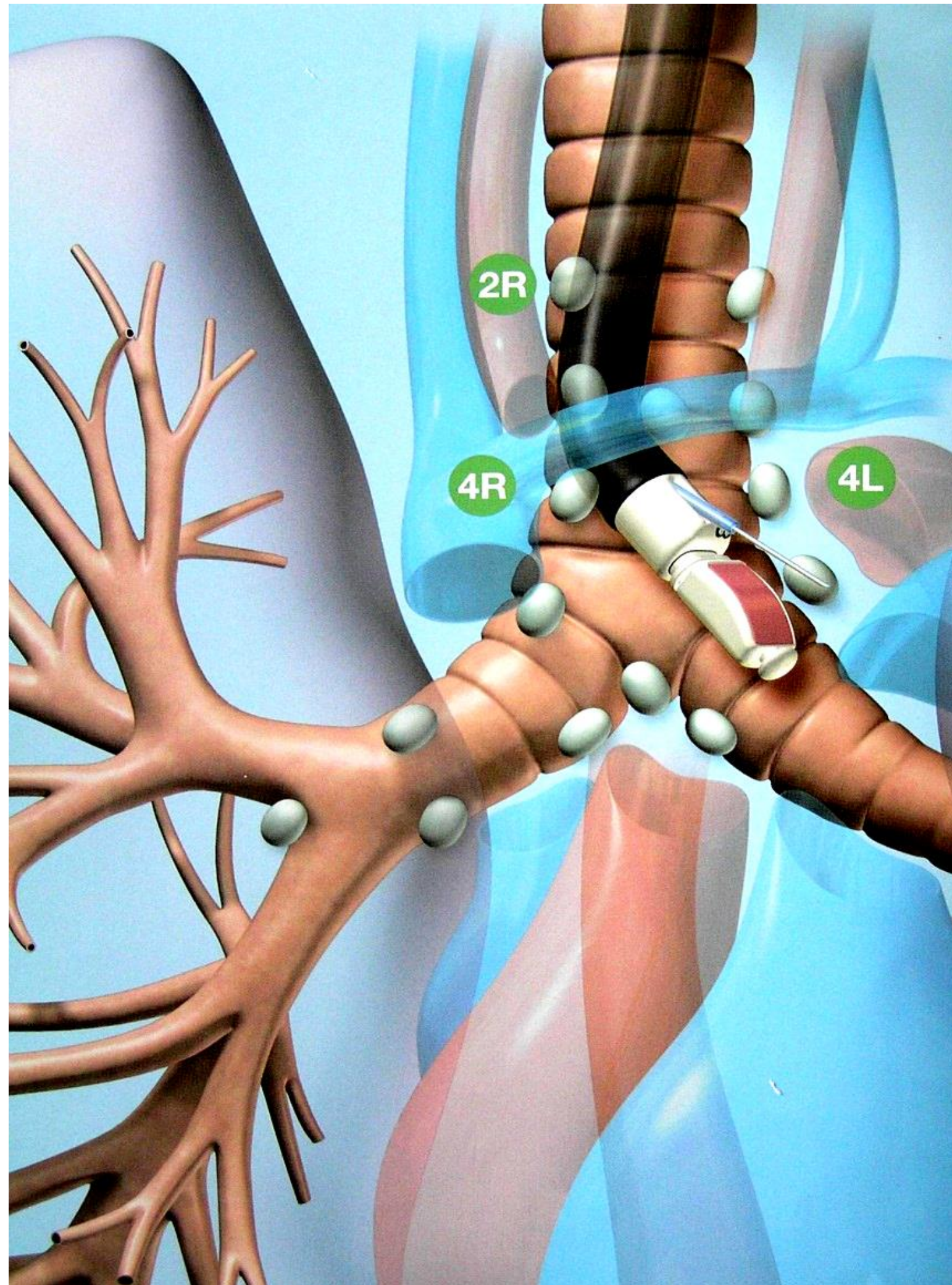


VMS



EBUS-TBNA

EndoBronchial UltraSound guided TransBronchial Needle Aspiration



Plaušu vēzis un ķirurģija

- Ķirurģiska rezekcija ir pamata metode I un II stadijas ne-sīkšūnu plaušu vēža ārstēšanā
- Radikālas rezekcijas gadījumā 5 gadu dzīvildze šajā grupā sasniedz 60-90%

TABLE 7] 5-Year Survival (%)

| Type | IA1 | IA2 | IA3 | IB | IIA | IIB | IIIA | IIIB | IIIC | IVA | IVB |
|------------|-----|-----|-----|----|-----|-----|------|------|------|-----|-----|
| Clinical | 92 | 83 | 77 | 68 | 60 | 53 | 36 | 26 | 13 | 10 | 0 |
| Pathologic | 90 | 85 | 80 | 73 | 65 | 56 | 41 | 24 | 12 | - | - |

Average overall survival in the International Association for the Study of Lung Cancer global database of patients receiving a diagnosis between 1999 and 2010. Data from Goldstraw et al.²¹

