



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA **80** let
years



Slovensko
Zdravniško
Društvo

14. DAN INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE

Celične tarče v dobi personalizirane
medicine

Onkološki inštitut Ljubljana
30. november 2018

Strokovni odbor:

izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
dr. Simona Borštnar, dr.med.
doc. dr. Erika Matos, dr.med.

Organizacijski odbor:

izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
dr. Tanja Južnič-Šetina, dr.med.
asist. dr. Martina Reberšek, dr.med.
doc. dr. Cvetka Grašič-Kuhar, dr.med.
dr. Simona Borštnar, dr.med.
dr. Breda Škrbinc, dr.med.
mag. Zvezdana Hlebanja, dr.med.
prof. dr. Barbara Jezeršek-Novaković, dr.med.
prof. dr. Tanja Čufer, dr.med.
doc. dr. Erik Škof, dr.med.
doc. dr. Boštjan Šeruga, dr.med.
doc. dr. Erika Matos, dr.med.
prof. dr. Branko Zakotnik, dr.med.
Marko Boc, dr.med.
ga. Lidija Kristan

Urednika zbornika:

Marko Boc, dr.med.
doc. dr. Erika Matos, dr.med.

Organizator in izdajatelj (založnik):

Onkološki inštitut Ljubljana
Sekcija za internistično onkologijo
Katedra za onkologijo

Ljubljana, november 2018

VSEBINA:

Program srečanja.....	4
<i>Novaković S.:</i> Metode molekularne diagnostike za določanje prognostičnih in dejavnikov odziva na zdravljenje s protitumorskimi zdravili.....	5
<i>Čufer T.:</i> Tarčne genomske spremembe pri raku pljuč.....	20
<i>Čufer T., Janžič U.:</i> Klinični primer 1	34
<i>Čufer T., Mrak L.:</i> Klinični primer 2.....	40
<i>Škrbinc B, Čakš M, Pernek M.:</i> VEGFR signalna pot pri raku ledvic.....	46
<i>Škrbinc B., Čakš M, Pernek M.:</i> Klinični primer.	60
<i>Plenary Lecture, Steven vanLaere, Belgija:</i> Role of CTCs for early cancer detection and prediction of late relapse in cancer.....	74
<i>Ocvirk J.:</i> EGFR, Ras, Raf signalna pot pri kolorektalnem raku.....	87
<i>Ocvirk J., Fokter-Dovnik N.:</i> Klinični primer 1.....	100
<i>Ocvirk J., Ignjatović M.:</i> Klinični primer 2.....	108
<i>Borštnar S., Matos E., Azarija J.:</i> Signalne poti pri hormonsko odzivnem HER2 negativnem raku dojke.....	115
<i>Borštnar S., Matos E., Cankar K., Dobovišek L.:</i> Predstavitev primera 1.....	128
<i>Borštnar S., Matos E., Kovač A.:</i> Predstavitev primera 2.....	135
<i>Jezeršek-Novaković B.:</i> Signaliziranje preko B-celičnega receptorja.....	143
<i>Jezeršek-Novaković B., Boltežar L.:</i> Klinični primer 1....	154
<i>Jezeršek-Novaković B., Rugelj U.:</i> Klinični primer 2....	158
<i>Jezeršek-Novaković B., Zupančič T.:</i> Klinični primer 3.....	161
<i>Šeruga B., Ivanovič M.:</i> Opredelitev ESMO MCBS vrednosti za obravnavana zdravila.....	165

PROGRAM SREČANJA: PETEK, 30.11.2018

09.00-08.15 POZDRAV IN UVOD

Moderator: prof. dr. Branko Zakotnik, dr.med.

09.15-09.45 *Novaković S.:* Metode molekularne diagnostike za določanje prognostičnih in dejavnikov odziva na zdravljenje s protitumorskimi zdravili

09.45-10.30 *Čufer T., Janžič U., Mrak L.:* Tarčne genomske spremembe pri raku pljuč

10.30-11.15 *Škrbinc B., Čakš M., Pernek M.:* VEGFR signalna pot pri raku ledvic

11.15-11.45 **SATELITNO PREDAVANJE (ASTRA ZENECA)**

11.45-12.15 ODMOR S KAVO

Moderator: doc. dr. Cvetka Grašič-Kuhar, dr.med.

12.15-13.00 *Plenary Lecture:*

vanLaere Steven, Belgija: Role of CTCs for early cancer detection and prediction of late relapse in cancer

13.00-13.20 **SATELITNO PREDAVANJE (MSD)**

Moderator: asist. dr. Martina Reberšek, dr.med.

13.20-14.05 *Ocvirk J., Fokter-Dovnik N., Ignjatović M.:* EGFR, Ras, Raf signalna pot pri kolorektalnem raku

14.05-14.25 **SATELITNO PREDAVANJE (ROCHE)**

14.25-15.15 ODMOR ZA KOSILO

15.15-15.35 **SATELITNO PREDAVANJE (ELI LILY)**

Moderator: doc. dr. Erika Matos, dr.med.

15.35-16.20 *Borštnar S., Matos E., Azarija J., Kovač A., Cankar K., Dobovišek L.:* Signalne poti pri hormonsko odvisnem HER2 negativnem raku dojke

16.20-17.05 *Jezeršek-Novaković B., Boltežar L., Rugelj U., Zupančič T.:* Signaliziranje preko B-celičnega receptorja

17.05-17.30 *Šeruga B., Ivanovič M.:* Opredelitev ESMO MCBS vrednosti za obravnavana zdravila

17.30 **ZAKLJUČEK**

17.30-17.40 **ODMOR**

17.40 **SKUPŠČINA SEKCIJE ZA INTERNISTIČNO ONKOLOGIJO**

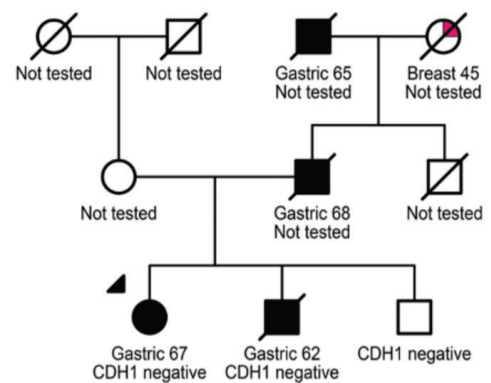
Metode molekularne diagnostike za določanje prognostičnih in napovednih dejavnikov za zdravljenje s protitumornimi zdravili

Srdjan Novaković



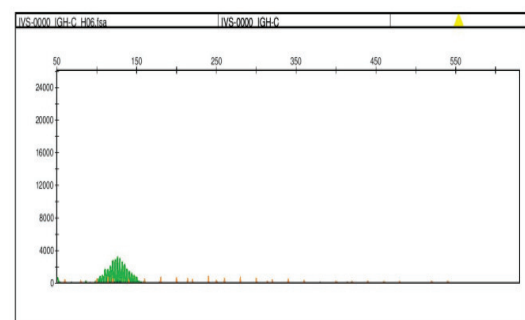
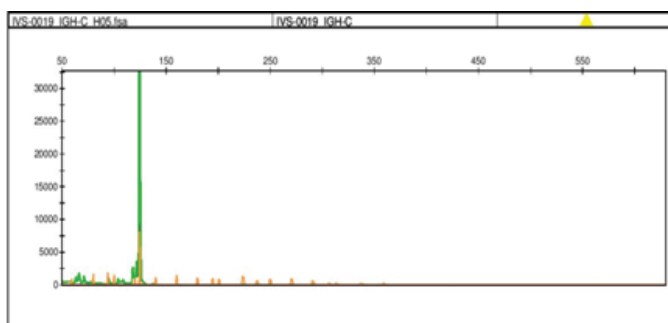
1. Ocena tveganja, da oseba zboli za rakom

- Sindrom dednega rak dojke in/ali jajčnikov
- Sindrom Lynch (HNPCC)
- Družinska adenomatozna polipoza (FAP)
- Dedna oblika melanoma
- Sindrom Li-Fraumeni
- Sindrom Peutz-Jeghers
- Sindrom Von Hippel-Lindau (VHL)
- Sindrom Cowden
- Dedni difuzni rak želodca (HDGC)



2. Diferencialna diagnoza

- Razlikovanje med malignimi in benignimi tumorji
- Določanje izvora celic
- Subklasifikacija tumorjev nastalih iz istega tkiva

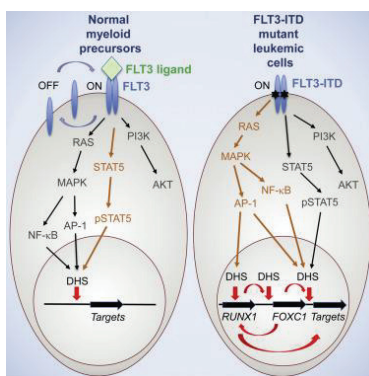


3. Prognoza bolezni

Oprelitev bolj agresivnih podtipov malignih tumorjev in
pravilna izbira zdravljenja.

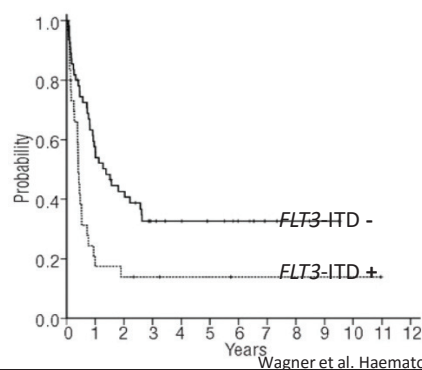
Izražanje posameznih genov ali mutacij v posameznih genih

PRIMER: aktivacijske mutacije v *FLT3*; bolniki z akutno mieločno
levkemijo (AML) in aktivacijskimi mutacijami v *FLT3* imajo slabšo
prognozo kot tisti brez mutacij v *FLT3*.



Cauchy et al. Cell Reports, 2015

C Survival after relapse according to *FLT3*-ITD



Wagner et al. Haematologica, 2011

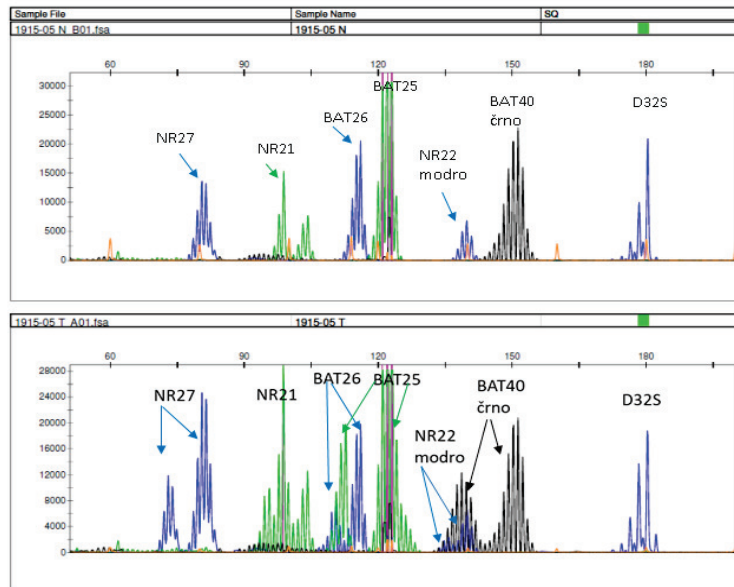
3. Prognoza bolezni

Genski paneli

- MammaPrint - panel izražanja 70 genov, ki pri bolnicah z rakom
dojk napoveduje tiste, pri katerih lahko pride do
metastaziranja v 5 letih od diagnoze.
- Oncotype – panel izražanja 21 genov pri raku dojk, na osnovi
katerega se izračuna verjetnost nastanka oddaljenih metastaz v
10 letih (Recurrence Score – RS od 0-100). Bolnice so
razdeljene v tri skupine: nizka verjetnost (RS<18), srednja (RS
18–30) in visoka verjetnost (RS>30).

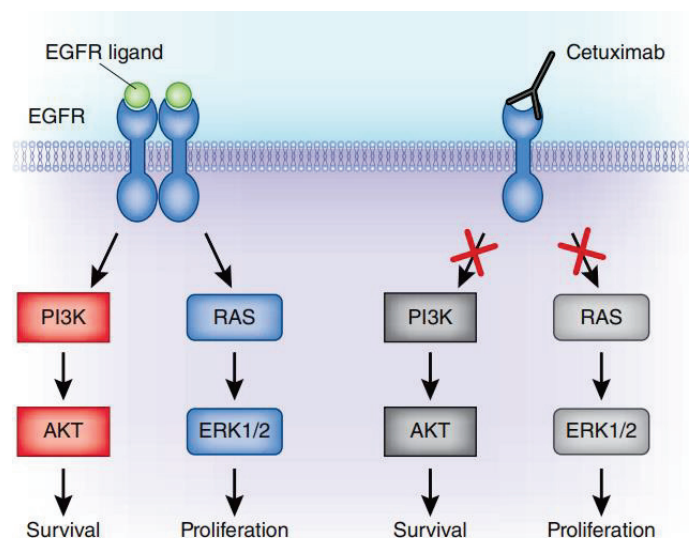
3. Prognoza bolezni

Strukturne spremembe kot sta kromosomska in mikrosatelitna nestabilnost



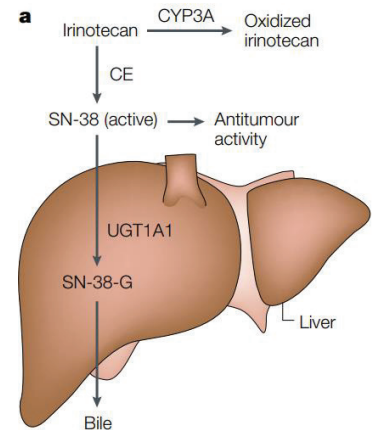
4. Napoved odgovora na zdravljenje

- Nedrobnocelični rak pljuč
 - EGFR mutacije (gefitinib, erlotinib)
 - ALK fuzije (krizotinib)
- Rak dojke
 - duplikacije ERBB-2 (trastuzumab, lapatinib)
- Rak debelega črevesa in danke
 - RAS mutacije (cetuximab, panitumumab)
- Melanom
 - BRAF mutacije (vemurafenib)



5. Napoved presnavljanja zdravil

- Metabolizem zdravil je odvisen od genetske zasnove posameznika. Metabolizem faze I večine zdravil poteka z delovanjem sistema citokrom P450.
- Za izločanje citostatikov so večinoma odgovorni *CYP1A*, *CYP2B*, *CYP2C* in *CYP3A*.
- Obstajajo tudi necitokromski encimi in reakcije. Primer necitokromske reakcije:
 - Osebe s polimorfizmom *UGT1A1**28 (v genu UDP glukuronoziltransferaze) metabolizirajo irinotekan počasneje, kar lahko povzroči hude stranske učinke.



