

**LUNG CANCER
CONSIDERED**

with **Dr. Narjust Duma**
an IASLC Podcast

**Tumor Board Discussion:
Mesothelioma**

with special guests **Dr. Anna Nowak &
Dr. Aaron Mansfield**

Dr. Anna Nowak

Dr. Aaron Mansfield

Dr. Narjust Duma, MD
CASHMORE CANCER CENTRE
HEALTHCARE

Doktorze Narjust Duma, MD: Dzisiaj mamy wirtualny panel nowotworowy. Najpierw musimy dołączyć wyłączenie odpowiedzialności. Wszystkie informacje prezentowane podczas tego podcastu udostępniane są wyłącznie w ogólnych celach informacyjnych. IASLC nie gwarantuje dokładności, kompletności ani przydatność tych informacji. Informacje nie są poradą medyczną i nie powinny zastępować konsultacji z wykwalifikowanym lekarzem lub personelem medycznym. Wszelkie poleganie na jakichkolwiek informacjach odbywa się wyłącznie na własne ryzyko. IASLC zrzeka się wszelkiej odpowiedzialności wynikającej z polegania na takich materiałach przez was lub wszelkie inne osoby. Ponadto prezentacja przez IASLC lub stronę trzecią wszelkich innych materiałów lub informacji dotyczących dowolnej konkretnej opinii, produktu, procesu, usługi lub organizacji w tym podcaście nie stanowią ani nie sugerują aprobaty ani zalecenia IASLC lub opinii społecznej, produktu, procesu, usługi ani organizacji. Za wszystkie wypowiedzi, opinie i materiały wyrażone lub dostarczone przez osoby trzecie opierają się wyłącznie na ich opinii odpowiada osoba lub podmiot składające takie oświadczenia lub dostarczające materiały. Takie opinie osób trzecich niekoniecznie odzwierciedlają wszelkie opinie IASLC. IASLC nie ponosi odpowiedzialności za treść lub dokładność ani wszelkie oświadczenia, opinie lub materiały dostarczone przez osoby trzecie. Witamy w Lung Cancer Concerned, podcaście międzynarodowego stowarzyszenia zajmującego się badaniem raka płuc, globalnej organizacji dedykowanej badaniom i postępom w onkologii klatki piersiowej. Wszystkie nasze podcasty znajdują się na SoundCloud i stronie IASLC.org Jestem gospodynią, nazywam się dr Narjust Duma. Witamy w podcaście Lung Cancer Considered. Nazywam się dr Narjust Duma. Jestem adiunkt i onkolog klatki piersiowej na Uniwersytecie Wisconsin i prowadzę ten odcinek podcastu Lung Cancer Considered. Cieszę się, że moimi gośćmi dziś są dr Aaron Mansfield, oraz dr Anna Nowak, biorący udział w naszym panelu związanym z nowotworami. Dr Mansfield jest profesorem nadzwyczajnym onkologii i współdyrektorem precyzyjnej terapii przeciwnowotworowej oraz medycyny zindywidualizowanej w terapii nowotworowej w klinice Mayo w Minnesocie. Dr Nowak jest prorektor ds. zdrowia i badań medycznych na University of

Tumor Board Discussion Mesothelioma - Nowak and Mansfield (Recorded 05/12/21).

Transcript by Rev.com

Western Australia i onkolog medyczną w szpitalu Sir Charlesa Gairdnera. Drodzy doktorzy Nowak i Mansfield, dziękuję bardzo, że jesteście tutaj dzisiaj.

Doktorze Anna Nowak, MD, PhD: Dziękuję za zaproszenie. Narjust. Cudownie jest tu być i mieć taką okazję porozmawiać przez chwilę o międzybłoniaku.

Doktorze Aaron Mansfield MD: Również dziękuję za zaproszenie Miło znów połączyć się z tobą i doktorem Nowak.

Doktorze Narjust Duma, MD: Doktorze Mansfield, doktor Nowak i ja zamierzamy zwracać się do siebie po imieniu. To nieformalna rozmowa, w której chcemy się podzielić wiedzą na temat tego, jak leczyć przypadek międzybłoniaka. Pozwólcie, że zaprezentuję sprawę. Dziś w naszym wirtualnym panelu nowotworowym omówimy nieoperacyjny międzybłoniak z naciekiem ściany klatki piersiowej i wysiękiem opłucnowym. 60-letni mężczyzna z 35-letnią historią choroby zgłasza się do miejscowego SOR-u z nasileniem duszności tak w spoczynku, jak przy wysiłku. Lekarz zleca badanie RTG, które pokazuje prawy wysięk opłucnowy. Pacjent zostaje przyjęty do dalszej oceny, TK klatki piersiowej wykazuje zgrubienie prawej opłucnej, węzły chłonne śródpiersia są powiększone, zajęta jest prawa strona klatki piersiowej. Torakocenteza ujawnia płyn surowiczo-krwisty. 1,1 litra usuwa się z poprawą objawów ze strony układu oddechowego pacjenta. Cytologia ujemna z płynu opłucnowego. Następnie torakoscopia w celu uzyskania biopsji opłucnej. Patologia ujawnia złośliwego międzybłoniaka opłucnej, podtypu nabłonkowego. Kolejny skan PET pokazuje duże gromadzenie fluorodeoksyglukozy w prawej opłucnej związane z zajęciem ściany klatki piersiowej i znacznym zajęciem węzłów chłonnych. Ponadto pacjent ma historię cukrzycy, nadciśnienie, POChP ze stanem równym jeden. Rozumiejąc, że nie wszystkie informacje kliniczne są dostępne dla tego przypadku, omówimy z Aaronem i Anną ich pierwszą ocenę dla tego typu pacjenta. Zaczniemy od Aarona.