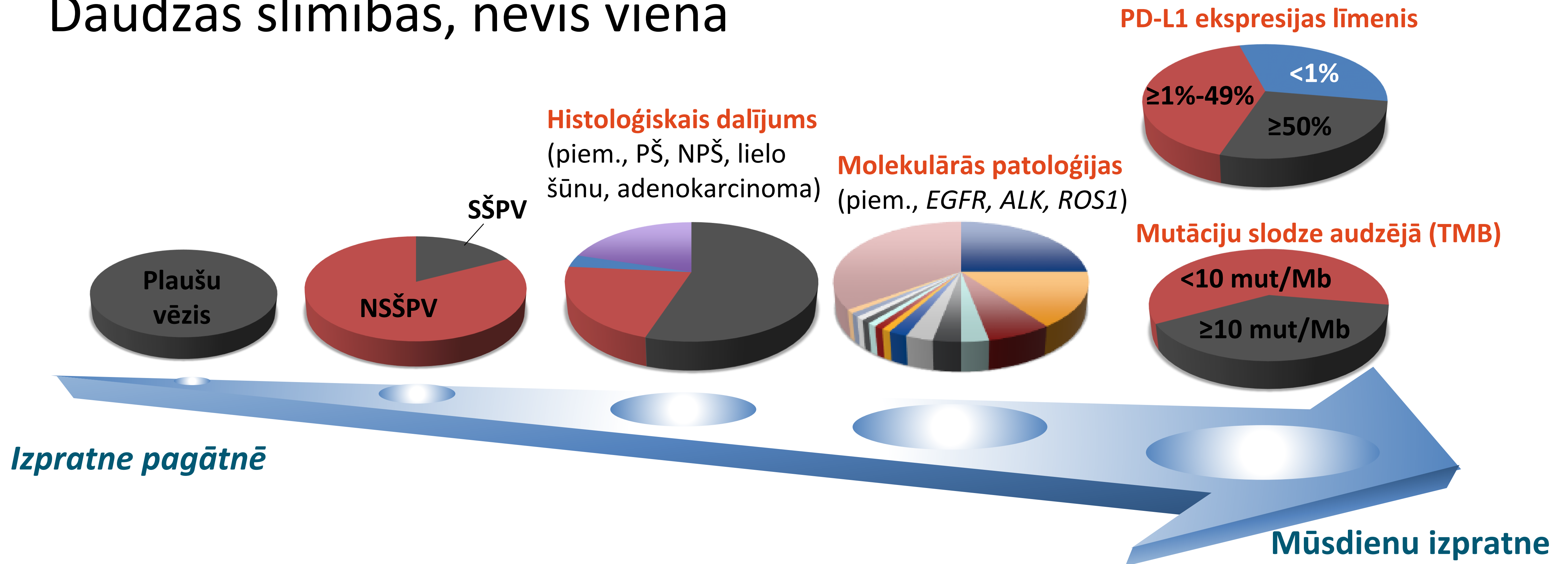
- Lobektomija tiek uzskatīta par “zelta standartu” agrīna plaušu vēža ārstēšanā

Randomized Trial of Lobectomy Versus Limited Resection for T1 N0 Non-Small Cell Lung Cancer

Lung Cancer Study Group (Prepared by Robert J. Ginsberg, MD, and Lawrence V. Rubinstein, PhD)

Plaušu vēža terapijas evolūcija

Daudzas slimības, nevis viena



Multidisciplināra pieeja

Precīza slimības stadija

Diskusija:

- Radiologs
- Pulmonologs, torakālais ķirurgs
- Patologs
- Staru terapeits
- Ķīmijterapeits
- Paliatīvās aprūpes speciālists

**Multidisciplināras komandas
esamība ir neatsverama!**

Plaušu vēzis: ārstēšanas taktikas izvērtēšana balstoties uz izplatību limfmezglos