Relling et al. Nature Reviews, 2001

6. Spremljanje odgovora na zdravljenje

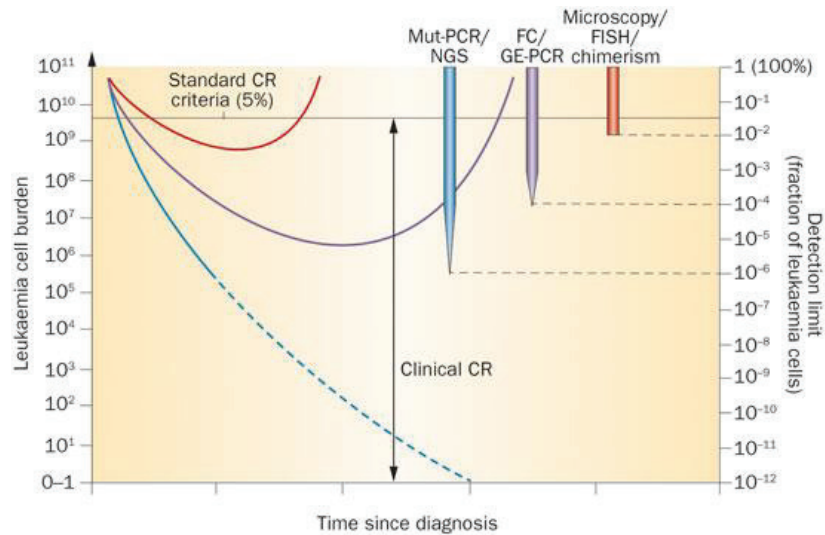
Maligne celice lahko razvijejo rezistenco za zdravila. Eden od mehanizmov razvoja rezistence je nabiranje novih mutacij.

- Aktivacijske mutacije v himernem genu Bcr-Abl povzročijo nastanek rezistence na imatinib. Njihova frekvenca je visoka – odkrite so pri približno 50% bolnikov s kronično mieloično levkemijo in rezistenco na imatinib.

7. Zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni



Za sledenje minimalnega ostanka bolezni (MRD) npr. pri hematoloških rakih.



Materiali in metode na Oddelku za molekularno diagnostiko

Vrste materiala

- Polna venska kri
- V formalinu fiksirano in v parafin vključeno tkivo - FFPE
- Sveže, zmrznjeno tkivo
- Punktati izlivov, kostnega mozga
- Aspiracijske biopsije s tanko iglo

Tekončinske biopsije

- krožeče tumorske celice,
- prosta DNA
- eksosomi

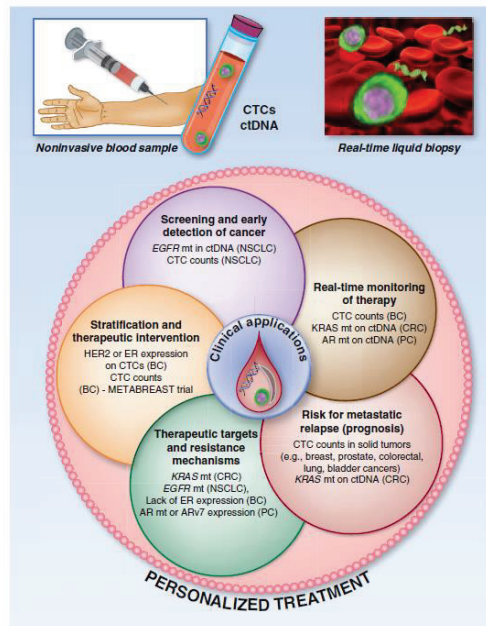


Figure 1. Clinical applications of CTCs and ctDNA as liquid biopsy for personalized medicine. Blood samples can be sampled repeatedly to predict relapse in M_0 patients or metastatic progression in M_1 patients, monitor the efficacy of therapies and understand potential resistance mechanisms. Before therapy, patients can be stratified to the most effective drug; whereas after initiation of treatment persistence in increases of CTCs/ctDNA indicates resistance to therapy, and this information may allow an early switch to a more effective regimen before the tumor burden is excessive and incurable. mt, mutation; BC, breast cancer; PC, prostate cancer; CRC, colorectal cancer.

Materiali in metode na Oddelku za molekularno diagnostiko

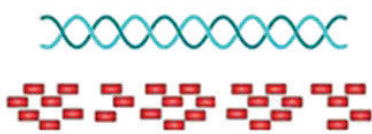
Metode

- PCR, Q-PCR
- Metoda hkratnega pomnoževanja od ligacije odvisnih sond – MLPA
- Neposredno sekvenciranje
- Sekvenciranje naslednje generacije - NGS

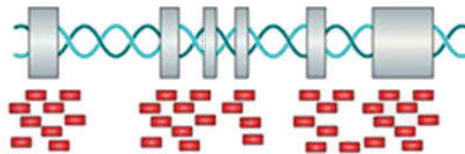
Možnosti uporabe sekvenciranja naslednje generacije - NGS

- tarčno sekvenciranje - določanje sprememb na znanih, dobro opredeljenih fragmentih
- sekvenciranje celotnih eksomov (vseh kodirajočih regij v genomu)
- sekvenciranje transkriptoma (mRNA)
- sekvenciranje celotnega genoma

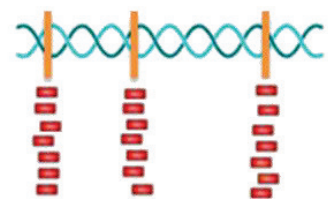
Whole genome sequencing



Whole exome sequencing



Targeted sequencing



NGS

Prednosti

- obsežno paralelno sekvenciranje iz relativno majhnih vzorcev (majhnih koncentracij DNA ali RNA)
- istočasno določanje sprememb v številnih genih v večjem številu vzorcev,
- večja občutljivost metode
- poleg določanja nukleotidnih sprememb tipa SNV in MNV (*single and multiple nucleotide variants*) omogoča tudi določanje krajših in daljših delecij in insercij ter razlik v številu kopij genov v posameznih vzorcih
- na količino pridobljenih informacij mnogo cenejša in hitrejša metoda
- možnost ponovne analize podatkov

Slabosti

- Kompleksnost izvedbe celotnega postopka
- nestandardizirani postopki
 - zahtevna analiza in interpretacija

Pred uporabo v rutinski diagnostiki je potrebna skrbna validacija metode ter preverjanje rezultatov v medlaboratorijskih kontrolnih shemah. Na tržišču so tudi sintetski standardi ali standardizirane celične linije, ki omogočajo validacijo NGS za diagnostiko.

Kakšne spremembe na DNA lahko zaznamo z NGS?

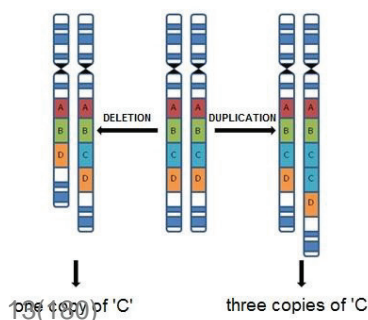
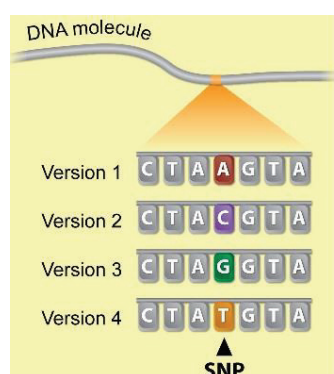


ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Spremembe znotraj enega gena

- Sprememba posameznega nukleotida (Single Nucleotide Polymorphisms SNPs)
- Indel
 - Manjše delecije in/ali insercije (1-50 nukleotidov)
- Variacije števila kopij posameznih genov ali njihovih delov (Copy Number Variations CNV)
 - Velike delecije ali insercije (>100 nukleotidov)



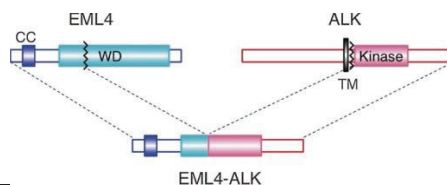
Medgenske spremembe

○ Fuzije strukturnih delov genov in nastanek himernih proteinov

Rezultat večine fuzij med različnimi geni znotraj istega ali dveh različnih kromosomov so himerni geni oz. himerni proteini. V tovrstnih fuzijah najpogosteje sodelujejo geni iz dveh skupin – tisti, ki nosijo zapis za tirozinske kinaze ali za transkripcijske faktorje.

○ Fuzije, ki spremenijo regulacijo izražanja normalnih genov

Fuzija regulatornih regij (kot so promotorske regije in ojačevalna zaporedja) s kodirajočimi regijami protoonkogenov.



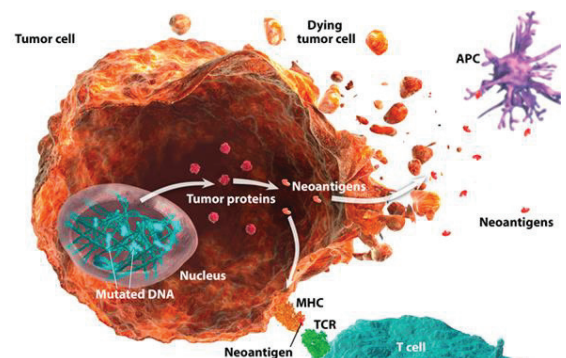
Genetic Change†	Gene Fusion	Disease	Targeted Therapy‡
Formation of chimeric fusion genes			
<i>Involving tyrosine kinases</i>			
inv(2)(p22-p21p23)§	EML4-ALK	Non-small-cell lung cancer	
t(2;5)(p23;q35)	ALK-NPM1	Anaplastic large-cell lymphoma	
t(4;14)(p16.3;q32.33)§	WHSC1-IGHG1	Multiple myeloma	
del(4)(q12q12)§	FIP1L1-PDGFR	Myeloid neoplasm associated with eosinophilia	Imatinib
t(5;12)(q31-q32;p13)	PDGFRB-ETV6	Myeloid neoplasm associated with eosinophilia	Imatinib
t(9;22)(q34.1;q11.23)	BCR-ABL1	Chronic myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia	Imatinib, dasatinib, nilotinib
episome(9q34.1)§	NUP214-ABL1	Acute lymphoblastic leukemia	Imatinib
inv(10)(q11.2q11.2)§	RET-NCOA4	Papillary thyroid cancer	
inv(10)(q11.2q21)	RET-CCDC6	Papillary thyroid cancer	
t(12;15)(p13;q25)	ETV6-NTRK3	Various cancers	
<i>Involving transcription factors</i>			
t(1;22)(p13;q13)	RBM15-MKL1	Acute megakaryoblastic leukemia	
t(2;3)(q12-q14;p25)	PAX8-PPARG	Follicular thyroid cancer	
t(7;11)(p15-p14;p15.5)	NUP98-HOXA9	Myelodysplastic syndrome, acute myeloid leukemia	
t(8;21)(q22;q22.3)	RUNX1-RUNX1T1	Acute myeloid leukemia	
t(9;11)(q22;q23)	MLL-MLLT3	Acute myeloid leukemia	
t(11;22)(q24.1-q24.3;q12.2)	FLI1-EWSR1	Ewing's sarcoma	
t(12;21)(p13;q22.3)§	ETV6-RUNX1	Acute lymphoblastic leukemia	
t(15;17)(q22;q21)	PML-RARA	Acute promyelocytic leukemia	All-trans retinoic acid, arsenic trioxide
inv(16)(p13.11q22.1)	CBFB-MYH11	Acute myeloid leukemia	
t(21;22)(q22.3;q12.2)	ERG-EWSR1	Ewing's sarcoma	
Deregulated expression of structurally normal genes			
t(8;14)(q24.21;q32.33)	MYC-IGHG1	Burkitt's lymphoma	
t(11;14)(q13;q32.33)	CCND1-IGHG1	Mantle-cell lymphoma	
t(12;13)(p13;q12.3)	ETV6-CDX2	Acute myeloid leukemia	
t(14;18)(q32.33;q21.3)	IGHG1-BCL2	Follicular lymphoma	
del(21)(q22.3q22.3)§	TMPRSS2-ERG	Prostate cancer	

* The full names of all genes that are listed according to their abbreviations appear in a glossary in the Supplementary Appendix.
 † Chromosomal localizations are in accordance with the genome mapping data provided in the National Center for Biotechnology Information (NCBI) Map Viewer (build 36.3; www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview).
 ‡ Imatinib has not been approved for treatment of myeloid neoplasms associated with eosinophilia and NUP214-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia, but therapeutic efficacy is predicted on the basis of preclinical studies. The other drugs listed have been approved for treatment of the indicated tumor types.
 § This cryptic alteration is cytogenetically invisible.