Doktorze Aaron Mansfield MD, Również dziękuję za zaproszenie: Ok, więc z tego, co udostępniłaś, jest to sprawdzona biopsja 68-letniego mężczyzny, międzybłoniak nabłonkowy i badanie PET TK wykazujące zgrubienie opłucnej po prawej stronie i znaczne zajęcie węzłów chłonnych. Kiedy bierzemy sprawę lub przychodzi nowy pacjent, najpierw często rozmawiamy z chirurgami i radioonkologami, czy korzystanie z danych sposobów są uzasadnione. Tutaj myślę, że zakładamy, że zajęte są węzły chłonne. Nie wiem, które per se, ale mając wiedzę, że zajęta jest ściana klatki piersiowej i węzeł chłonny, jest mniej prawdopodobne zastosowanie interwencji chirurgicznej lub radioterapii. Kiedy choroba jest mniej rozległa, bierzemy pod uwagę różne protokoły wielomodalne, stosowane tam, gdzie się włączamy terapię systemową, a następnie operację lub na odwrót, lub nawet radioterapię, a następnie operację. Więc to naprawdę zależy od stopnia choroby, ale wszystkie cechy, które tu przedstawiłaś sugerują mi, że zajęcie może być zbyt obszerne dla tych modalności bez faktycznego obrazowania. W tym przypadku zastosowalibyśmy terapię systemową dla tego pacjenta. Wygląda na to, że istnieje kilka chorób współistniejących. Nie wiem, jak wygląda czynność nerek tego pacjenta z historią cukrzycy i nadciśnienia, ale wydaje się, że nie ma żadnych chorób autoimmunologicznych. Rozważalibyśmy nasze chemioterapie lub nowo zatwierdzone immunoterapie z tego, co do tej pory rozumiem.

Doktorze Narjust Duma, MD: Dziękuję za podzielenie się tym z nami. Mamy ograniczone informacje, ale dodam, że czynność nerek jest normalna, skoro o tym wspomniałaś. Anno, jaka będzie twoja pierwsza wstępna ocena dla takiego pacjenta?

Doktorze Anna Nowak, MD, PhD: Zdziwiłam się, że cytologia była ujemna u pacjenta z międzybłonniakiem nabłonkowym, ale i tak zawsze poparłabym wykonanie biopsji, co już zostało zrobione. Oczywiście Aaron omówił całkiem dogłębnie tam proces myślowy, ale dodałabym, że chciałabym ocenić funkcję oddechową i ewentualnie dać skierowanie do innego lekarza, by zoptymalizować leczenie jego COPD, ponieważ prawdopodobnie ma niską rezerwę płucną. W ramach zarządzania rezerwą płucną kontrolowałabym wysięk opłucnowy. Chciałabym, żeby jego wysięk osuszył się do sucha, jeśli jeszcze wiele go zostało po usunięciu 1,1 litra. W naszej instytucji może się kwalifikować dla badania AMPLE-3, które porównuje pleurodezę VATS do założonego cewnika opłucnowego do kontroli wysięku opłucnowego. Chcę również zwrócić uwagę na leczenie przeciwbólowe, ponieważ ma zajęłą ścianę klatki piersiowej. Dość często ludzie przychodzą do mnie bez dobrej analgezji i naprawdę przyjęcie agresywnego podejścia paliatywnego w zarządzaniu analgezją jest ważne. Omówiłabym jego narażenie na azbest, żeby zrozumieć, czy trzeba go skierować do rozpatrzenia o odszkodowanie prawne i zrozumieła historię jego rodziny, aby sprawdzić, czy musimy rozważyć badania przesiewowe w kierunku zespołu BAT1. W naszej placówce mamy też sekwencjonowanie nowej generacji w ramach programu badawczego. Prawdopodobnie zaleciłabym to również w ramach badań.

Doktorze Narjust Duma, MD: Myślę, że to bardzo ważne, że nie tylko rozmawiamy z pacjentem o narażeniu na działanie azbestu, ale także z jego rodziną. Dziękuję, Anno, że poruszyłeś ten temat. Myślę dla osób, które słuchają, jest to coś, o czym możemy zapomnieć. Przy nowym pacjencie jesteśmy pochłonięci diagnozą. Jedno pytanie do was dwojga dotyczy tych pacjentów, którzy mają niż 68 lat, czy zalecacie badanie geriatryczne dla takich pacjentów w swoich placówkach? Zacznę od Anny.

Doktorze Anna Nowak, MD, PhD: Pewnie. Mamy geriatrę zajmującego się też onkologią, a więc to nie onkolog geriatryczny, ale chyba geriatra onkologiczny. Rutynowo kierowałabym pacjentów powyżej 75 roku życia właśnie do niego. Niekoniecznie kierowałabym do niego 68-latkę, bo ktoś w tym wieku nie kwalifikuje się w Australii do interwencji geriatrycznej.

Doktorze Narjust Duma, MD: Aaronie, czy skierowałbyś na ocenę geriatryczną? Wiemy, że wiek chronologiczny tego nie określa, najważniejszy jest stan wydajności i choroby współistniejące, a coraz więcej osób otrzymuje te oceny dla nowo zdiagnozowanych pacjentów.

Doktorze Aaron Mansfield MD: Tak, a w naszej instytucji to główny onkolog dokonuje tej oceny. Jest wsparcie, jeśli chcemy je zamówić. Nasz zespół ds. klatki piersiowej ma specjalnego farmaceutę, który z nami współpracuje w pracowni. To bardzo fajny zasób, pomaga w rozwiązywaniu problemów polifarmacji i niektórych innych kwestii, które pojawiają się w populacji osób starszych. Ale znowu, od onkologa zależy angażowanie innych zasobów lub samodzielne wykonywanie.

Doktorze Narjust Duma, MD: Bardzo dobra uwaga. A teraz posuwamy się naprzód ze sprawą. Wiemy, że pacjent ma stan sprawności jeden. To złośliwy międzybłonniak opłucnej podtypu nabłonkowego z inwazją ściany klatki piersiowej. Jaka będzie terapia pierwszego rzutu? Zaczniemy od Anny.