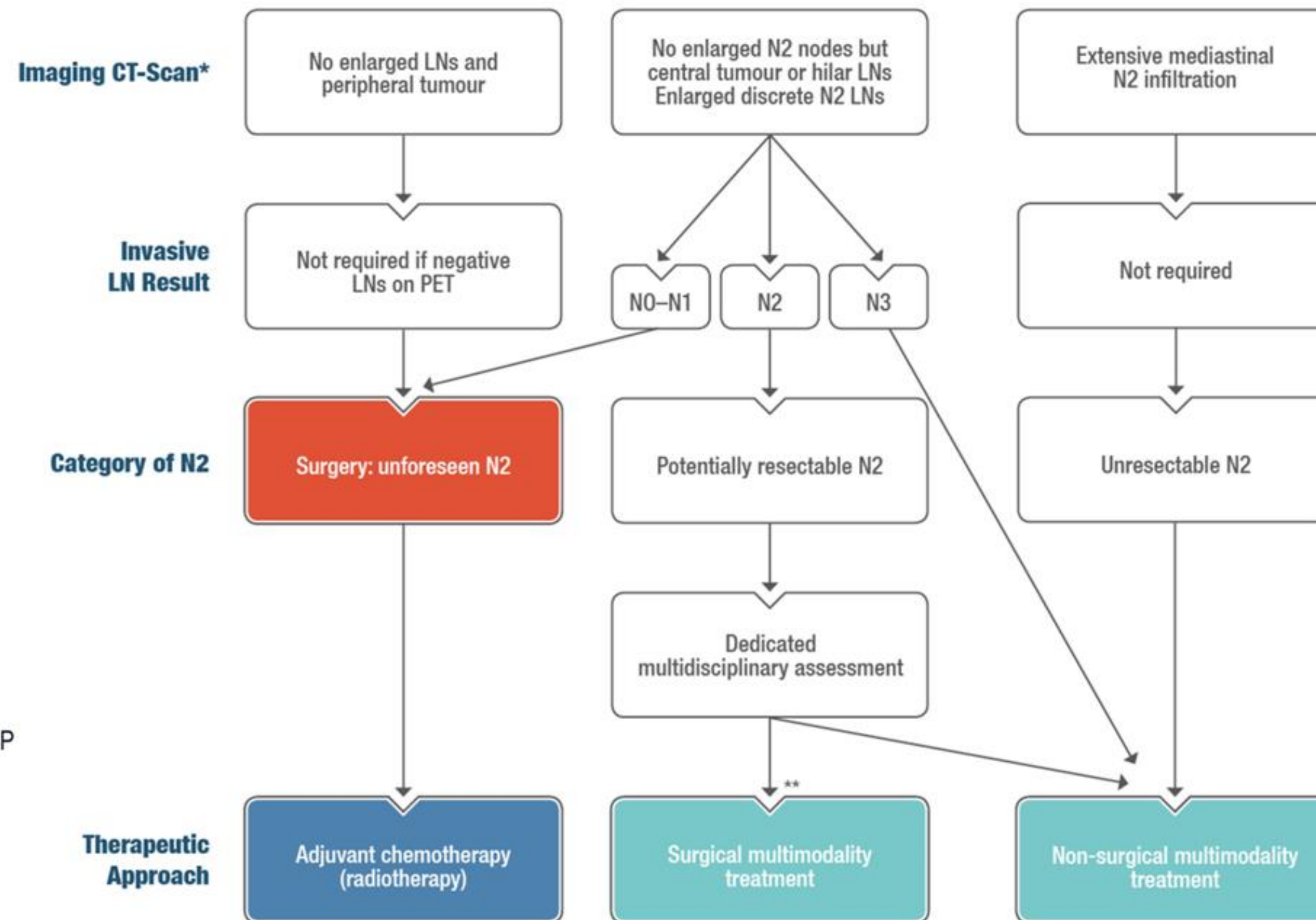
CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Staging and risk assessment

Treatment recommendations for patients with locoregional NSCLC, based on imaging, invasive LN staging tests and multidisciplinary assessment

*Category description according to CT imaging as in ACCP staging document (Silvestri GA et al. Chest 2013;143(5 Suppl):e211S-50S)