N Engl J Med 2008

Druge spremembe, ki jih lahko opredelimo z molekularno diagnostiko

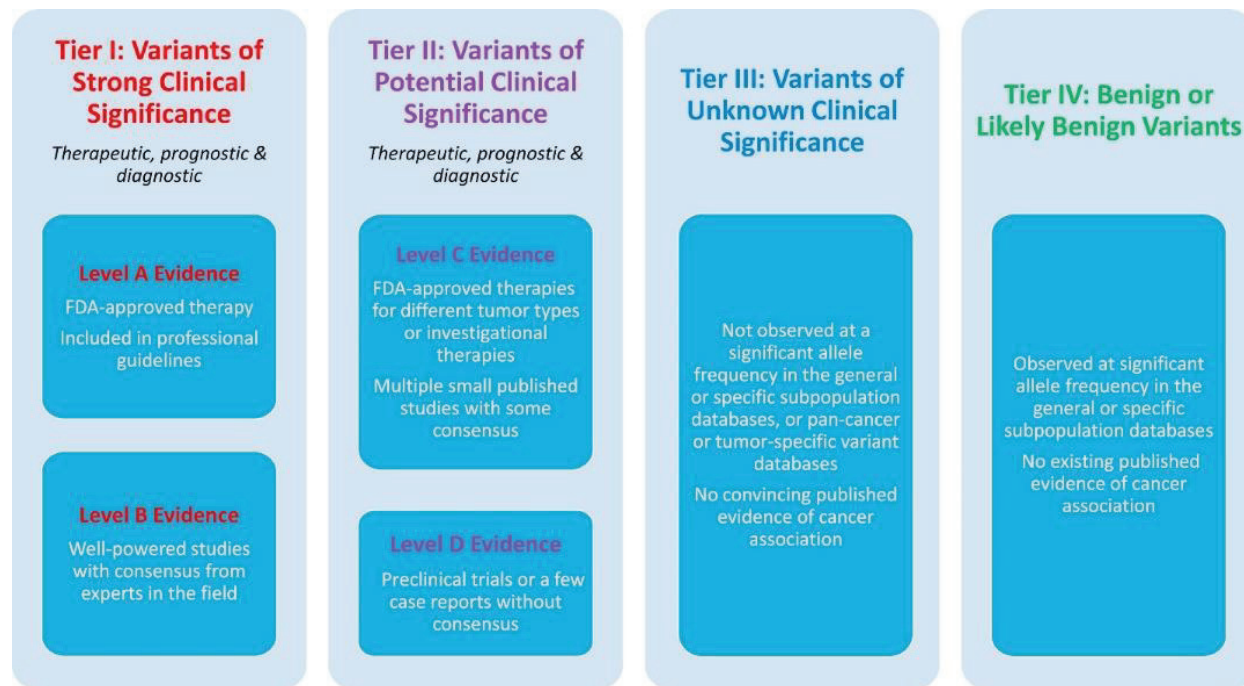
- MSI (microsatellite instability) - Mikrosatelitska nestabilnost
- TMB (tumor mutation burden) – število mutacij v tumorju
- Metilacijski status





SPECIAL ARTICLE

Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer



Paneli genov glede na vrsto raka

rak dojk	rak jajčnikov	rak debelega črevesa in danke	melanom	NSCLC	GIST
AKT1	AKT1	AKT1	AKT3	ACTN4	KIT
ALK	ARID1A	ALK	BAP1	AKT1	PDGFRA
ARID1A	ATR	APC	BRAF	AKT2	
ATM	BRCA1	ATM	BRCA2	ALK	
ATR	BRCA2	BMPR1A	CCND1	ARAF	
BRCA1	BRIP1	BRAF	CDK4	AXL	
BRCA2	EPCAM	EGFR	ERBB4	BCL2L11	
CDKN2A	MAP2K4	EP300	GNA11	BRAF	
CDK6	MLH1	EPCAM	GNAQ	CCND2	
CHEK2	MSH2	ERBB2	JAK1	CREBBP	
ERBB2	MSH6	ERBB3	KIT	CRKL	
ERBB3	NOTCH3	FBXW7	MAP2K1	DDR2	
ESR1	PMS2	HRAS	MAP2K2	EGFR	
FGFR1	PTEN	IGF2	MDM4	EP300	
FGFR2	RAD51C	KDR	NRAS	ERBB2	
KDR	RAD51D	KRAS	RAC1	ERBB3	
MAP3K1	STK11	MLH1	RAF1	ERBB4	
NF2		MSH2		IGF1R	
NOTCH1		MSH6		KEAP1	
NOTCH2		MUTYH		MAP2K1	
NTRK3		NOTCH1		MET	
PALB2		NRAS		NFE2L2	
PIK3CA		PIK3CA		NRG1	
PTEN		PMS2		NTRK1	
STK11		PTEN		PIK3R2	
TP53		SMAD4		POLD1	
		STK11		POLE	
		TP53		PRKCI	
				RET	
				ROS1	
				SMARCA4	
				STK11	



Rak debelega črevesa in danke

gen	klinični pomen	učinkovina	pričakovani odgovor	smernice/PMID in drugo
APC	diagnostičen			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High Risk Assessment: Colorectal
BMP1A	diagnostičen			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High Risk Assessment: Colorectal
BRAF	napoved odgovora na zdravljenje	encorafenib + cetuximab	✓ občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje	28363909
BRAF	napoved odgovora na zdravljenje	dabrafenib + trametinib	✓ občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje	26664139/26392102
EPCAM	diagnostičen			NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal
ERBB2	napoved odgovora na zdravljenje	trastuzumab /pertuzumab	✓ občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje	ASCO-GI 2017 #676
ERBB2	napoved odgovora na zdravljenje	trastuzumab /lapatinib	✓ občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje	27108243
KRAS	napoved odgovora na zdravljenje	cetuximab /panitumumab	✗ neobčutljiv - verjetno ne odgovori na zdravljenje	NCCN Guidelines
MLH1	diagnostičen			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High Risk Assessment: Colorectal
MSH2	diagnostičen			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High Risk Assessment: Colorectal
MSH6	diagnostičen			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High Risk Assessment: Colorectal
MUTYH	diagnostičen			ACMG SF v2.0
NRAS	napoved odgovora na zdravljenje	cetuximab /panitumumab	✗ neobčutljiv - verjetno ne odgovori na zdravljenje	NCCN Guidelines
PMS2	diagnostičen			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High Risk Assessment: Colorectal
PTEN	diagnostičen			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian/Colorectal
SMAD4	diagnostičen			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High Risk Assessment: Colorectal
STK11	diagnostičen			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian/Colorectal
TP53	diagnostičen			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian/Colorectal



Rak dojke

gen	klinični pomen	učinkovine	pričakovani odgovor	smernice/PMID in drugo
ATM	diagnostičen			NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian
BRCA1	diagnostičen			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian
BRCA1	napoved odgovora na zdravljenje	olaparib	✓ občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje	ASCO 2017 #LBA4
BRCA2	diagnostičen			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian
BRCA2	napoved odgovora na zdravljenje	olaparib	✓ občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje	ASCO 2017 #LBA4
CHEK2	diagnostičen			NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian/Colorectal
ERBB2	napoved odgovora na zdravljenje	trastuzumab /lapatinib/ pertuzumab/ trastuzumab emtansine	✓ občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje	11248153/16236737/17192538/25693012/28581356 /23020162/24793816
ERBB2	napoved odgovora na zdravljenje	neratinib	✓ občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje	26874901
ESR1	napoved odgovora na zdravljenje	hormonska terapija	✗ neobčutljiv - verjetno ne odgovori na zdravljenje	26122181
PALB2	diagnostičen			NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian
PTEN	diagnostičen			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian/Colorectal
STK11	diagnostičen			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian/Colorectal
TP53	diagnostičen			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian/Colorectal

Rak jajčnikov

gen	klinični pomen	učinkovina	pričakovani odgovor	smernice/PMID in drugo
<i>BRCA1</i>	diagnostičen			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian
<i>BRCA1</i>	napoved odgovora na zdravljenje	olaparib/rucaparib	✓ občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje	19553641/25366685
<i>BRCA2</i>	diagnostičen			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian
<i>BRCA2</i>	napoved odgovora na zdravljenje	olaparib/rucaparib	✓ občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje	19553641/25366685
<i>BRIP1</i>	diagnostičen			NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian
<i>EPCAM</i>	diagnostičen			NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal
<i>MLH1</i>	diagnostičen			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal
<i>MSH2</i>	diagnostičen			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal
<i>MSH6</i>	diagnostičen			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal
<i>PMS2</i>	diagnostičen			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal
<i>PTEN</i>	diagnostičen			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian/Colorectal
<i>RAD51C</i>	diagnostičen			NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian
<i>RAD51D</i>	diagnostičen			NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian
<i>STK11</i>	diagnostičen			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian/Colorectal

Melanom

gen	klinični pomen	učinkovina	pričakovani odgovor	smernice/PMID in drugo
<i>BRAF</i>	napoved odgovora na zdravljenje	vemurafenib/dabrafenib	✓ občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje	12068308/21639808/22663011
<i>BRAF</i>	napoved odgovora na zdravljenje	trametinib	✓ občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje	22663011
<i>BRAF</i>	napoved odgovora na zdravljenje	cobimetinib + vemurafenib	✓ občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje	27480103
<i>BRCA2</i>	diagnostičen			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian
<i>KIT</i>	napoved odgovora na zdravljenje	imatinib	✓ občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje	NCCN Guidelines
<i>NRAS</i>	napoved odgovora na zdravljenje	binimetinib	✓ občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje	28284557

NSCLC

gen	klinični pomen	učinkovina		pričakovan odgovor	smernice/PMID in drugo
ALK	napoved odgovora na zdravljenje	crizotinib/alectinib/ceritinib	✓	občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje	23724913/24670165/28501140
ALK	napoved odgovora na zdravljenje	crizotinib	✗	neobčutljiv - verjetno ne odgovori na zdravljenje	28185914
BRAF	napoved odgovora na zdravljenje	dabrafenib	✓	občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje	27283860/27080216
BRAF	napoved odgovora na zdravljenje	vemurafenib	✓	občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje	26287849
EGFR	napoved odgovora na zdravljenje	gefitinib/erlotinib/afatinib/osimertinib/dacomitinib	✓	občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje	16115929/15118073/21531810/20479403/17545553/20522446/23816963/15118073/20573926/23816960/15118073/21531810
EGFR	napoved odgovora na zdravljenje	gefitinib/erlotinib/afatinib/osimertinib/dacomitinib	✓	občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje	21531810/20522446/20573926/25668120/26773740/26051236
EGFR	napoved odgovora na zdravljenje	gefitinib/erlotinib/afatinib/dacomitinib	✗	neobčutljiv - verjetno ne odgovori na zdravljenje	26051236
EGFR	napoved odgovora na zdravljenje	osimertinib	✓	občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje	27959700
RET	napoved odgovora na zdravljenje	cabozantinib/vandetanib	✓	občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje	27825616/27825636
ROS1	napoved odgovora na zdravljenje	crizotinib	✓	občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje	25264305
STK11	prognoza				26625312

Izvid

IZVID GENOTIPIZACIJE SOMATSKIH MUTACIJ IZ TUMORSKEGA TKIVA				
Priimek in ime: NOVAK JANEZ		Identifikacijska št. izvida:]659/LJ]		
Datum rojstva: DD.MM.LLLL		Datum izvida:]DD.MM.LLLL]		
Št. popisa: 12345/LL				
Podatki o nepotitvi na preiskavo:		Preiskovani material:		
Datum prejema napotnice: DD.MM.LLLL		Laboratorijska št. vzorca: 1659/18		
Napotni zdravnik: asist. dr. Reberšek, dr. med.		Datum prejema vzorca: 10.10.2018		
Diagnoza: Oddelek za internistično onkologijo OIL		Številka biopsije: 15-H-12929-A5		
Razlog napotitve: uvedba biološkega zdravljenja		Prejeto iz: Inštitut za patologijo MF Ljubljana		
		Vrsta vzorca: tkivo iz parafinskih rezin		
		Vzorec odvzet iz: primarnega tumorja		
		Datum odvzema vzorca: 26.05.2015		
		Razločitev tumorskih celic: 80% v testiranem vzorcu		
Pri analizi smo uporabili sledeče metode:				
Ekstrakcija DNA: GeneRead DNA FFPE kit, Qiagen, RNAeasy FFPE kit, Qiagen				
Sekvenciranje NGS: TruSight Tumor 170-DNA (Illumina), TruSight Tumor 170-RNA (Illumina)				
KLINIČNO POMEMBNE RAZLIČICE				
Genotipizacija za gen:	Različica:	Alelna frekvenca	Učinkovina	Odziv na zdravljenje
BRAF	ne mutiran		anti-BRAF	Neobčutljiv - verjetno ne odgovori na zdravljenje
Klinično diagnostični pomen: Aktivacijske mutacije V600E - p.(Val600Glu), V600K - p.(Val600Lys), V600D - p.(Val600Asp), V600R - p.(Val600Arg), V600M - p.(Val600Met) in V600G - p.(Val600Gly) v genu BRAF zvišajo aktivnost proteina BRAF in so prisotne pri različnih vrstah raka, vključno z melanomom. Zdravljenje s tarčnimi zdravili, ki se vežejo na mutiran protein, je uspešno le v primeru, ko je mutacija prisotna.				
DRUGE NAJDBE				
Genotipizacija za gen:	Različica:	Alelna frekvenca		
GNAQ	mutiran	c.626A>C	p.(Gln209Pro)	35%
Mutacije v genu GNAQ se pri melanomih najpogosteje pojavljajo pri uvelnem melanomu.				
PREISKOVANI GENI GLEDE NA VRSTO TUMORJA				
AKT3, BAP1, BRAF, BRCA2, CDKN2A, CCND1, CDK4, ERBB4, GNA11, GNAQ, KIT, MAP2K1, MAP2K2, MDM4, NRAS				
Vzorcju nismo dokazali fuzijskih transkriptov.				
Opombe:				

Podatki o pacientu in prejetem vzorcu

Uporabljene metode, natančen opis metod je na zadnji strani izvida

Rezultat genetskega testiranja

Rezultat genetskega testiranja

KLINIČNO POMEMBNE RAZLIČICE

Genotipizacija za gen:	Različica:	Alelna frekvenca	Učinkovina	Odziv na zdravljenje
BRAF	nemutiran		anti-BRAF	Neobčutljiv - verjetno ne odgovori na zdravljenje

Klinično diagnostični pomen: Aktivacijske mutacije V600E – p.(Val600Glu), V600K – p.(Val600Lys), V600D – p.(Val600Asp), V600R – p.(Val600Arg), V600M – p.(Val600Met) in V600G – p.(Val600Gly) v genu BRAF zvišajo aktivnost proteina BRAF in so prisotne pri različnih vrstah raka, vključno z melanomom. Zdravljenje s tarčnimi zdravili, ki se vežejo na mutiran protein, je uspešno le v primeru, ko je mutacija prisotna.

Klinično pomembne različice za pacientov tip raka RAZRED I

DRUGE NAJDBE

Genotipizacija za gen:	Različica:	Alelna frekvenca
GNAQ	mutiran	c.626A>C p.(Gln209Pro) 35%

Mutacije v genu GNAQ se pri melanomih najpogosteje pojavljajo pri uvealnem melanomu.