Doktorze Anna Nowak, MD, PhD: Obecnie z chorobą nabłonkową rozważałabym badanie DREAM3R. To randomizacja pacjentów do cisplatyny i pemetreksed z durwalumabem lub bez w stosunku randomizacji dwa do jednego. Jest dostępny w całej Australii i wkrótce będzie też dostępny w placówkach w USA. Z tego, co wiem o jego chorobach współistniejących, najprawdopodobniej byłby uprawniony, ale oczywiście mogą być inne problemy, takie jak ubytek słuchu, nawet jeśli czynność nerek jest prawidłowa, co sprawiłoby, że nie kwalifikowałby się. Gdyby nie był kandydatem do badań klinicznych, warto

sprawdzić możliwość uzyskania ipilimumabu i niwolumabu, bo jeśli nie jest kandydatem do testów klinicznych w pierwszym rzędzie, prawdopodobnie nie będzie w drugim. Więc to może być moja jedyna okazja do uzyskania dla niego skojarzonej immunoterapii. Oczywiście, gdyby nie była dostępna, zwróciłabym się ku karboplatynie i pemetreksedzie w celu dostosowania się do funkcji nerek.

Doktorze Narjust Duma, MD: Aaronie, jaka będzie twoja terapia pierwszego rzutu dla tego pacjenta?

Doktorze Aaron Mansfield MD: Tak, nasz proces myślowy jest bardzo podobny do tego, jaki przedstawiła Anna. Rozważamy środek platyny z pemetreksedem. Powiedziałbym, że tutaj w USA możemy uzyskać pokrycie dla bewacyzumabu, więc czasami byśmy go brali pod uwagę. Lecz wiedząc, że pacjent ma nadciśnienie, wiemy też, mogą być problemy z tym lekiem. Jak wspomniała Anna, niedawno otrzymaliśmy aprobatę dla ipilimumabu i niwolumabu. Rzeczywiste badania laboratoryjnych i choroby współistniejąc dają podstawę do zastosowania jednego z dwóch schematów. Oczywiście zawsze sprawdzamy pod kątem badań klinicznych, a badanie DREAM3R nie jest jeszcze dostępne w USA, ale to jedno z badań, które są aktywnie w trakcie lub aktywnie rozwijane i bardzo szybko aktywowane. Myślę, że wszyscy jesteśmy podekscytowani perspektywami chemioimmunologii dla nabłonkowych podzbiorów choroby. Ale pochodne platyny z bewacyzumabem lub bez lub kombinacja inhibitorów CTLA-4, PD-1 to dwie główne rozważane opcje.

Doktorze Narjust Duma, MD: Oboje już mówicie o tych danych oraz najnowszych danych związanych z połączeniem ipilimumabu z niwolumabem. Zostało to zaprezentowane na Światowym Sympozjum Płuc w sierpniu 2020 roku. Jest to randomizowane, otwarte badanie, w którym wzięło udział 605 pacjentów wcześniej leczonych na nieoperacyjny złośliwy międzybłoniak opłucnej. W czasie analizy była podwójna immunoterapia, gdzie mediana przeżycia wyniosła 18,1 miesiąca, natomiast dla pacjentów poddanych chemioterapii mediana wyniosła 14,1 miesiąca. Jak te dane zmieniają twoją praktykę, Aaronie?

Doktorze Aaron Mansfield MD: Najpierw było duże, randomizowane badanie z pozytywnym wynikiem, które w Stanach Zjednoczonych uzyskało zatwierdzenie przez FDA kilka miesięcy temu. To badanie zmienia praktykę w pewien sposób. Kiedy spojrzymy na podzbiory, korzyści były znacznie bardziej promowane dla grupy nienabłonkowej, lecz w końcu zobaczyliśmy, że gdy zwykle ta grupa ma najgorszy wynik, tu radzi sobie tak samo lub prawie tak dobrze jak grupa nabłonkowa z uzyskaniem immunoterapii. A to dlatego, że chemioterapia działa średnio tak słabo w chorobie rzekomomięsakowej. W tym podzbiore jest to dla mnie oczywisty pierwszy wybór, o ile nie ma przeciwwskazań do immunoterapii. Jeśli chodzi o podzbiór nabłonka, myślę, że musimy rozmawiać o różnych dostępnych opcjach lub innych możliwościach w kwestii prób. Uważam, że przyjęliśmy to w naszej praktyce i oferujemy pacjentom.

Doktorze Narjust Duma, MD: Anno, jakie masz doświadczenia z nowymi danymi i co o tym sądzisz, zwłaszcza w związku z twoją praktyką?

Doktorze Anna Nowak, MD, PhD: Zgadzam się z tym, co powiedział Aaron. Wyniki badania CheckMate 743 dla dwufazowej w szczególności choroby rzekomomięsakowej są nadzwyczajne i przełomowe dla osób w tym podzbiore. Jeśli to w ogóle możliwe, oferuję tę opcję, a nie ma jej jeszcze w programie świadczeń farmaceutycznych w Australii, choć są inne sposoby zdobycia ipilimumabu i niwolumabu, jeśli trzeba, w tym samofinansowanie dla pacjentów z odszkodowaniem. Tak więc, jak powiedział Aaron, przy chorobie nabłonkowej poprawa przeżycia całkowitego była naprawdę bardzo skromna. Dla wcześniej zaplanowanej analizy podzbiorów nie była istotna statystycznie. Czuję się bardzo komfortowo z

Tumor Board Discussion Mesothelioma - Nowak and Mansfield (Recorded 05/12/21).