**Refer to slide 'Treatment: Locally advanced NSCLC (stage III) – Resectable'



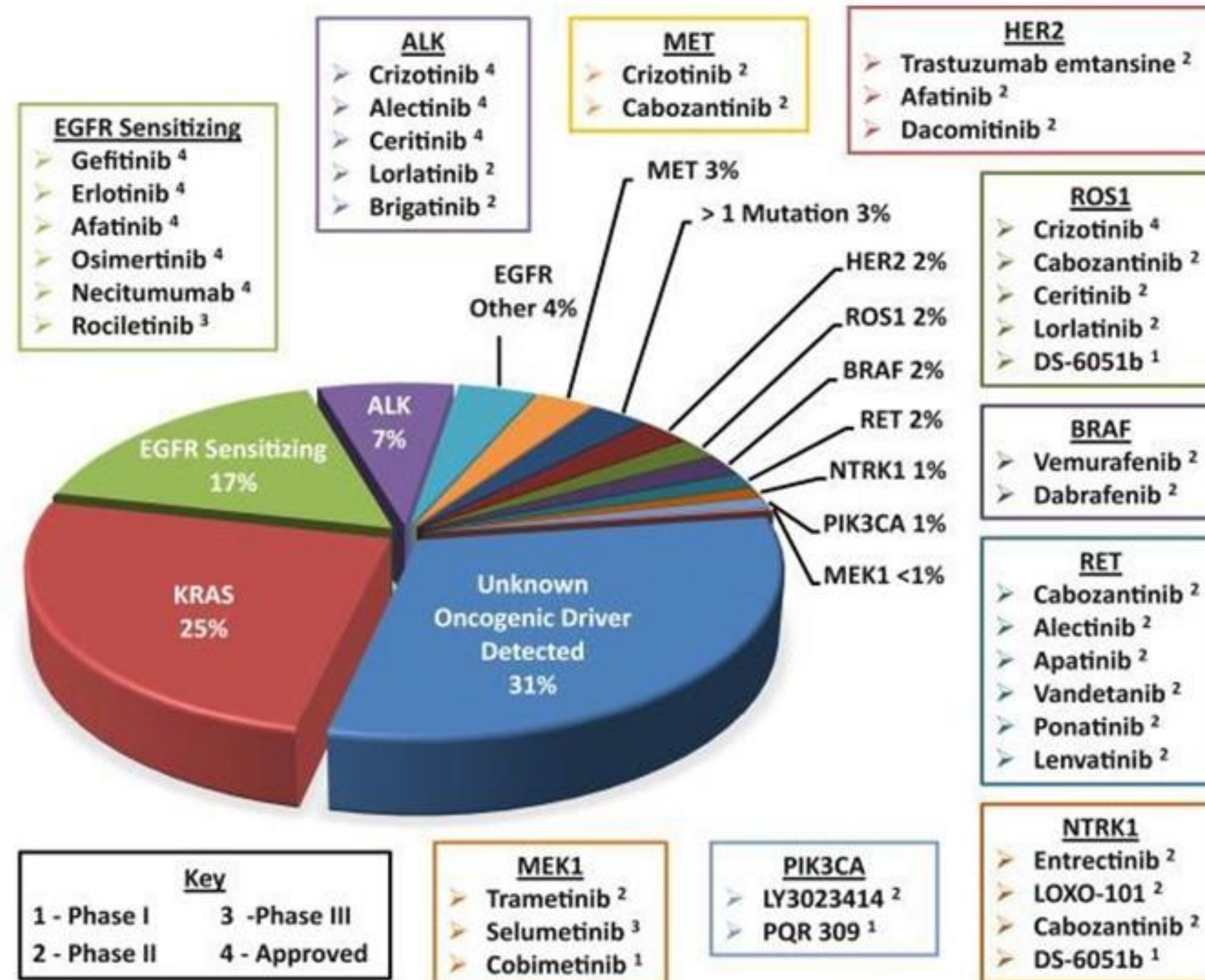
Plaušu vēža sistēmiska terapija

- Citotoksikā ķīmijterapija
- Mērķterapija
- Imūnterapija
- Simptomātiska terapija

Paliatīva ķīmijterapija līdz 2005. g.

- Atbilde uz terapiju (~20%)
- Simptomu mazināšana (~50-60%)
- Efekta ilgums (~3-4 mēneši)
- Dzīves kvalitātes uzlabošana (?)
- +10% 1-gada dzīvildzei
- Vidējā dzīvildze (7-8 mēneši)

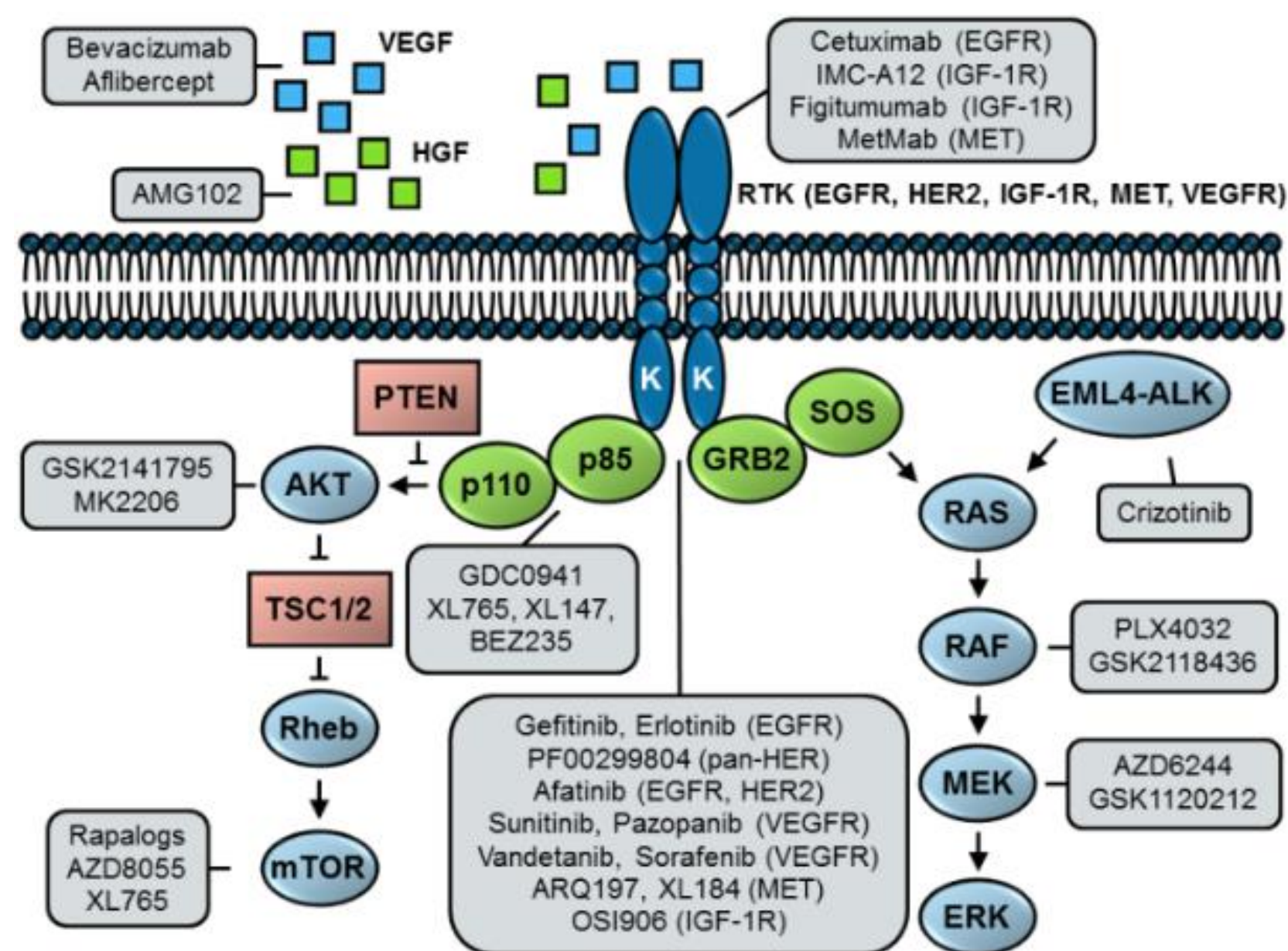
Paliatīva ķīmijterapija pēc 2005. g.