Najdbe v genih, ki so povezani z isto ali drugimi oblikami raka RAZRED II in III

PREISKOVANI GENI GLEDE NA VRSTO TUMORJA

AKT3, BAP1, BRAF, BRCA2, CDKN2A, CCND1, CDK4, ERBB4, GNA11, GNAQ, KIT, MAP2K1, MAP2K2, MDM4, NRAS
V vzorcu nismo dokazali fuzijskih transkriptov.

Seznam tarčno analiziranih genov*

Opombe:

Analizo izvedel:
Analitik

Vodja Oddelka za molekularno diagnostiko:
znan. svet., dr. SRDJAN NOVAKOVIĆ, univ. dipl. biol.,
spec. lab. med. gen.

* Vsi geni, ki jih vsebuje kit so na voljo na spletnem naslovu in na zadnji strani izvida:

https://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/diagnosticna_dejavnost/oddelek_za_molekularno_diagnostiko/sporadicne_oblike_raka/

Zaključek

- Molekularna diagnostika in molekularno-biološki označevalci so v onkologiji nepogrešljivi pri natančnejši opredelitvi in klasifikaciji tumorjev ter pri izbiri najustreznejših zdravil in protokolov za zdravljenje, ki so prilagojeni posameznemu bolniku in njegovemu tumorju – t.i. personaliziranem zdravljenju.
- Pomen določanja genetskih sprememb pri dednih oblikah raka je predvsem v pravočasni in pravilni oceni tveganja nosilcev mutacij, da zbolijo za določeno vrsto raka ter v pripravi ustreznega programa spremljanja nosilcev mutacij in pretehtani izvedbi profilaktičnih ukrepov.
- Pričakovati je, da bodo nove tehnološke rešitve, kot npr. Nanopore tehnologija, dodatno pocenile sam postopek sekvenciranja in istočasno zagotovile večjo analitsko občutljivost ter ponovljivost metod.
- Kot obetavna oblika za določanje sprememb značilnih za tumorje se ponujajo materiali, ki jih pridobimo z tekočinskimi biopsijami.
- Glede na poligeno osnovo raka ter genetsko nestabilnost celic so analize kompleksnih panelov genov v prednosti pred določanjem sprememb v posameznem genu.

Tarčne genomske spremembe pri raku pljuč

Prof. dr. Tanja Cufer, dr.med.

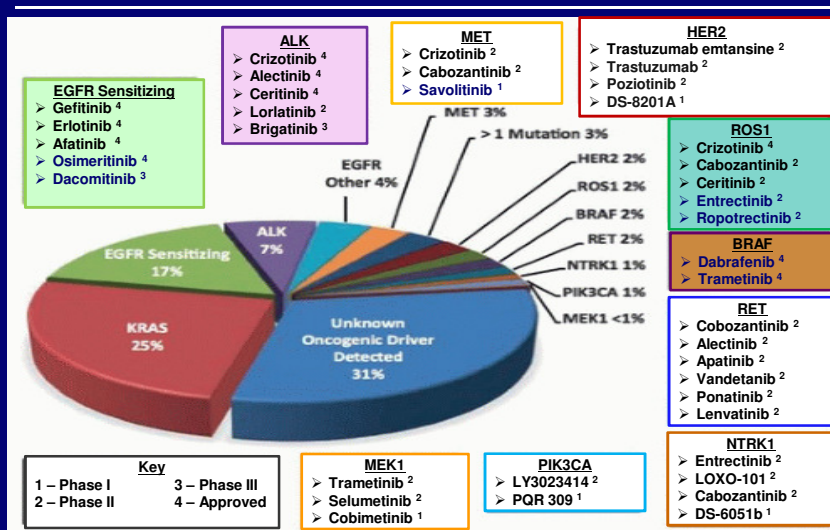
Klinika Golnik

Medicinska Fakulteta Ljubljana

Dan internistične onkologije

Ljubljana, 2018

Leto 2018: Tarčne genomske spremembe nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP)



➤ Testiranje na EGFR/ALK/ROS1/BRAF je priporočeno za vse bolnike z neploščatoceličnim in za izbrane bolnike z ploščatoceličnim NDRP (CAP/ASCO JCO 2018, ESMO Ann Oncol 2018)

- EGFR/ALK/ROS1/BRAF TKI je danes zdravljenje izbora za napredovali rak.
- Tarčna zdravila za številne druge tarče so v razvoju.

Adopted from Tsao MS, et al. J Thorac Oncol 2016; Kalemkerian GP, et al. J Clin Oncol 2018; Planchard D, et al. Ann Oncol 2018.

EGFR mutacije in ALK prerazporeditve

EGFR sensitizing mutations:

- 10-20% of NSCLC in Western population
- Higher prevalence patients with:
 - Asian population
 - Adenocarcinoma histology
 - Never/light smoking history
 - Female population
- EGFR TKIs
 - 1st gen: Gefitinib, Erlotinib
 - 2nd gen: Afatinib, Dacomitinib
 - 3rd gen: Osimertinib

Lynch TJ, et al. N Engl J Med 2004; Paez JG, et al. Science 2004.

EML4-ALK rearrangements:

- ALK rearrangements ~ 4% of all NSCLC
- Higher prevalence in patients with:
 - Adenocarcinoma (ADC) histology
 - Never/light smoking history
 - Young pts
 - Pleural, pericardial effusion and brain metastases are common
- ALK TKIs
 - 1st gen: Crizotinib
 - 2nd gen: Ceritinib, Alectinib, Brigatinib
 - 3rd gen: Lorlatinib

Chia PL, et al. Clin Epidemiol 2014; Doebele RC, et al. Cancer 2012.

Glavna vprašanja EGFR/ALK tarčnega zdravljenja danes

Katero zdravilo uporabiti najprej?

Kako izkoristiti več zaporednih zdravil?

Kako najbolje vključiti molekularno testiranje?

EGFR TKI proti KT v prvi linji zdravljenja EGFR+ napredovalega NDRP

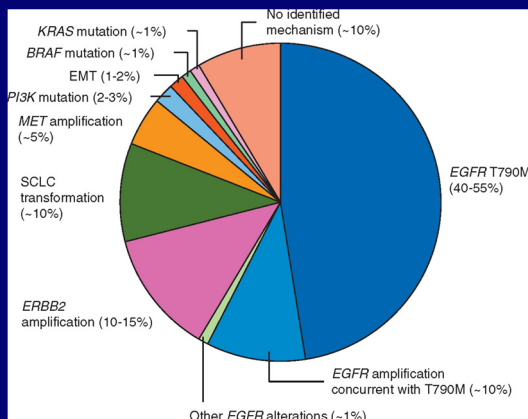
Study (n)	Comparison	ORR (%)	PFS (Mos)	HR	OS (Mos)
IPASS*** (n=261)	Gefitinib vs Carbo/Pac	*71 vs 47	9.5 vs 6.3	*0.48 (0.36-0.64)	21.6 vs 21.9
WJOTG (n=172)	Gefitinib vs Cis/Doce	*62 vs 32	9.2 vs 6.3	*0.49 (0.34-0.71)	35.5 vs 38.8
NEJ002 (n=230)	Gefitinib vs Carbo/Pac	*74 vs 31	10.8 vs 5.4	*0.30 (0.22-0.41)	27.7 vs 26.6
EURTAC (n=174)	Erlotinib vs Chemotherapy	*58 vs 15	9.7 vs 5.2	*0.37 (0.25-0.54)	19.3 vs 19.5
OPTIMAL (n=165)	Erlotinib vs Carbo/Gem	*83 vs 36	13.1 vs 4.6	*0.16 (0.10- 0.26)	22.7 vs 28.9
LUX-lung 3 (n=345)	Afatinib vs Cis/Pem	##*61 vs 22	13.6 vs 6.9	*0.47 (0.34-0.65)	30.3 vs 26.2
LUX-Lung 6 (n=364)	Afatinib vs Cis/Gem	*67 vs 23	11.0 vs 5.6	*0.28 (0.20-0.39)	28.1 vs 28.2
LUX-Lung 3 +6 (n=631)	Afatinib vs Cis/Gem	NR	NR	NR	##*27.3 vs 24.3

Zelo dolga, do uporabe EGFR TKI nikoli opažana srednja preživetja pri napredovalem NDRP, okoli 30 mesecev!
Do 93% cross-over.

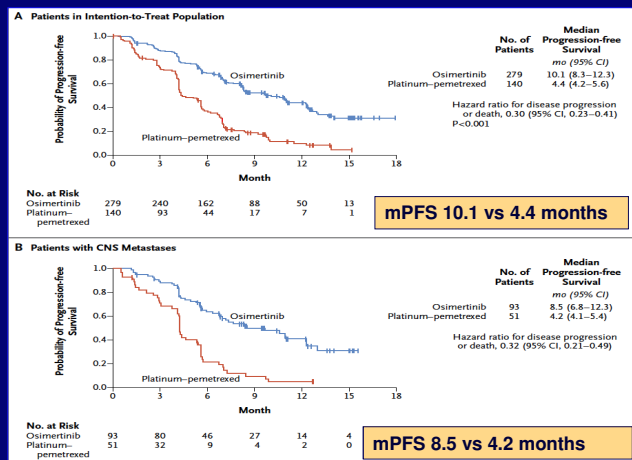
* Significant differences , # Del 19 and L858R *** Post-hoc analysis of EGFR mutant patients.

Rezistenca na 1. in 2. generacijo EGFR TKI

Resistance to 1st/2nd gen. EGFR TKI



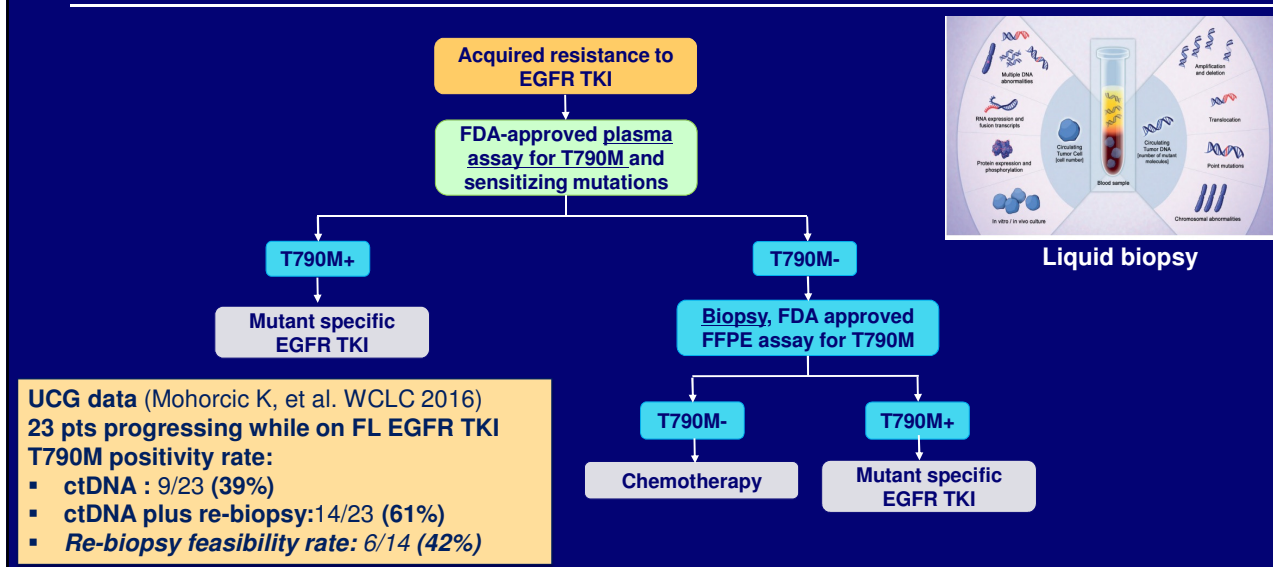
AURA3 Phase III: Osimertinib vs Cht in T790+ NSCLC



Westover D, et al. Ann Oncol 2018; Mok TS, et al. N Engl J Med 2016.

CNS ORR: 70% vs 31%; CNS PFS 11.7 vs 5.6 mos.

Priporočeno testiranje bolnikov s pridobljeno resistenco na EGFR TKI 1. ali 2. generacije



2. ali 3. generacija EGFR TKI najprej?

2nd generation vs 1st generation EGFR TKI: Phase II & III

Study (n)	Comparison	ORR (%)	PFS (Mos)	HR	OS (Mos)	HR
LUX-Lung 7 ¹ (n=319) #	Afatinib vs Gefitinib	70 vs 67	11.0 vs 10.9	*0.74(0.57-0.95)	27.9 vs 24.5	0.86 (0.66-1.12)
ARCHER-1050 ² (n=452)	Dacomitinib vs Gefitinib	75 vs 70	14.7 vs 9.2	*0.59 (0.47-0.74)	34.1 vs 26.8	*0.76 (0.58-0.99)

Toksičnost EGFR TKI 2. generacije je večja, potrebna so nižanja odmerkov, pogostejše so prekinjive terapije.

3rd generation vs 1st generation EGFR TKI: Phase III

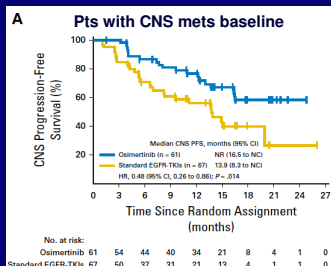
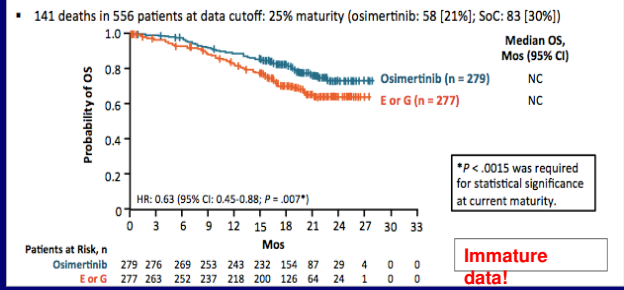
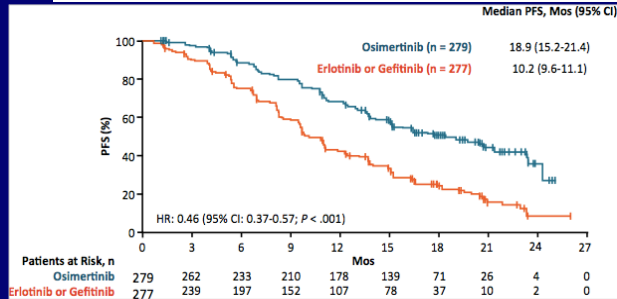
Study (n)	Comparison	ORR (%)	PFS (Mos)	HR	OS (Mos)	HR
FLAURA ³ (n=342)	Osimertinib vs SoC (gefitinib or erlotinib)	80 vs 76	18.9 vs 10.2	*0.46 (0.37-0.57)	NYR	0.63 (0.45-0.88)

Toksičnost osimertiniba je zelo sprejemljiva, manjša od toksičnosti 1. ali 2. generacije EGFR TKI .