Transcript by Rev.com

połączeniem chemioterapii opartej na platynie jako grupy kontrolnej i opcji leczenia dla pacjentów z chorobą nabłonkową. Faktycznie, szczególnie dla kogoś takiego jak nasz pacjent jestem zdania, szybki postęp byłby prawdopodobnie bardzo szkodliwy do stanu sprawności i objawów. Odsetek pacjentów, u których nie doszło do progresji ma szybki spadek w badaniu CheckMate 743 dla grupy kontrolnej immunoterapii skojarzonej. Dlatego naprawdę musimy zrozumieć, jak najlepiej dobierać pacjentów. W tej chwili PD-L1 nie jest poprawą. Ekspresja PD-L1 na guzach nie jest poprawą w stosunku do dwufazowej i rzekomomięsakowej choroby na tyle, by podjąć taką decyzję. Martwiłabym się, gdyby choroba nie reagowała na podwójną immunoterapię, stan pacjenta mógłby szybko ulegać pogorszeniu, jak sugerują dane z badań klinicznych.

Doktorze Narjust Duma, MD: Czyli podsumowując, platyna wciąż odgrywa rolę w tej chorobie, pewni pacjenci mogą być lepszymi kandydatami do podwójnej immunoterapii. Rzykując próby odgadnięcia przyszłości, co jest bardzo trudne, czy myślicie, że będzie rola dla pacjenta takiego jak ten, gdy rozmawiamy o czterolekowym schemacie, i która będzie połączeniem terapii opartej na platynie plus ipilumab i niwolumab? Zaczniemy od Aarona. Po prostu wyciągnij kryształową kulę i powiedz. Jak myślisz, czy mamy rolę w leczeniu takich pacjentów?

Doktorze Aaron Mansfield MD: Więc przypomnij mi, co mówi oświadczenie na początku podcastu?

Doktorze Narjust Duma, MD: Mówi, że...

Doktorze Aaron Mansfield MD: Żartuję tylko. No cóż, nie chcę się wpakować w problemy, ale jest koncepcja, którą zaproponowałem BMS i Genentech ze strefą T inhibitora JAK, po prostu różne terapie poczwórne. Ale w tej chwili nie mamy dowodów na międzybłoniaka. Zrobiłem coś takiego dla jednego pacjenta, który miał międzybłoniaka osierdzia i znaczną dysfunkcję serca spowodowaną chorobą. Martwiłem się, że jeśli nie zareaguje na chemię lub immunoterapię, nie będziemy mieć drugiej szansy na zamianę terapii biorąc pod uwagę, stan pacjenta w obliczu śmierci. Udało nam się pozyskać ubezpieczenie dla tego pacjenta na leczenie czterema lekami, ale to skrajny przykład. Działaliśmy w sytuacji ekstremalnej. Jak dotąd poprawia się czynność serca, a pacjent czuje się lepiej, ale trudno mi powiedzieć dzięki której terapii. Tak czy inaczej, robimy coś podobnego do schematu 9LA w niedrobnokomórkowym raku płuc i Anna może mnie skarcić za takie podejście. Wiem, że przekraczam granice, ale po prostu nie miałem dużego komfortu przy stosowaniu chemii jednoskładnikowej lub immunoterapii w tym przypadku. Ale też nie mamy świetnych danych do wdrażania terapii czterolekowej. Jeśli chodzi o kombinacje, najlepsze dane, jakie mamy, a rozmawiamy z ekspertką, Anną, to potrójna kombinacja trójek chemii immunoterapii. Myślę, że społeczność meso jest podekscytowana tymi badaniami i zdobyciem danych do wykazania, czy powinniśmy przyjąć tę trójkę, czy nie.

Doktorze Narjust Duma, MD: Aaronie, dziękuję za podzielenie wiedzą, doświadczeniem oraz odpowiedzią. Myślę, że pytanie było nieco podchwytliwe, ale tak to bywa z pytaniami, prawda? Jesteśmy w temacie raka płuc, poruszamy się i uczymy od zespołów szpiczaka i wciąż dodajemy coraz więcej leków do schematów, ale też chcę usłyszeć przewidywania Anny w związku z potencjalną kombinacją dla takiego pacjenta.

Doktorze Anna Nowak, MD, PhD: Myślę, że to świetne pytanie dla próby klinicznej i byłabym zaskoczona, gdyby ktoś inny niż Aaron nie rozmawiał już z firmami, które produkują te leki. Jestem więc przekonana, że zobaczymy takie pytanie w badaniu klinicznym w niedalekiej przyszłości. Myślę, że trudność będzie polegała na grupie kontrolnej i czy powinno się czekać do kombinacji terapii chemicznej

Tumor Board Discussion Mesothelioma - Nowak and Mansfield (Recorded 05/12/21).

Transcript by Rev.com

i immunoterapii najpierw ze środkiem anty-PD-1 lub PD-L1, i potwierdzić, czy daje postęp większy niż skojarzona chemioterapia. A może ludzie zdecydują się na kombinację czterolekową i będzie ona porównana z podwójną IO. I po prostu głośno myślę, kiedy o tym dyskutuję, ale to właściwie prawdopodobnie rozsądny projekt próbny, by zastosować ipi-nivo kontra ipi-nivo plus chemioterapia. Jak myślisz, Aaronie? Czy to nasz projekt próbny?

Doktorze Aaron Mansfield MD: Jeśli to ma jakieś znaczenie, mi się podoba.

Doktorze Narjust Duma, MD: Będziemy szczęśliwi, jeśli może podcast jest początkiem próby, którą wy dwoje zamierzacie zaprojektować, a potem może za kilka lat powiemy: "Pamiętacie luty 2021 roku, "kiedy to wszystko się zaczęło". Ale wracając do sprawy i odchodząc od przewidywań. Mówimy o złośliwym międzybłoniaku opłucnej, ale zrobimy mały zwrot. Co jeśli ten pacjent ma histologię dwufazową lub wielopostaciową? Czy to zmieni pierwotny plan leczenia? Zaczniemy od Anny.

Doktorze Anna Nowak, MD, PhD: Tak, myślę, że tak jak omówiono wcześniej, poruszyłabym niebo i ziemię, by zdobyć połączenie ipilimumabu i niwolumabu dla tej osoby.