Progress izpratnē par audzēju bioloģiju un imunoloģiju ir novedis pie divu jaunu terapijas veidu attīstības.

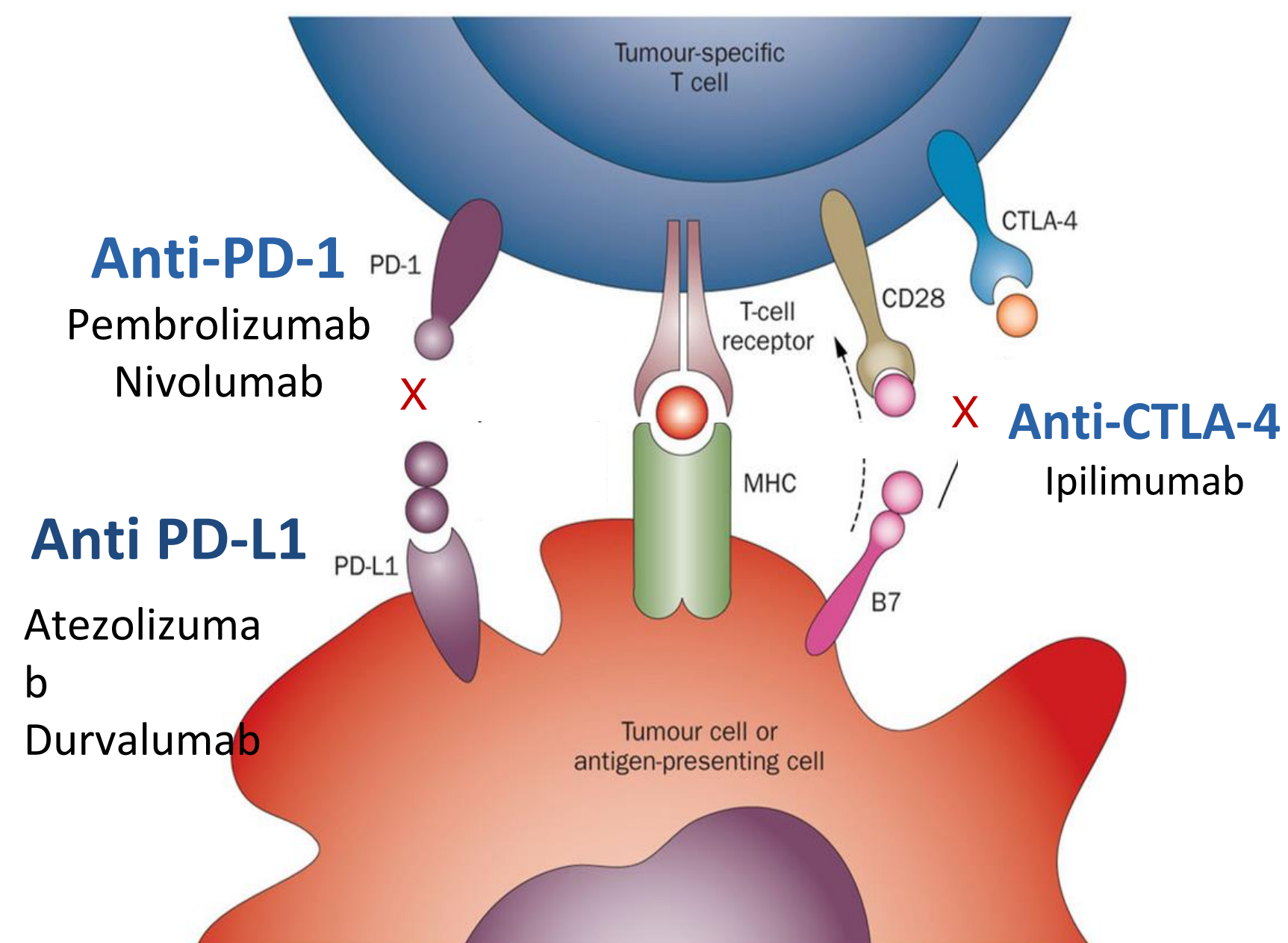
Mērķterapija

Kavē regulācijas molekulas, kuras iesaistītas vēža šūnu augšanā un proliferācijā¹