* Significant difference, NYR not yet reached

1. Paz-Ares L, et al. Ann Oncol 2017; 2. Mok TS, et al. J Clin Oncol 2018; 3. Soria JC, et al. N Engl J Med 2018.

FLAURA faza 3: Osimertinib proti standardni oskrbi v prvi liniji zdravljenja napredovalega NDRP

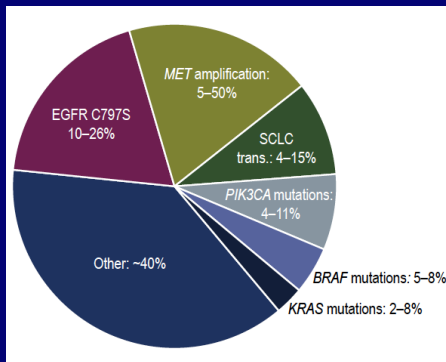


**CNS ORR:
91% vs 68%.**

Soria JC, et al. N Engl J Med 2018; Reungwetwattana T, et al. J Clin Oncol 2018.

Rezistenca na osimertinib

Mehanizmi rezistence na osimertinib

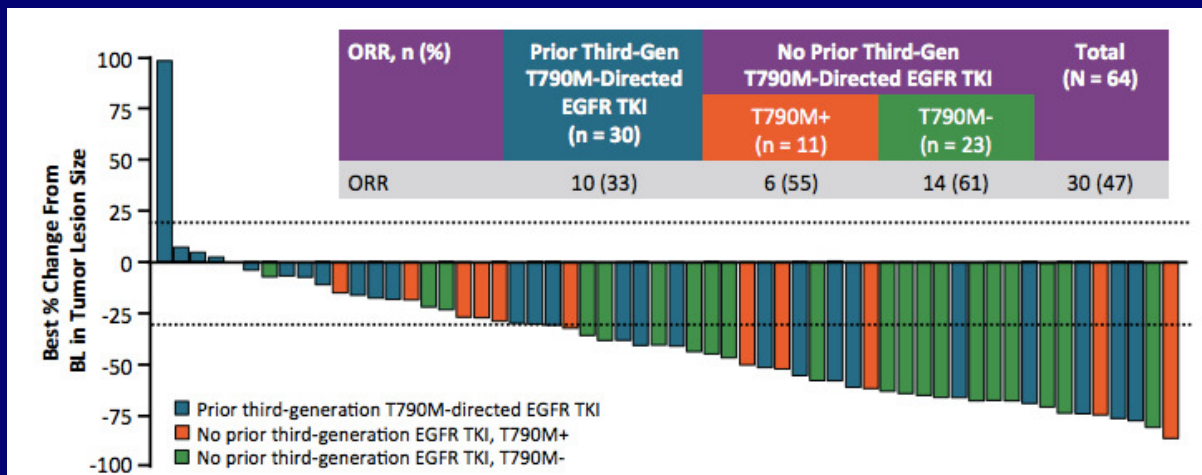


Piotrowska Z, et al. ASCO 2017. Abstract 9020.; Papadimitrakopoulou V, et al. ESMO 2018. LBA50 ; Ramalingam S, et al. ESMO 2018. LBA51.

	FLAURA	AURA3
N	91	83
% T790M loss	(N/A)	49
Acquired changes (%)		
EGFR mut	9	17
MET amp	15	19
HER2 amp	2	5
PIK3CA mut	7	1
BRAF mut	3	3
KRAS mut	3	
Fusions	1	3
SCLC/SqCC		
Other	60	52

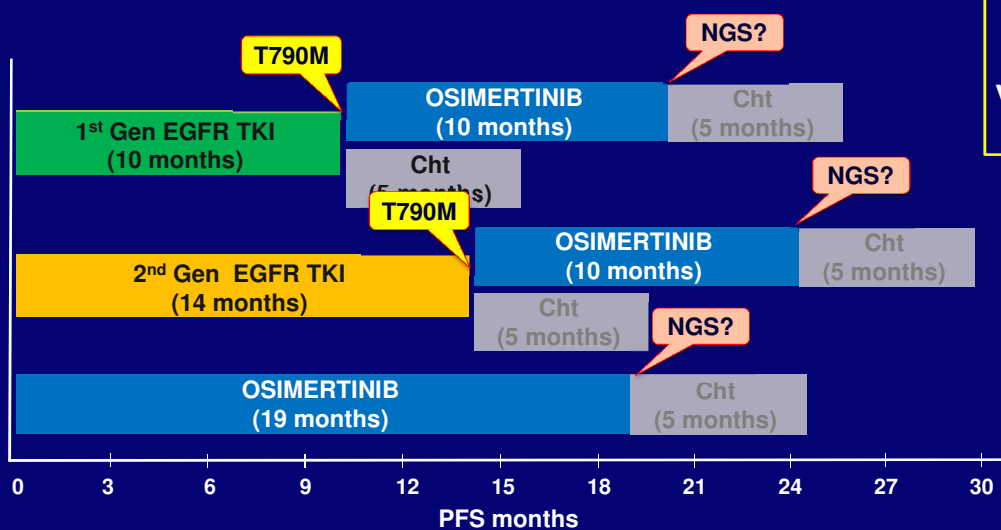
Najpogostejši EGFR mutaciji sta C797 in L792. Vedno se pojavita pri T790M še vedno pozitivni bolezn.

TATTON faza I: Osimertinib plus MET Inhibitor savolitinib pri EGFR +/-MET+ napredovalem NDRP



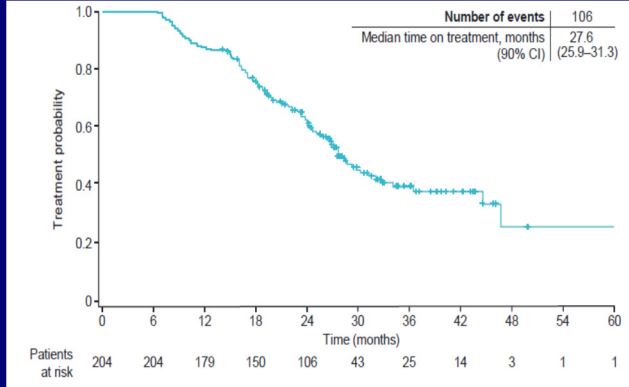
Ahn M, et al. WCLC 2017. Abstract OA 09.03.

Kako najbolje zdraviti in spremljati EGFR+ napredovali NDRP ?

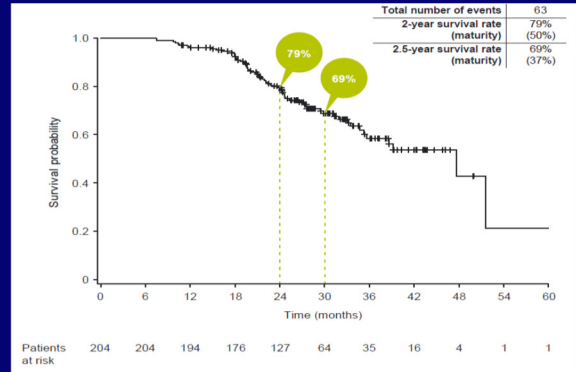


Preživetja bolnikov v vsakodnevni praksi ?

GioTAG prospektivna observacijska raziskava zaporedne uporabe afatiniba in osimertiniba v vsakodnevni praksi



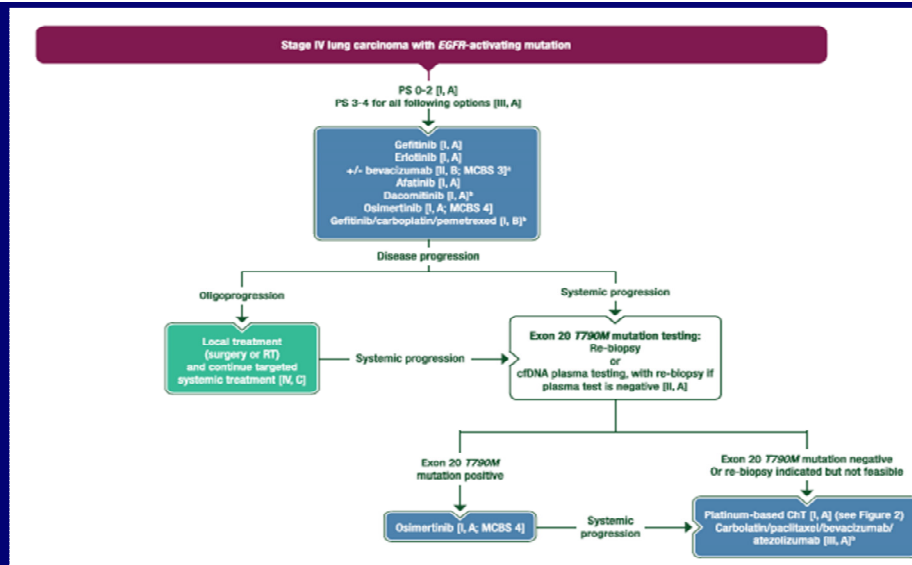
Landmark 2-year survival 79% !



Overall median time on treatment: 27.6 months (90% CI: 25.9–31.3)

Hochmair MJ, et al. Future Oncology 2018.

ESMO Smernice 2018



Planchard D, et al. Ann Oncol 2018.

Prva linija zdravljenja z ALK TKI pri ALK+ napredovalem NDRP: Faza III raziskave

Agent/Study	N	Study Design	ORR, %	Median PFS, Mos
Crizotinib ▪ PROFILE 1014 ¹	343	Crizotinib vs pemetrexed + cis or carbo	74 vs 45*	10.9 vs 7.0*
Ceritinib ▪ ASCEND-4 ²	376	Ceritinib vs pemetrexed + cis or carbo	72.5 vs 26.7*	16.6 vs 8.1*
Alectinib ▪ J-ALEX ^{3,4} ▪ ALEX ⁵ ▪ ALESIA ⁶	207 303 187	Alectinib vs Crizotinib Alectinib vs Crizotinib Alectinib vs Crizotinib	85.4 vs 70.2* 82.9 vs 75.5* 81.2 vs 77.4*	25.9 vs 10.2* 34.8 vs 10.9* NYR vs 10.7*
Brigatinib ALTA-1L ⁷	275	Brigatinib vs crizotinib	71 vs 60	NYR vs 9.8*

* Significant difference; NYR not yet reached

1. Solomon BJ, et al. N Engl J Med 2014; 2. Soria JC, et al. Lancet 2017; 3. Hida T, et al. Lancet 2017; 4. Takiguchi Y, et al. ASCO 2017 (Abstract 9064); 5. Camidge DR, et al. ASCO 2018; 6. Zhou C, et al. ESMO 2017 (LBA); 7. Camidge DR, et al. N Engl J Med 2018.

Naslednja generacija ALK TKI po napredovanju bolezni ob krizotinibu

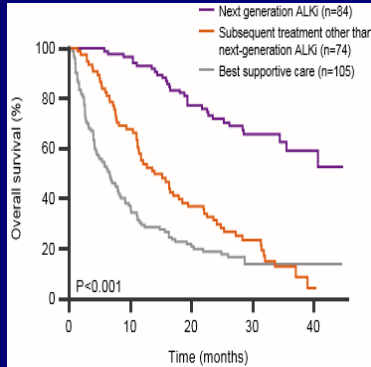
Agent/Study	N	Phase	Design	ORR, %	mPFS, Mos
Ceritinib ▪ ASCEND-2 ² ▪ ASCEND-5 ³	140 231	II III	Ceritinib Ceritinib vs pemetrexed or doce	38.6 39.1 vs 6.9	5.7 *5.4 vs 1.6
Alectinib ▪ NP28761 /NP28673 ^{6,7} ▪ ALUR ¹¹	189 107	II III	Alectinib Alectinib vs pemetrexed or doce	51.3 37.5 vs 2.9	8.3 *9.6 vs 1.4
Brigatinib ▪ ALTA ⁸	222	II	Brigatinib 90 mg QD/180 mg QD	44.6/53.6	9.2/12.9
Lorlatinib ⁹	41	I	Lorlatinib	46.3	9.6
Ensartinib ¹⁰	38	I/II	Ensartinib	50.0	NR

2. Crinò L, et al. J Clin Oncol 2016; 3. Shaw AT, et al. Lancet Oncol 2017; 4. Shaw AT, et al. Lancet Onco 2016; 5. Camidge DR, et al. WCLC 2016. Abstract MA07.02; 6. Ou SH, et al. J Clin Oncol 2016; 7. Yang JCH, et al. J Thorac Oncol 2017 8. Kim DW, et al. J Clin Oncol 2017; 9. Shaw AT, et al. Lancet Oncol 2017; 10. Horn L, et al. ESMO 2016. Abstract 1210PD; 11. Novello S, et al. Ann Oncol 2018.