Doktorze Narjust Duma, MD: Dziękuję. Wygląda na to, że dla tego podtypu pacjentów idziemy jednak w kierunku nowej kombinacji. Aaronie, jak zmienimy twoje postrzeganie lub kolejne kroki podejmowane u pacjentów z histologią dwufazową lub rzekomomięsakową?

Doktorze Aaron Mansfield MD: Tak, jak powiedziała Anna, bardzo wierzę, że ipilimumab w połączeniu z niwolumabem jest przełomem, szczególnie dla tej podgrupy chorób. Kilku pacjentów, których widziałem z tym podtypem od czasu zatwierdzenia, udało mi się zapisać na ten schemat terapii po otrzymaniu etykiety FDA. Więc w Stanach nie jest bardzo trudno zdobyć to leczenie dla osób potrzebujących. Mogę tylko dodać w kwestii multidyscyplinarnej opieki, że pacjenci, którzy mają chorobę dwufazową lub rzekomomięsakową w momencie rozpoznania, zazwyczaj nie są kandydatami do interwencji chirurgicznych. Więc zwykle decydujemy się tylko na terapię systemową, chyba że istnieje rola dla radioterapii paliatywnej w związku z bolesnymi zmianami.

Doktorze Narjust Duma, MD: Dziękuję. Częścią panelu nowotworowego jest staranie się poznać różnic w praktyce na całym świecie. IASLC jest organizacją globalną. Anna, w swojej praktyce w Australii, co uważasz za niektóre z unikalnych praktyk regionalnych w przypadkach takich jak ten, który omawiamy?

Doktorze Anna Nowak, MD, PhD: W przypadku nieoperacyjnego międzybłoniaka nasza praktyka jest naprawdę dość dobrze wyrównana z praktyką globalną. Możemy być może nieco bardziej szczegółowi w tym, co da się zrobić. Pracuję z bardzo aktywnym naukowo zespołem opłucnowym. Wielu pacjentów przychodzi do mnie już na badanie z interwencją opłucnową, co może stanowić pewne wyzwania. Tak więc w tej chwili trwa badanie AMPLE-3 w pleurodzie VAT w porównaniu ze stałym cewnikiem opłucnej. Prawie zawsze mam otwartych wiele badań klinicznych, a nasi pacjenci czują się naprawdę wyjątkowo komfortowo z badaniami klinicznymi, które zaczynają się od lekarza w klinice opłucnej, a potem pacjenci przychodzą do mnie. Zanim przyjdą do mnie wiedzą już dobrze, czym jest badanie kliniczne. To, jak sądzę, jest regionalna praktyka, która być może związana jest z tym, co ludzie w Australii są chętni zrobić dla badań klinicznych. Oczywiście stosuję radioterapię w postępowaniu paliatywnym przy bolesnych zmianach w ścianie klatki piersiowej. I na przykład ten pacjent z zajęciem ściany klatki piersiowej mógłby nadawać się nad radioterapię tego obszaru odbywającą się równolegle, przed lub po terapii systemowej. Ale nie sądzę, by również to było unikalną praktyką regionalną. Główna

różnica polegałaby na tym, że tak naprawdę nie stosujemy dużo interwencji chirurgicznej i często uważnie obserwujemy osoby z wczesnym międzybłoniakiem. Faktycznie mam pacjentów, którzy mogą wytrzymać pięć lat bez leczenia, co trzy lub cztery miesiące są poddawani tomografii komputerowej i czasami choroba jest wyjątkowo powolna. To oczywiście raczej wyjątek niż reguła, ale z pewnością może się zdarzyć.

Doktorze Narjust Duma, MD: Dziękuję za podzielenie się tym z nami. To bardzo interesujące jeśli chodzi o klinikę opłucnową i jak pacjenci są wcześniej wprowadzani do badań klinicznych. To faktycznie pomaga w rejestracji do badań klinicznych, jeśli pacjenci rozumieją, jakie są korzyści z udziału w badaniu klinicznym. To samo pytanie zadam Aaronowi. Jesteśmy w tym samym kraju, ale w różnych instytucjach. Szkołęm się w Mayo Clinic, więc Aaronie, jak myślisz jakie są niektóre z unikalnych praktyk w twojej placówce, w kwestii leczenia złośliwego międzybłoniaka opłucnej?

Doktorze Aaron Mansfield MD: Myślę, że trochę tu oszukuję, bo trzeba wiedzieć, a nie wiem, czy było to wiadome przed podcastem, że spędziłem miesiąc w Perth u Anny i mogłem obserwować, jak praktykuje ona medycynę. Odetchnąłem z ulgą, widząc, że praktykuję bardzo podobnie. Więc z punktu widzenia terapii systemowej, to, co robimy, było ogólnie bardzo podobne. Było to naprawdę zabawne doświadczenie widząc kogoś jak Anna, jak praktykuje i jak robi różne rzeczy. Było to dla mnie niezłe doświadczenie. Myślę, że nasze instytucje mają po prostu różne cechy charakterystyczne. Mamy tu duży zespół chirurgów i myślę, że więcej naszych pacjentów ma operacje. Jesteśmy jednak agresywni, jeśli chodzi o stadium choroby, a kiedy stwierdzimy, że choroba przeszła do węzłów chłonnych lub zaatakowała otrzewną, nasi chirurdzy nie operują. Więc jesteśmy agresywni w stadiach, ale potem wykluczamy wielu pacjentów z operacji, po prostu wiedząc, jak rozległa jest ich choroba. To jedna z głównych różnic. Również otwarte badania kliniczne mogą się różnić między placówkami, ale myślę, że oboje mamy naprawdę silne, multidyscyplinarne zespoły, w które wszyscy się włączają w postępowanie z pacjentami. Chyba w czasie mojej wizyty mieliśmy jedną zatwierdzoną terapię pemetreksedem platyny. Może to był powód, dla którego nasze rekomendacje były podobne i być może to się teraz zmienia. Ale ogólnie jeśli chodzi o opiekę paliatywną i inne cechy choroby, nasze praktyki są podobne.