Imūnterapija

Reaktivē vēža imunitātes ciklu, bloķējot audzēja šūnas²⁻⁴



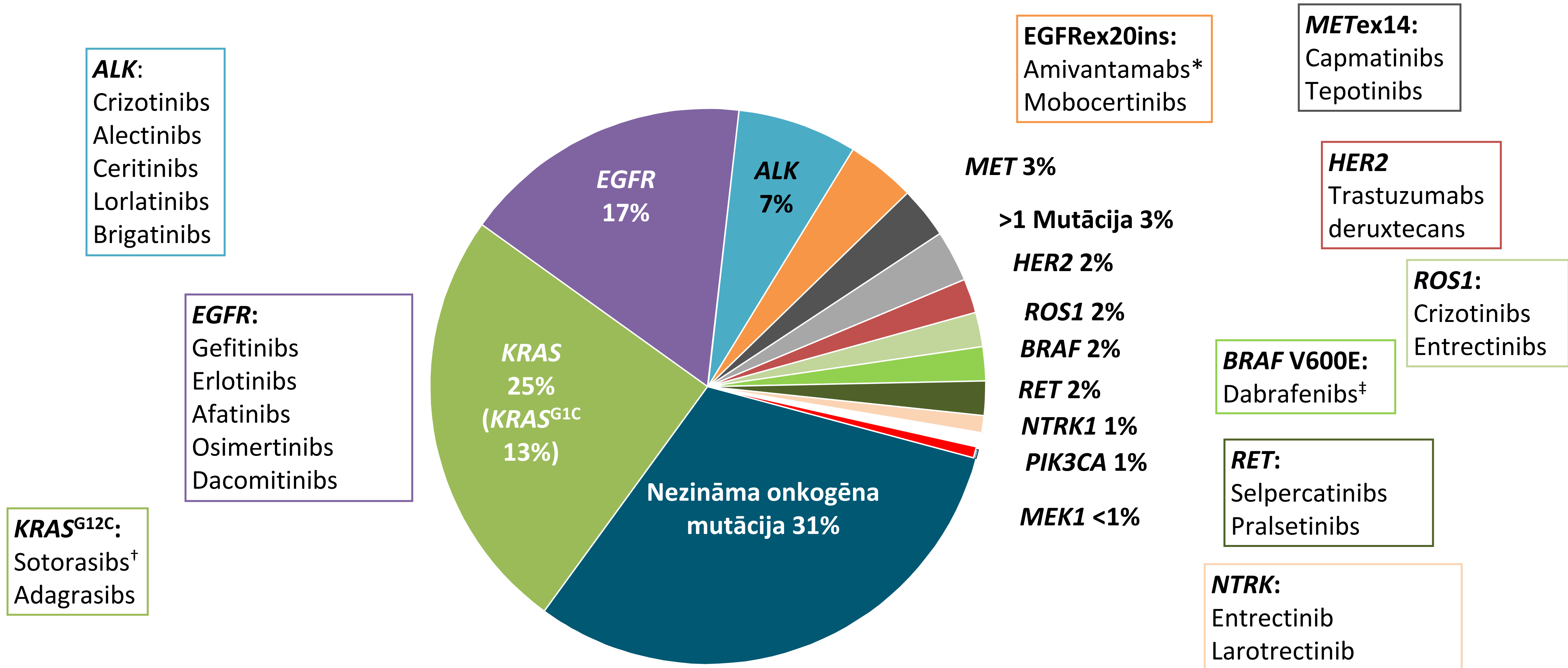
1. David S. Ettinger, MD; <https://www.medscape.org/viewarticle/764663>
 2. Drake CG, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2014;11:24–37.