Zaporedna uporaba ALK TKIs: Observacijske raziskave

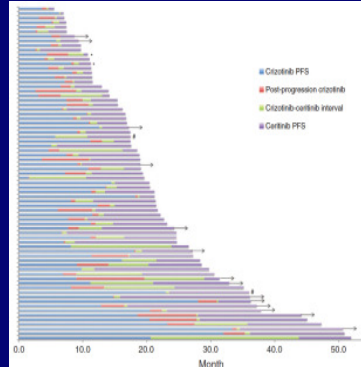
Sequential treatment with crizotinib and next-generation ALK inhibitors¹

Median OS: 89.6 months



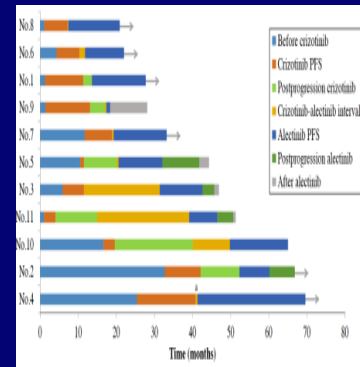
Sequential treatment with crizotinib and ceritinib²

Median combined PFS: 17.4 months
Median OS: 49.4 months



Sequential treatment with crizotinib and alectinib³

Median combined PFS: 18.2 months
Median OS: 51.1 months



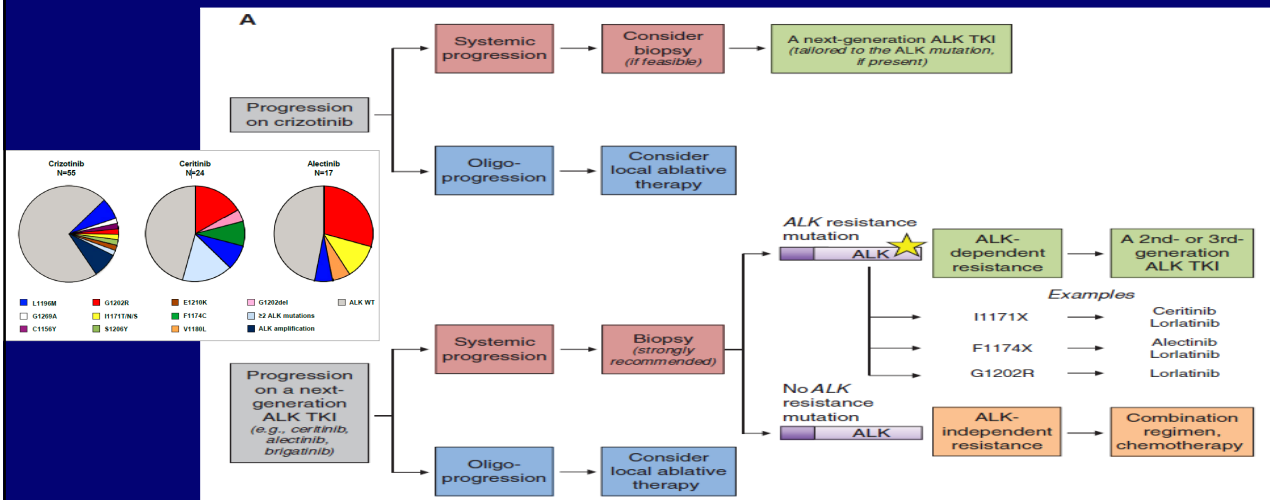
1. Duruisseaux M, et al. Oncotarget 2017; 2. Gainor JF, et al. Clin Cancer Res 2015; 3. Watanabe S, et al. Clin Lung Cancer 2016.

2. generacija ALK TKI najprej ?

	ALTA-1L Camidge NEJM 2018		ALEX Peters NEJM 2017	
	Brigatinib	Crizotinib	Alectinib	Crizotinib
Patients (N)	137	138	152	151
Median FU mths	11	9.25	18.6	17.6
ORR (%)	76	73	82.9	75.5
Median PFS mths (95% CI)	NR** (NR, NR)	9.8 (9.0, 12.9)	25.7** (19.9, NR)	10.4 (7.7, 14.6)
HR (95% CI) Log rank p value	0.49 (0.33, 0.74) 0.0007		0.5 (0.36, 0.7) <0.001	

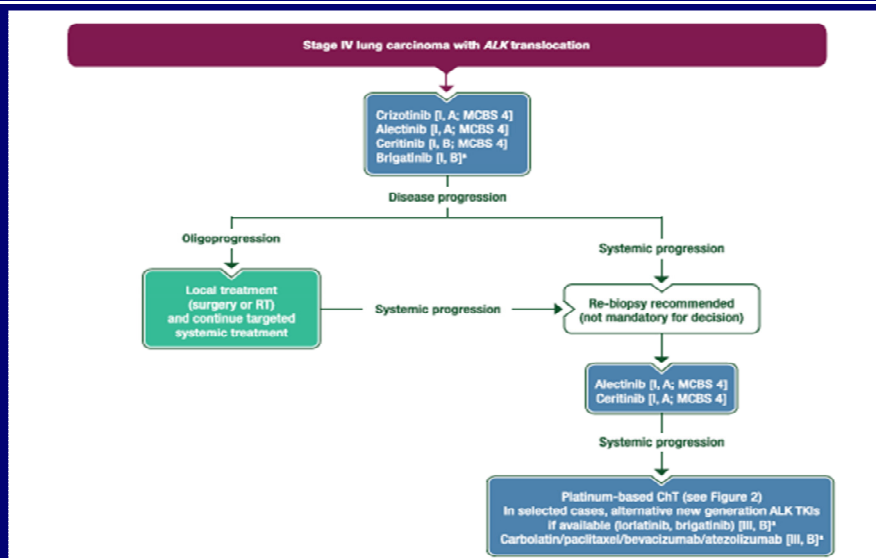
Intracranial Efficacy	ALTA-1L		ALEX	
	Brigatinib	Crizotinib	Alectinib	Crizotinib
Measurable Brain Metastases (N)	18	21	21	22
ORR % (95% CI)	78 (52, 94)	29 (11, 52)	81 (58, 95)	50 (28, 72)
Any brain metastases (N)	43	47	64	58
HR (95% CI) for CNS PFS with BM	0.27 (0.13-0.54), <0.0001		0.18 (0.09-0.36), <0.0001	

Bodoči algoritem izbora zaporedja zdravljenja z ALK TKI ?



Lin JJ, et al. Cancer Discov 2017.

ESMO smernice 2018



Planchard D, et al. Ann Oncol 2018.

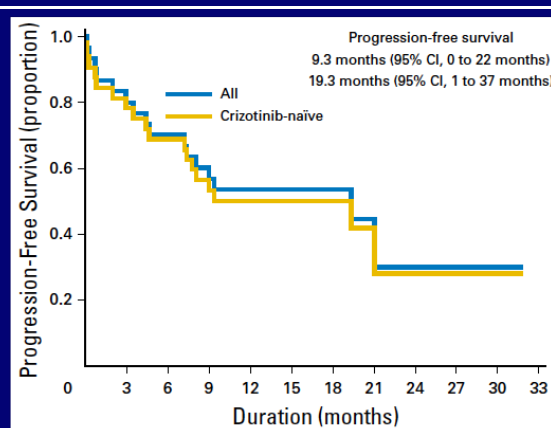
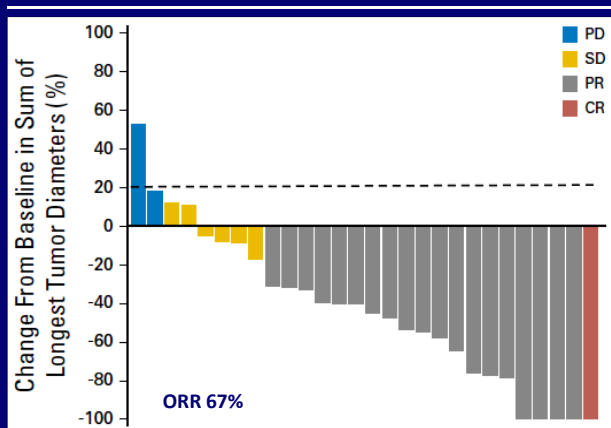
Krizotinib v zdravljenju ROS1+ napredovalega NDRP

ROS1 prerazporeditve: 1-2% od NDRP, podobna skupina bolnikov kot ALK+. Incidenca v izbrani skupini EGFR-/KRAS-/ALK-: 7-12%!

	PROFILE 1001 ¹ (n=50)	EUROS1 ² (n=31)	AcSé ³ (n=37)	OxOnc ⁴ (n=127)
Trial	Phase 1 expansion	Retrospective	Phase 2	Phase 2
Ethnicity	Global (42% Asian)	Europe	Europe	Asia
Diagnostic	Local FISH	Local FISH	FISH	RT-PCR
Response rate	72%	80%	72%	72%
PFS, median (mos)	19.2	9.1	10.0	13.9

1. Shaw AT, et al. N Engl J Med. 2014; 2. Mazieres J, et al. JCO 2015; 3. Moro-Sibilot D, et al. ASCO 2015, Abstract 8065; 4. Wu YL, et al. J Clin Oncol 2018.

Ceritinib v zdravljenju ROS+ napredovalega NDRP

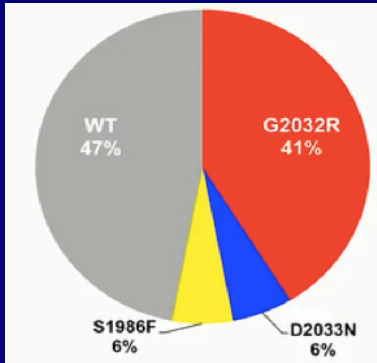


Primerjava med študijami kaže na primerljivo učinkovitost ceritiniba krizotinibu pri ALK TKI naivnih bolnikih (2 bolnika po krizotinibu nista odgovorila na ceritinib) ob večji, zlasti GIT toksičnosti ceritiniba.

Lim SM, et al. J Clin Oncol 2017.

Nova tarčna zdravila za ROS1+ napredovali NDRP

Mechanisms of resistance to crizotinib



Entrectinib¹

TKI-naïve, n = 53
 ORR 77.4%
 mPFS 19.0 mos

Lorlatinib²

72% prior crizotinib, n = 47
 ORR 36%
 CNS ORR 56%
 mPFS 9.6 mos

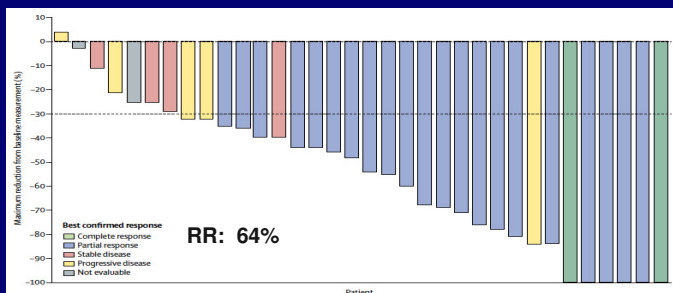
Roprectinib³

TKI-naïve, n=10
 ORR 70%
 TKI-refractory
 ORR 11%, 2 pts with G2032R* responded
 CNS ORR 43%

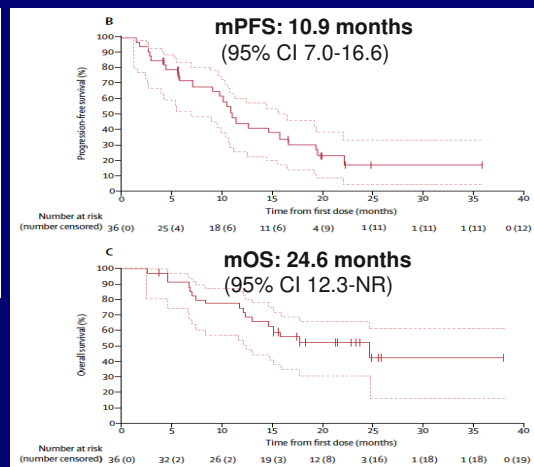
1. Doebele RC, et al. WCLC 2018. Abstract OA02.01;2. Solomon BJ, et al. ESMO 2018; 3. Lin J, et al. WCLC 2018. Abstract OA02.02

Dabrafenib in trametinib pri BRAF V600E+ napredovalem NSCLC: Faza II

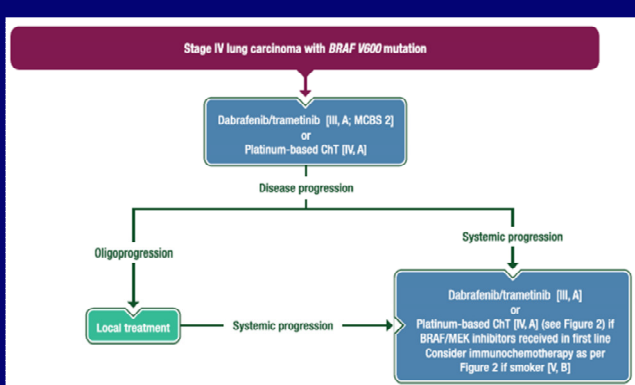
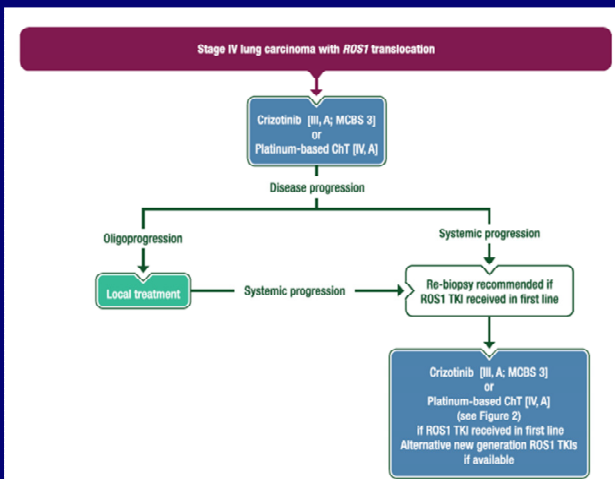
BRAF mutations: ~4.9% of NSCC and 0.3% of SCC: 56% V600E mutations, most frequent in current or former smokers



Planchard D, et al. Lancet Oncol 2017.



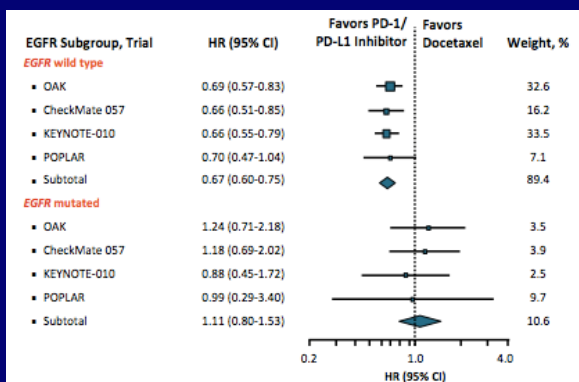
ESMO Smernice 2018



Planchard D, et al. Ann Oncol 2018.

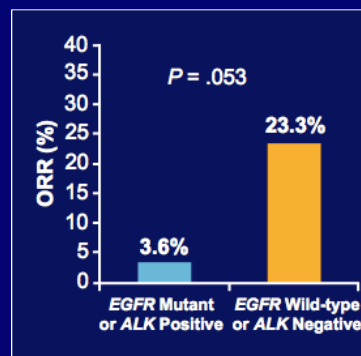
Imunoterapija pri napredovalem EGFR+/ALK+ NDRP

CPIs in EGFR-mutated advanced NSCLC: Meta-analysis



Lee CK, et al. JAMA Oncol. 2018.