Doktorze Narjust Duma, MD: Fascynujące, że odwiedziłeś Annę w Australii, ponieważ tak wiele możemy się od siebie nauczyć. Już tylko będąc w tym podcaście, poznałam różnice w praktykach, a także jak można czerpać z innych grup w leczeniu bardzo trudnej choroby, nie tylko międzybłoniaka, ale nowotworów klatki piersiowej. Więc Aaronie, zgodnie z tym, co wiemy, jest ograniczona liczba przypadków międzybłoniaka, które trafiają do naszych instytucji i jednym z wyzwania może być rejestracja w badaniach klinicznych. Aaronie, czy twoja instytucja ma unikalny wzór, jak badać pacjentów pod kątem badań klinicznych? Jak upewnić się, że mają możliwość rozważyć tę kwestię i wziąć udział w próbie?

Doktorze Aaron Mansfield MD: Robimy kilka rzeczy, aby spróbować wybrać pacjentów. Anna wspomniała, że mogą być pewne problemy, gdy u pacjentów diagnozuje się inną dyscyplinę i może mają pleurodezę VATS, która może czasem mieć wpływ na uprawnienia do badań po stronie onkologii medycznej, lub niektóre części opieki wielodyscyplinarnej, gdy mamy aktywne próby multimodalne. Ale z mojej strony mam też kilka rzeczy. Po pierwsze, mamy program SI, więc kiedy wchodzi się do kliniki jako lekarz i patrzy się na pacjentów, którzy są przypisani do sal, widać listę prób, do których mogą być uprawnieni. Staramy się aktualizować ten system, w miarę otwierania i zamykania badań, więc inny lekarz wie, że może być pod uwagę brana jakaś opcja. Czasem mógł być już wcześniej skan przed samą

wizytą i mogę kwalifikować się lub nie w związku z niedawnymi zmianami. Ale system działa z tym, co można wypróbować, aby zalecić portfolio badań klinicznych, nie tylko międzybłoniaka, ale raka płuc i innych nowotworów, czy istnieje opcja dla danego pacjenta. Mam szczególne zainteresowanie międzybłoniakiem w obrębie grupy tutaj, otrzymuję cotygodniowy raport, w piątek po południu, o pacjentach z międzybłoniakiem z wizytą w tygodniu. Wiedzę więc, czy w poniedziałek pojawi się nowa konsultacja i mogę przygotować kolegę, żeby wiedział, że przyjdzie pacjent z danym podzbiorem danej choroby i że dane badanie trwa, jeśli pacjent jest kandydatem. Oto dwa podejścia, których użyłbym do optymalizacji identyfikacji pacjentów i rejestracji do badań klinicznych.

Doktorze Narjust Duma, MD: Dziękuję za podzielenie się tym. Idziemy teraz dalej w czasie z naszym przypadkiem. Mamy więc pacjenta z międzybłoniakiem opłucnej. Był leczony terapią pierwszego rzutu. Niestety miał progresję choroby ósmym miesiącu z nagromadzonymi wysiękami, jak prezentował się na SORZ-e. Jego status wydajności pozostaje na jeden, widzimy, że była u niego zastosowana terapia oparta na platynie. Więc Anno, jaka będzie twoja następna linia terapii po progresie u pacjenta w terapii opartej na platynie po ośmiu miesiącach od diagnozy?

Doktorze Anna Nowak, MD, PhD: Chociaż pewnie bym kontrolowała już wcześniej jego wysięk opłucnowy, biorąc pod uwagę drugą linię i późniejszą terapię ma mniejsze prawdopodobieństwo skuteczności w międzybłoniaku u każdego pacjenta. Skorzystałabym z tej okazji, aby bardziej zdecydowanie kontrolować jego wysięk opłucnowy, dzięki stałemu cewnikowi lub pleurodezii talkowej. Na pewno zaoferowałbym mu kolejną linię terapii i zamierzam ponownie przejść do badań klinicznych, ale zaoferowałbym mu próbę kliniczną. W tej chwili mam podwójną immunoterapię plus lub minus próba szczepionki dostępną dla pacjentów z międzybłoniakiem. To świetny sposób na podwójną immunoterapię dla osób, które nie miały jej w pierwszej linii. Ewentualnie, jeśli nie jest pacjentem w badaniu klinicznym, Myślę, że mamy teraz dane, aby powiedzieć, że niwolumab lub ipilimumab i niwolumab to rozsądne strategie w drugiej linii, a szczególnie niwolumab z niedawno zgłoszonym potwierdzonym badaniem. Gdyby to nie było dla niego dostępne, wtedy mamy trochę lekko skutecznych... przepraszam, trochę się cofnę. Mamy kilka stosowanych chemioterapii, jak jednoskładnikowa winorelbina lub gemcytabina, dla których istnieją uzasadnione poszlaki, że mogą zapewnić pewne niewielkie reakcje u pacjentów, i na pewno jakiś odpowiednik winorelbiny z pembrolizumabem w badaniu klinicznym PROMISE.

Doktorze Narjust Duma, MD: Dziękuję bardzo. Myślę, że terapia drugiego rzutu nadal jest wyzwaniem, próbowanie dowiedzieć się, która jest najlepsza. Aaronie, według ciebie, jaki byłby następny krok dla tego pacjenta po progresji, oporności na progresję na terapii opartej na platynie?