Mērķterapija

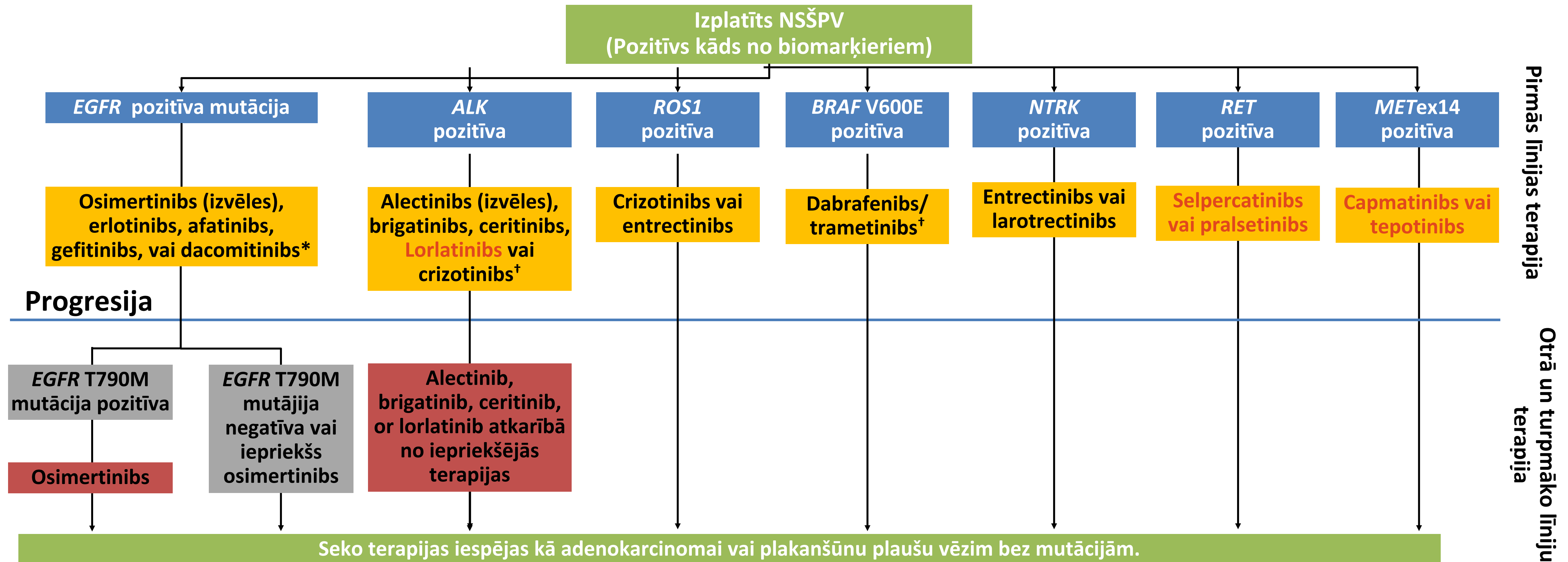
Bloķē noteiktu molekulu vai receptoru vēža šūnā, vēža šūna zaudē spēju dalīties, audzējs pārstāj augt.

- Vaskulārā endoteliāla faktora inhibitori (VEGFi) tiek pielietoti NSŠPV ārstēšanai kombinācijā ar citotoksisku ķīmijterapiju vai mērķterapiju.
- Šie medikamenti kavē sīko asinsvadu veidošanos audzēja masā, tādā veidā samazinot skābekļa un barības vielu piegādi ar asinīm audzēja šūnām.

~50% no pacientiem ar izplatītiem neplakanšūnu NSŠPV atrod mutācijas, kurām ir FDA apstiprināta mērķterapija vai tiek veikti klīniskie pētījumi



2021. gada ārstēšanas rekomendācijas mutāciju pozitīvam izplatītam NSŠPV



*Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, and osimertinib approved for *EGFR* exon19del, exon 21 L858R; afatinib for *EGFR* G719X, S768I, L861Q.

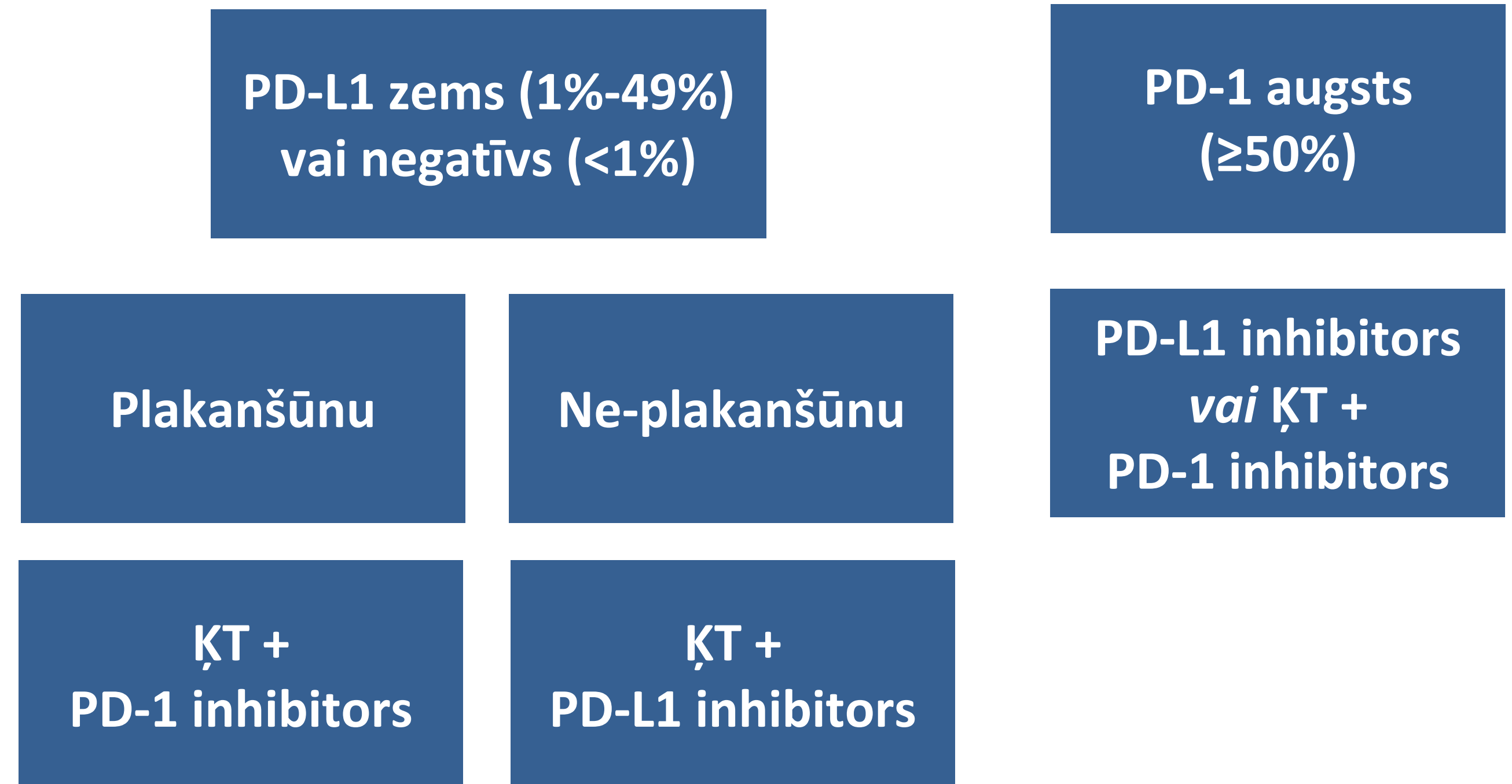
[†]Or as second-line after CT.