Response to CPIs in EGFR+/ALK+ NSCLC

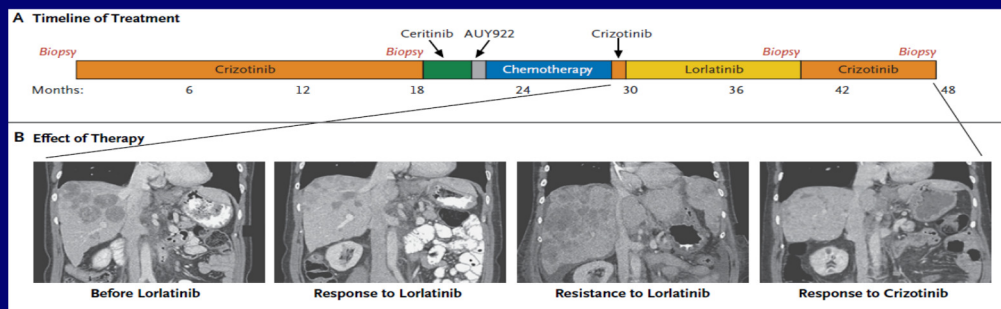


Gainor, et al. Clin Cancer Res 2016.

- EGFR+ ali ALK+ raki slabo odgovorijo na monoterapijo z CPI in niso kandidati za to zdravljenje.
- Alektiniba v kombinaciji z bevacizumabom in KT (IMpower150) kaže na učinkovitost te kombinacije pri EGFR/ALK+pozitivnih bolnikih, potrebne so potrditvene raziskave.

Kako najbolje uporabiti tarčno zdravljenje?

- Najučinkovitejše zdravilo najprej? *Verjetno, da.*
- Zaporedna uporaba tarčnih zdravil? *Gotovo, da.*
 - Testiranja genomskih tarč pred začetkom in tekom zdravljenja? *Absolutno, da! Precizno zdravljenje je zmagovalec!*



Shaw AT, et al. N Engl J Med 2016.

DNEVI INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE 2018
Tarčne genomske spremembe pri raku pljuč

Prikaz zdravljenja ALK poz. nedrobnoceličnega raka pljuč

AVTORICA: URŠKA JANŽIČ

MENTORICA: PROF. DR. TANJA ČUFER



Klinični primer - anamneza in začetna diagnostika

Ženska, 42 let, nekadilka

Brez pridruženih bolezni

Družinska anamneza: negativna za rakave bolezni

Simptomi: suh dražeč kašelj, bolečine v prsnem košu, utrujenost, hujšanje

Status: brez bistvenih odstopov

RTG pc: številne drobne lezije obojestransko po pljučih, limfangiokarcinomatosa?



Klinični primer - dodatna diagnostika

CT toraksa: številne drobne spremembe obojestransko po pljučih, povečane mediastinalne bezgavke, limfangiokarcinomatosa

CT CŽS in abdomna: brez znakov za zasevke (brez MRI CŽS)

Bronhoskopija in debeloigelnna biopsija:

- Patohistološki izvid:
 - Adenokarcinom
 - EGFR neg. (PCR)
 - ALK poz. (IHC)
 - ROS1 neg (FISH)

Razsejan adenokarcinom pljuč, ALK+



V1: Kaj bi priporočili kot 1.linijo sistemskega zdravljenja za ALK poz. metastatsko bolezen?

1. Kemoterapija na bazi platine
2. Krizotinib
3. Ceritinib
4. Alektinib

Prva linija zdravljenja z ALK TKI pri ALK+ napredovalem NDRP: Faza III raziskave

Zdravilo/študija	N	Načrt študije	ORR, %	mPFS, meseci
Krizotinib ▪ PROFILE 1014	343	Krizotinib vs pemetrexed + cis or carbo	74 vs 45*	10.9 vs 7.0*
Ceritinib ▪ ASCEND-42	376	Ceritinib vs pemetrexed + cis or carbo	72.5 vs 26.7*	16.6 vs 8.1*
Alectinib ▪ J-ALEX3,4	207	Alektinib vs Krizotinib	85.4 vs 70.2*	25.9 vs 10.2*
▪ ALEX5	303	Alektinib vs Krizotinib	82.9 vs 75.5*	34.8 vs 10.9*
▪ ALESIA6	187	Alektinib vs Krizotinib	81.2 vs 77.4*	NR vs 10.7*
Brigatinib ALTA-1L7	275	Brigatinib vs Krizotinib	71 vs 60	NR vs 9.8*

* Signifikantna razlika; NR not yet reached

1. Solomon BJ, et al. N Engl J Med 2014; 2. Soria JC, et al. Lancet 2017; 3. Hida T, et al. Lancet 2017; 4. Takiguchi Y, et al. ASCO 2017 (Abstract 9064); 5. Camidge DR, et al. ASCO 2018; 6. Zhou C, et al. ESMO 2017 (LBA); 7. Camidge DR, et al. N Engl J Med 2018.

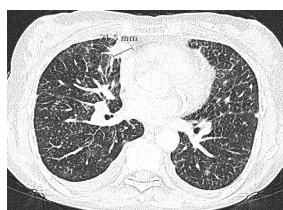
Klinični primer - nadaljevanje

Pacientka prične zdravljenje s krizotinibom
2x250 mg/dan

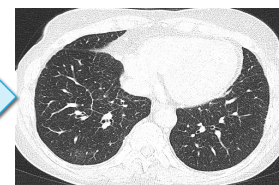
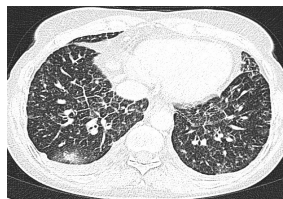
Klinično: po 4 tednih že prisotno simptomatsko izboljšanje (manj kašlja, manj bolečin, boljši apetit)

Radiološko: parcialna remisija merljivih lezij glede na CT prsnega koša po 8.tednih zdravljenja

Neželeni učinki zdravljenja: bliskanje pred očmi blage stopnje, ki je ne ovira pri vsakodnevnih aktivnostih



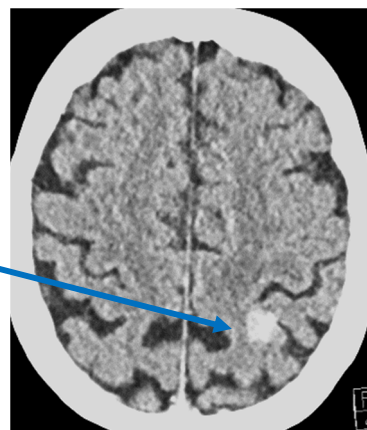
PR po 8.tednih na terapiji s krizotinibom



Klinični primer - nadaljevanje

Po 16 mesecih terapije s krizotinibom in remisije bolezni

- **Simptomi:** vrtoglavica, blag glavobol
- **MRI CŽS:** 2 drobni metastazi (večja do 24 mm) z blagim okolnim edemom
- **CT prsnega koša in trebuha:** brez znakov progressa bolezni izven CŽS



V2: Kaj bi priporočili za zdravljenje oligoprograsa v CŽS?

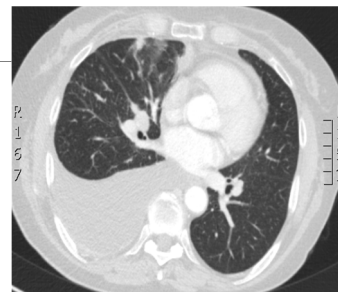
1. Zamenjati terapijo za drug ALK inhibitor
2. Obsevanje cele glave + nadaljevanje zdajšnje terapije
3. Stereotaktično obsevanje glave + nadaljevanje zdajšnje terapije
4. Zamenjati sistemsko terapijo za KT s platino

Klinični primer - nadaljevanje

- Pacientka nadaljuje terapijo s krizotinibom
- Stereotaktično obsevanje na področje dveh zasevkov v CŽS
- Po tem je asimptomatska s strani CŽS

Po 22 mesecih terapije s krizotinibom se splošno stanje poslabša

- **Klinična simptomatika:** kašelj, dispnea, utrujenost, PS 2
- **CT prsnega koša in trebuha** razkrijeta progres vseh merljivih lezij v pljučih + nove metastaze v jetrih
- **MRI CŽS:** brez znakov progressa bolezni



V3: Kaj bi priporočili kot 2.linijo zdravljenja za ALK poz. bolezen po progresu na krizotinib?

1. Ceritinib
2. Alektinib
3. KT na bazi platine
4. Klinična študija s 3. generacijo ALK inhibitorjev

Naslednja generacija ALK TKI po napredovanju bolezni ob krizotinibu

Študija (faza)	Zdravilo /primerjalna roka	Linija terapije	ORR	mPFS
¹ ASCEND-2 (faza II)	Ceritinib	2nd	38%	5.7 m
² ASCEND-5 (faza III)	Ceritinib vs KT	2nd	39% vs. 7%*	5.4 m
³ Alectinib (faza II)	Alectinib	≥ 2nd	51%	8.9 m
⁴ Alectinib (faza III)	Alectinib vs. KT	≥ 2nd	37% vs. 3%*	8.1 m
⁵ ALTA (faza II)	Brigatinib	≥ 2nd	53%	12.9 m
⁶ Lorlatinib (faza I/II)	Lorlatinib	≥ 2nd	46%	11.4 m
⁷ Ensartanib (faza I/II)	Ensartanib	≥ 2nd	20%	NR

* Signifikantna razlika; NR not reached

1. Shaw AT, et al. Lancet Oncol 2017; 2. Yang JCH, et al. J Thorac Oncol 2017; 3. Novello S, et al. Ann Oncol 2018; 4. Kim DW, et al. J Clin Oncol 2017; 5. Shaw AT, et al. Lancet Oncol 2017; 6. Horn L, et al. ESMO 2016. Abstract 1210PD; 7. Solomon BJ, et al. ASCO 2016. Abstract 9009

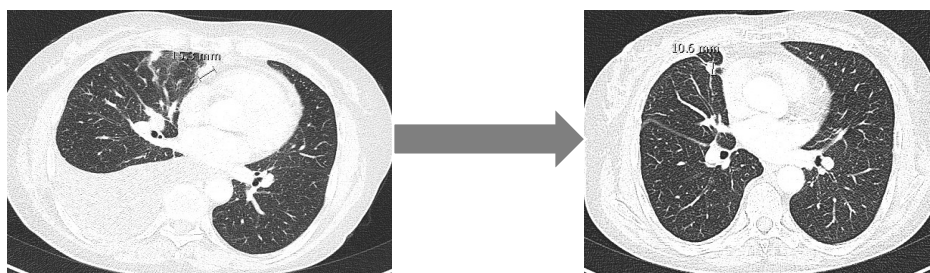
Klinični primer - nadaljevanje

Pacientka prične zdravljenje z alectinibom 2x600mg

Simptomi: manj kašlja, težke sape, utrujenosti, PS 0-1

Brez pomembnih sopojavov

Radiološko: PR vseh merljivih lezij v prsnem košu in trebuhu



Pacientka živi z dobro kvaliteto življenja > 3,5 let po pričetku zdravljenja razsejanega raka pljuč

DNEVI INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE 2018
Tarčne genomske spremembe pri raku pljuč

Prikaz zdravljenja MET poz. nedrobnoceličnega raka pljuč

AVTORICI: LOREDANA MRAK, URŠKA JANŽIČ

MENTORICA: PROF. DR. TANJA ČUFER



Klinični primer - anamneza in začetna diagnostika

♂, 56 let, bivši kadilec

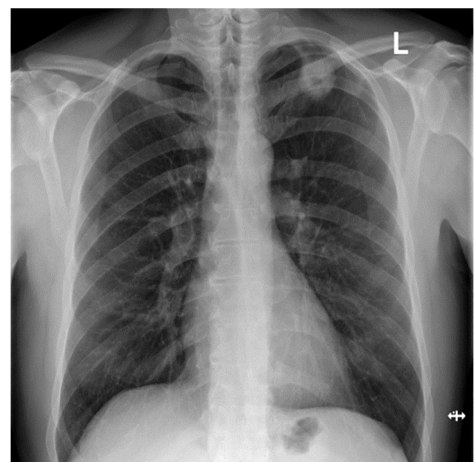
Pridružene bolezni: stanje po MI, hiperholesterolemija

Družinska anamneza: bližnji sorodniki zdravljeni zaradi raka želodca, pljuč, mehurja, CŽS in levkemije

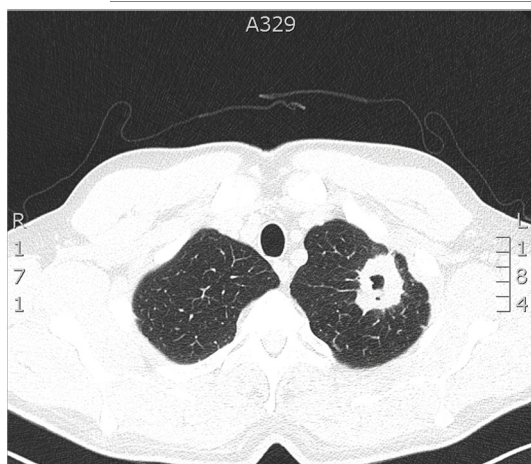
Simptomi: bolečina v prsnem košu, suh kašelj

Status: blaga palpatorna bolečnost prsnega koša levo

RTG pc: 3 cm infiltrat v LZR



Klinični primer - dodatna diagnostika



CT toraksa: 4.2 cm tu LZR

CT ČŽS in abdomna: brez znakov za zasevke

PET – CT: potrdi omejeno bolezen

Bronhoskopija in debeloigelnna biopsija:

- *Patohistološki izvid:*
 - Adenokarcinom
 - EGFR -, ALK -, ROS1 -, PD-L1 status nedoločen