Doktorze Aaron Mansfield MD: Myślę, że Anna naprawdę dobrze podsumowała sprawę Powiem tylko, że trochę się zmieniło w ciągu ostatnich kilku lat, gdzie główne badanie z pembrolizumabem nie było randomizowane, ale to było zachęcające do korzyści i myślę, że było tutaj bardzo przydatne, sądząc po danych. Jednak badanie z Europy nie wykazało korzyści z pembrolizumabem, ale z niwolumabem widzieliśmy korzyści, Dean Fennel przedstawił te dane. Mieliśmy też francuskie dane dla ipi-nivo. Podobnie jak Anna, biorąc pod uwagę, że ten pacjent zaczął terapię platyną, też rozważyłbym immunoterapię, wiedząc o tym, myślę, że była bardzo miła dla gemcytabiny i winorelbiny nazywając wyniki niewielkimi jeśli chodzi o ich aktywność. Zdecydowanie wolałbym immunoterapię w tym ustawieniu z ipi-nivo lub nivo, biorąc pod uwagę dwa badania, o których wspominałem przy aktualizacjach. Myślę, że to są terapie dla pacjentów, którzy mieli wcześniej terapię platyną. I tak,

używamy gemcytabiny i winorelbiny, ale niewielkie wyniki to miłe określenie jeśli chodzi o stopień korzyści tych leków.

Doktorze Narjust Duma, MD: Gemcytabinę często zalicza się do skromnej kategorii lub poniżej po kilku liniach terapii. Myślę, że to lek, który jest zawsze obecny. Dlatego chcemy dowiedzieć się o panelach nowotworowych w różnych placówkach. Do tej pory dowiedzieliśmy się, że panele są bardzo wcześnie rano lub mogą być późno w nocy. Myślę, że to próba przystosowania się do zespołu multidyscyplinarnego. Zacznę więc od Anny. Jak działa panel nowotworowy w twojej instytucji? Kiedy się spotykacie? Kto bierze udział? Czy są przedstawiane wszystkie przypadki?

Doktorze Anna Nowak, MD, PhD: Mamy w piątek rano zebranie rady guzów klatki piersiowej. Nie tak wcześnie, bo o 7.45. I tak naprawdę skupiamy się na raku płuc bardziej niż na międzybłoniaku. Mamy jeden tydzień i dominują prezentację przypadków pacjentów z rakiem płuc. To spotkanie skoncentrowane na chirurgii. Niektóre z kluczowych celów dotyczą stadiów pacjentów i zaangażowaniu naszych kolegów chirurgów w przypadki niedrobnokomórkowego raka płuc. Dlatego raczej otrzymuję polecenia z zewnątrz od instytucjonalnej rady ds. guzów. Więc niekoniecznie wszyscy moi pacjenci przechodzą panel nowotworowy w momencie diagnozy. Ale kiedy mają sekwencjonowanie nowej generacji, mamy komisję ds. nowotworów molekularnych i w tej chwili jest to bardziej działalność badawcza, ale także zapewnia możliwość określenia, kiedy pacjenci mogą się kwalifikować do badań klinicznych fazy pierwszej, na przykład, na podstawie wszelkich konkretnych zmian. Chociaż nie są powszechne w międzybłoniaku, a pacjenci trafiliby do niespecyficznego fazy pierwszej.

Doktorze Narjust Duma, MD: Bardzo ci dziękuję, Anno. Aaronie, jak działa rada ds. guzów w Mayo?

Doktorze Aaron Mansfield MD: Mamy codzienne panele nowotworowe, odbywające się w innym formacie. W poniedziałek rano, niestety o 7.00 rano, mamy panel dla naszej rozszerzonej sieci Mayo Clinic, który obejmuje niektóre placówki międzynarodowe. Dzięki temu możemy dostać przypadki zewnętrzne a potem zwykle, teraz na Zoomie przez pandemię, ale około 20 osób z dziedzin takich jak radiologia, radiologia zabiegowa, torakochirurgia, medycyna płucna, onkologia medyczna i radioterapia onkologiczna analizuje te przypadki. Podobnie jak mówiła Anna, staramy się potwierdzić stadium choroby. Omawiamy stadium trzecie niedrobnokomórkowego raka płuc na panelu nowotworowym lub chorobę wielogniskową oraz optymalne nią zarządzanie. Ale staramy się przedstawić każdego pacjenta z międzybłoniakiem, po prostu uzyskać wielodyscyplinarną opinię co do sposobu postępowania. Mamy też coś w rodzaju szybkich paneli nowotworowych o 13.00 w inne dni tygodnia, które są całkowicie wewnętrzne, ale mamy radiologa, pulmonologa, chirurgię klatki piersiowej oraz onkologów. Celem tych paneli jest to, że gdy ktoś jest przyjęty i przechodzi badania, czasami dostajemy skany i sytuacja się zmienia. Więc jest to dla nas sposób, aby po prostu szybko się co dzień wspólnie naradzić i zdecydować, którego lekarza pacjent ma odwiedzić wobec zmian, jakie zrobić kolejne badanie, by przyspieszyć leczenie. Więc jest to sposób na ułatwienie kompleksowej opieki multidyscyplinarnej i w razie potrzeby zapewnienie pacjentowi szybkiej wizyty innego specjalisty w oparciu o wyniki, zdecydowanie jak postępować w razie innych scenariuszy.

Doktorze Narjust Duma, MD: Aaronie, dziękuję za podzielenie się tym ze mną. Muszę powiedzieć, że kiedy byłam stażystką w Mayo, bieganie na panel nowotworowy w poniedziałek o 7.00 było powszechne. Zimą jednak było to nieco większe wyzwanie. Wszystkie panele nowotworowe są w piątki w południe. Wspaniale jest uczyć się od was wszystkich, jak to działa w każdej z placówek Omawiając ten

przypadek międzybłoniaka, chcę też zapytać was oboje, co jest bardzo ekscytujące w przygotowaniu do leczenia tej trudnej choroby? Zacznę od Anny.