Imūnterapija

- Inovatīva metode
- Plaušu vēža terapijā pielieto imūno kontrolpunktu (PD-1, PD-L1, CTLA-4) inhibitorus
- Pirms operācijas (neoadjuvanta), pēc operācija (adjuvanta), ārstnieciska
- Neapšaubāma efektivitāte - apvērsums onkoloģijā

2022. gada paradigma izplatīta NSŠPV bez mērķa mutācijām ārstēšanai ar imūnterapiju

- Ja PD-L1 ir zems (1%-49%) vai negatīvs (<1%), aprūpes standarts ir kombinācija Imūnterapija + ĶT
- Ja $\geq 50\%$ PD-L1, ir izvēle Imūnterapija monoterapijā vai imūnterapija + ĶT
 - Imūnterapija monoterapijā ir apstiprināta līdz $\geq 1\%$ PD-L1, bet netiek rekomendēta no ekspertiem



- 2020. g. maijā tika apstiprināta nivolumaba/ipilimumaba kombinācija pirmās līnijas terapijā izplatītam NSŠPV ar $\geq 1\%$ PD-L1 un nivolumaba/ipilimumaba + 2 cikli platīnu saturoša ĶT kombinācija pirmajā līnijā izplatīta NSŠPV bez EGFR un AKK mutācijām ārstēšanā.

Kopsavilkums

- Metastātiska NSŠPV ārstēšana atkarīga no audzēja histoloģiskā tipa, mutāciju profila un PD-L1 statusa
- EGFR, ALK u.c. mutācijas- mērķterapija
- PD-L1 \geq 50%- imūnterapija
- PD-L1 0-49%- ķīmijterapija + imūnterapija
- PD-L1<1%- ķīmijterapija (+ bevacizumab ne-plakanšūnu NSŠPV)

Kopsavilkums

- Kaut arī imūnterapija ir efektīva pēc progresijas uz sākotnējo terapiju, augstāka efektivitāte ir imūnterapijai (+ķīmijterapijai) pirmajā līnijā
- Imūnterapijai raksturīgas specifiskas blaknes - jāņem vērā nozīmējot terapiju
- Metastātiska nesīkšūnu plaušu vēža pacientu dzīvildze var sasniegt un pārsniegt arī 5 gadus!

Terapijas iespējas Latvijā

- Atbilstoši ESMO vadlīnijām
- RAKUS standartizēti veic histoloģisko izmeklēšanu, EGFR mutāciju, ALK , PD-L1 testēšanu
- NGS (nākamās paaudzes sekvencēšana) mutāciju noteikšana audu paraugā, prognozē 22 gēnu mutāciju testu
- NGS šķidrā biopsija (genoma visaptveroša profilēšana)

Secinājumi

- Pacientu skaits ir ļoti liels
- Problēmas rada pārslogotība - pilnīgi visus pacientus reāli multidisciplinārs konsīlijs neizanalizē
- Onkologu –ķīmijterapietu pieredze un zināšanas Latvijā ir adekvātas – atbilstošas atklājumiem un jaunu medikamentu reģistrācijām

Secinājumi

- Terapijas saņemšanu ierobežo vēlīna slimības diagnostika
- Terapiju ierobežo jauno medikamentu kompensācijas trūkums
- Rindas uz terapiju un laiks līdz korektas terapijas uzsākšanai