Doktorze Anna Nowak, MD, PhD: Rozmawialiśmy już o przedłużeniu chemio- i immunoterapii skojarzonej, na przykład poprzez schemat czterolekowy, więc to jest coś, co chciałabym zobaczyć. Niektóre z bardziej nowatorskich rzeczy, które się dzieją w tej chwili to niektóre zaawansowane techniki radioterapii i technologia naprawdę przyspieszyła w ciągu ostatnich 10 lat oraz umożliwia oszczędzanie płuc i terapię skojarzoną. Wiele z nich znajduje się obecnie w pojedynczych ośrodkach, ale to naprawdę bardzo ekscytujące. Oczywiście komórki T CAR to kolejna strategia immunoterapii, która wygląda bardzo ciekawie z zewnątrz, szczególnie w połączeniu z innymi środkami. Więc na te dwie rzeczy stawiam, być może też na kolejną naprawdę nową rzecz.

Doktorze Narjust Duma, MD: Dziękuję. Myślę, że komórki T CAR są bardzo ekscytujące w wielu ustawieniach. Aaronie, jak myślisz, co jest bardzo ekscytujące jeśli chodzi o przygotowanie?

Doktorze Aaron Mansfield MD: Chyba trafiłem do grupy zajmującej się międzybłoniakiem jeszcze przed trendem na immunoterapię. Bardzo więc się cieszę, jak kwestia idzie do przodu i mamy zgody urzędów regulacyjnych i definitywnie dowody, gdzie może działać immunoterapia. Mam nadzieję, że będziemy lepsi w przewidywaniu, kto z nich korzysta, a kto nie oraz określeniu sposobów na pokonanie luk, czy to z CAR T, czy innymi podejściami. Liczę, że nasze profilowanie genomowe zostanie włączone, gdy zrozumiemy, jakie podgrupy pacjentów mogą z niego odnieść korzyść. Biorąc pod uwagę toksyczność tych leków, liczę też, że się poprawimy, co wykracza poza międzybłoniaka przy doborze pacjentów, których nie należy leczyć. Gdybyśmy mogli przewidzieć z niemal całą pewnością poważne niepożądane skutki immunoterapii. Może się to nie udać, ale mam nadzieję, że może choć trochę się do tego przybliżymy. Musimy też wykroczyć poza samą immunoterapię. Nie sądzę, że to rozwiązanie dla wszystkich i to oczywiście nie trwa wiecznie. Nie wiem, czy CAR T całkowicie nas tam zaprowadzą, ale myślę, że nowsze konstrukty pokonują niektóre z ograniczeń początkowych, przynajmniej w porównaniu do tego, kiedy zacząłem praktykę. Właśnie nastąpiła, jak sądzę, eksplozja badań, nie tylko akademickich, ale także firm farmaceutycznych zainteresowanych tą przestrzenią, co jest bardzo zachęcające.

Doktorze Narjust Duma, MD: Dziękuję za podzielenie się tym z nami. Myślę też, że liczba międzybłoniaków w porównaniu do niedrobnokomórkowego raka płuc, jest niższa. Także wielu lekarzy w społeczności nie leczy tak wielu przypadków, jak wy dwoje i jesteśmy wdzięczni, że możemy uczyć się z waszego doświadczenia. Na koniec podcastu chcę poprosić każde z was o słowa mądrości związane z leczeniem nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Zacznę od Aarona. Czym jest mądrość, którą chcesz się podzielić z praktykantami, a także z lekarzami i opieką zdrowotną, którzy słuchają podcastu?

Doktorze Aaron Mansfield MD: Tylko jedna?

Doktorze Anna Nowak, MD, PhD: Cóż, możesz być do trzech.

Doktorze Aaron Mansfield MD: Powiem tylko: słuchaj swojego pacjenta. Zaprowadzi cię do swoich potrzeb, czy to klinicznych, duchowych, czy paliatywnych. Poświęć trochę czasu na wysłuchanie tego, czego potrzebuje, a to pomoże ci ustalić zalecenia. Taka krótka rada wystarczy.

Doktorze Narjust Duma, MD: ty, Anno?

Doktorze Anna Nowak, MD, PhD: Wiele się nauczył, kiedy przyjechał do Perth, prawda? Chcę powiedzieć, żeby pytać o objawy na każdej konsultacji i aktywnie zarządzać bólem, kaszlem, utratą masy ciała, nocnymi potami i zmęczeniem. To mogą być ogromne problemy dla naszych pacjentów. Ważne jest, żebyśmy się tak nie wciągnęli w badanie kliniczne lub leczenie, że zapomnimy, jak powiedział Aaron, słuchać naszych pacjentów i zajmować się najważniejszymi objawami. Brać pod uwagę również wkład opieki paliatywnej. W Australii mamy szczęście, że środki paliatywne można wdrożyć z opieką onkologiczną, jeśli to wymagane.

Doktorze Anna Nowak, MD, PhD: Bardzo dziękuję. Naprawdę doceniamy holistyczne podejście wobec pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej. Kończymy, ale dziękujemy za omówienie tego przypadku. My chcemy też podziękować słuchaczom, czekajcie na więcej paneli nowotworowych. Dziękuję dr Aaron Mansfield i dr Anna Nowak za poświęcenie czasu na rozmowę z nami dzisiaj.

Doktorze Aaron Mansfield MD: Dziękuję, Narjusto.

Doktorze Anna Nowak, MD, PhD: Dziękuję, Narjusto, to była wielka przyjemność.

Doktorze Narjust Duma, MD: Za nami kolejny odcinek podcastu Lung Cancer Considered. Mamy nadzieję, że będziecie słuchać w pierwszy i trzeci poniedziałek miesiąca. Nie zapomnijcie polubić podcastu i udostępnić go. Cieszymy się, że poświęciliście czas na wysłuchanie panelu nowotworowego w drodze, w domu, gotując czy sprzątając, dziękujemy wszystkim. Dziękujemy za słuchanie [Lung Cancer Considered](https://www.iaslc.org/iaslc-news/lung-cancer-considered). Wszystkie nasze podcasty można znaleźć na stronie <https://www.iaslc.org/iaslc-news/lung-cancer-considered> lub na [SoundCloud](https://www.soundcloud.com/iaslc). Poświęć chwilę na ocenę, polub, napisz komentarz i udostępniaj swoje ulubione odcinki współpracownikom.