**Adenokarcinom pljuč, EGFR-, ALK-, ROS1-,
klinični stadij cT2a cN1 cM0**

Klinični primer - primarno zdravljenje

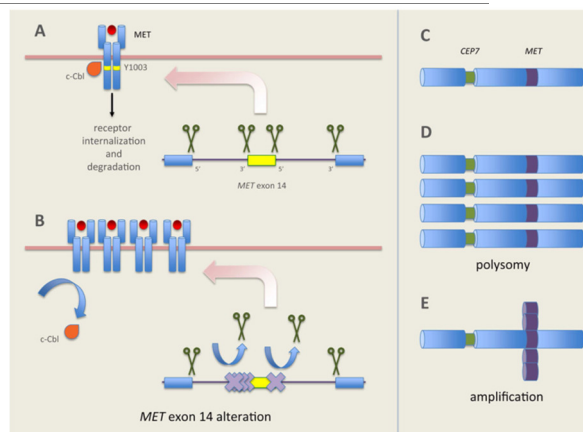
23 Mesecev

- **Leva zgornja lobektomija z limfadenektomijo**
 - pT3 pN0, R0 resekcija
 - Vključitev v neinterventno, akademsko, EORTC raziskavo SpectaLung (NCT number: NCT02214134) → dokazane **MET exon14 mutacije** v poslanem tkivu
- **Adjuvantna KT → 4 x Karbo/Vino**
 - AE G1-G2: slabost/bruhanje, neutropenija, trombocitopenija
- **Sledenje**
 - Brez znakov za razsoj bolezni

MET + nedrobnocelični rak pljuč (NDRP)

MET kot primarni onkogeni „voznik“:

- MET ekson 14 alteracije
 - 3-4% pljučnih adenokarcinomov
 - Izključuje prisotnost drugega onkogenega „voznika“, v ~ 20% sovpada z MET amplifikacijami
 - Starejši pacienti, tudi kadilci
 - Izguba vezavnega mesta za c-Cbl → ↓ razgradnja MET receptorja → ↑ ekspresija
- MET amplifikacije

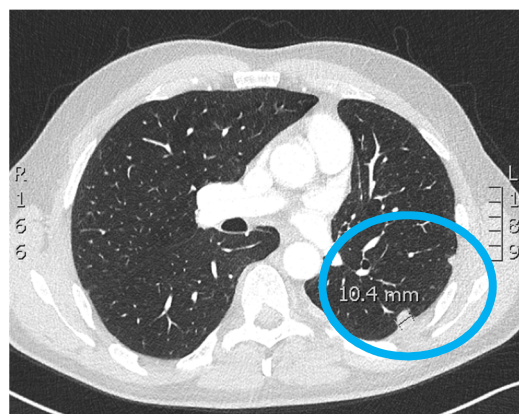


Drilon et al, J Thorac Oncol 2017

Klinični primer – nadaljevanje: razsoj boleznj po DFI 23 M

Klinično: Bolečine v levem delu prsnega koša

CT toraksa: novonastale spremembe po plevri ter manjše zgostitve po pljučih



V1: Kaj bi priporočili kot 1.linijo sistemskega zdravljenja za MET poz. metastatsko bolezen?

1. Kemoterapijo na bazi platine
2. Imunoterapijo
3. Tarčno zdravljenje

Zdravljenje razsejanega MET poz. NDRP

Tarčna terapija

Študija	N	Zdravilo	MET genske alteracije	ORR	mPFS
Profile 1001 ¹ (faza I – expansion cohort)	65	Krizotinib	METex14 alteracije	32%	7.3 m
AcSè ² (faza II)	28 24	Krizotinib	MET mutacije MET amplifikacije	40% 32%	2.6 m 3.4 m

Imunoterapija

Študija	N	Zdravilo	Met genske alteracije	ORR	mPFS
Sabari JK. et al ³ (retrospektiva)	24	Inhibitor imunskih kontrolnih točk (mono ali kombinacija)	METex14 alteracije	17%	1.9 m

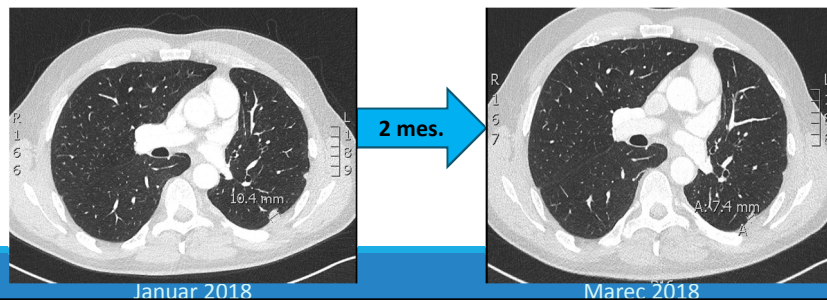
¹ Drlon A. et al, WCLC 2018 Abstract 13453, ² Moro-Sibilot D. et al, WCLC 2018 Abstract 12937, ³Sabari JK. et al, Ann Oncol 2018

Klinični primer - nadaljevanje

Pacient prične zdravljenje s krizotinibom 2 x 250 mg dnevno

- *Blagi neželeni učinki* (utrujenost, motnje vida, povišanje jetrnih transaminaz)
- *Klinično:* izzvenetje bolečin, brez simptomov bolezni
- *Radiološko:* po 2 mesecih stagnacija bolezni, z zmanjšanjem lezij po plevri

Do danes: 10 mesecev klinične remisije bolezni, PS 0, polno aktivno življenje brez hujših sopojavov zdravljenja



V2: Kaj bi pri temu bolniku priporočili kot 2.linijo sistemskega zdravljenja za metastatsko bolezen?

1. Kemoterapijo na bazi platine
2. Tarčno zdravljenje
3. Klinična študija

Zdravljenje metastatskega MET poz. NDRP

Študija	N (linija zdr.)	Zdravilo	Met genske alteracije	ORR	mPFS
VISION ¹ (faza II)	34 (≥1 linija)	Tepotinib	METex14 mutacije	41%	NR
GEOMETRY mono-1 ² (faza II)	69 (>1 linija) 25 (1.linija)	Kapmatinib	METex14 mutacije	39% 72%	NR NR
Strickler JH et al ³ (faza I)	16 (≥1 linija)	Telisotuzumab Vedotin	Povečana ekspresija c-MET (IHC)	19%	5.7 m

¹ Felip E. et al, WCLC 2018 Abstract 12896, ² Wolf J. et al, ESMO Congress 2018 Abstract LBA52, ³ Strickler JH. et al, JCO 2018

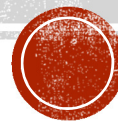
VEGF signalna pot pri raku ledvice

Marina Čakš, dr. med.

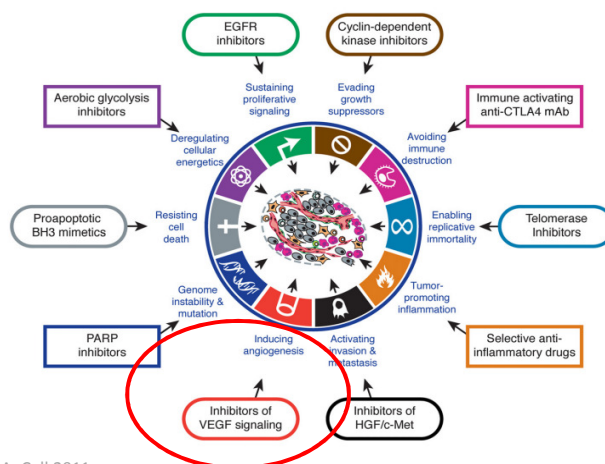
Matej Pernek, dr. med.

Mentorica: dr. Breda Škrbinc, dr. med.

Dan internistične onkologije 2018

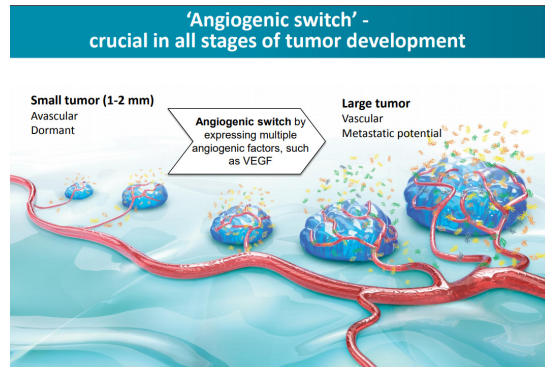


Angiogeneza – ena od ključnih poti v razvoju raka



Angiogeneza - splošno

- Rakave celice potrebujejo bližino žilja za svojo rast in preživetje
- Med rastjo tumorja je tako aktiviran „angiogenic switch“
- Različni tumorji razvijejo različno stopnjo aktivacije

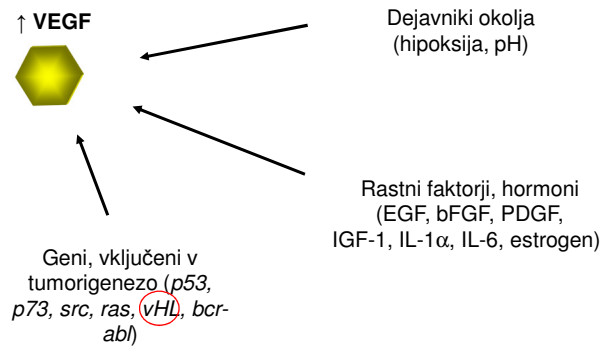


Carmeliet P et al. Nature 2000.

Glavni proangiogeni in antiangiogeni faktorji

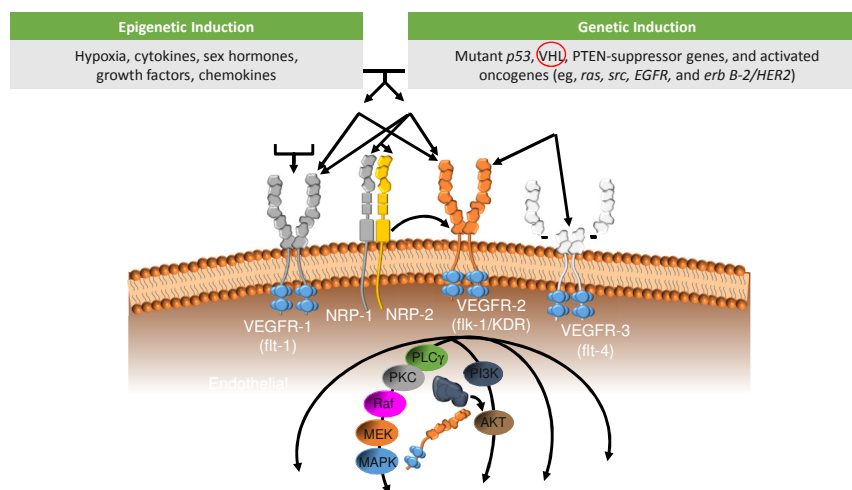
Pro-angiogenesis	Anti-angiogenesis
Angiopoietin -1	Angiotensin
Epidermal growth factor	Endostatin
Fibroblast growth factor	Trombospondin
Hepatocyte growth factor	Tissue inhibitors of metalloproteinases
Insulin-like growth factor	Vasostatin
Placental growth factor	
Platelet-derived growth factor	
Pleitropin	
Transforming growth factors (α and β)	
Vascular endothelial growth factor	

VEGF: ključni mediator v angiogenezi



Dvorak HF. J Clin Oncol. 2002;20:4368-4380. Ebos JM, et al. Mol Cancer Res. 2002;1:89-95. Ferrara N, et al. Nat Med. 2003;9:669-676.

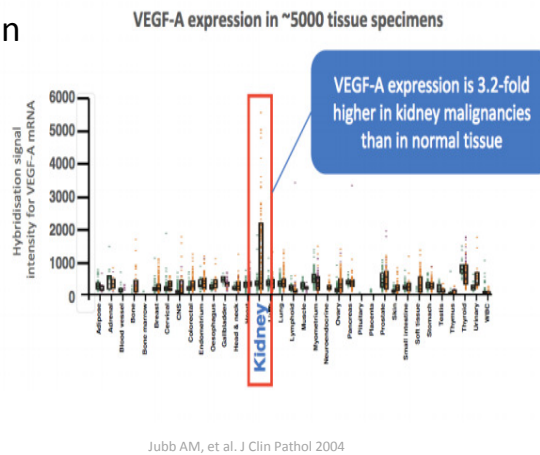
Družina VEGF and VEGFR



Kerbel RS. N Engl J Med. 2008;358:2039-2049.

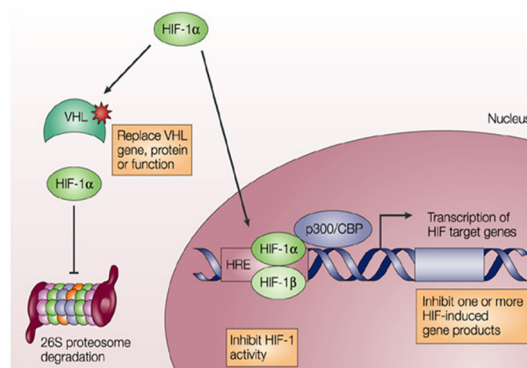
Angiogeneza in VEGF pri raku ledvice

- Rak ledvice – močno vaskularizirana neoplazma (jasen dokaz obsežne angiogeneze in nenormalnega razvoja žilja)



Angiogeneza in VEGF pri raku ledvice

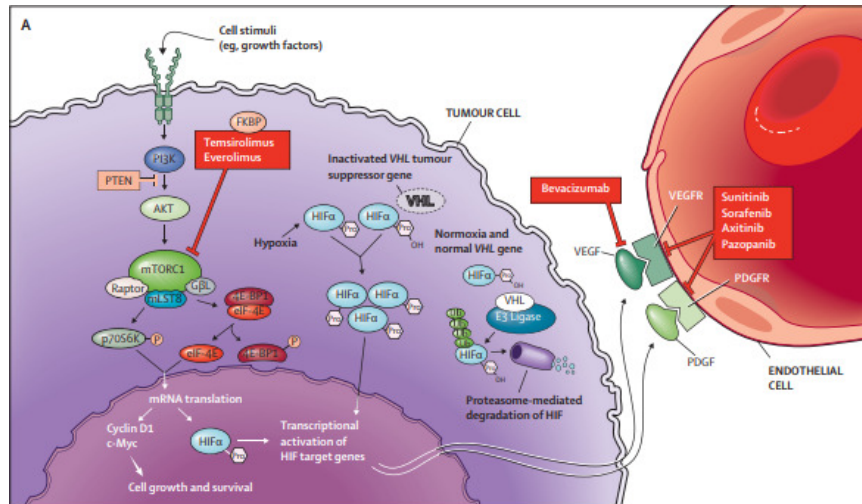
- Za svetlocelični podtip značilna izguba funkcije **VHL** gena na tretjem kromosomu, v sporadičnih primerih prisotna pri večini bolnikov, ki posledično vodi v večjo ekspresijo VEGF



Dostopno na: <http://www.cancer-biomarkers.com/2012/09/vhl-gene.html>

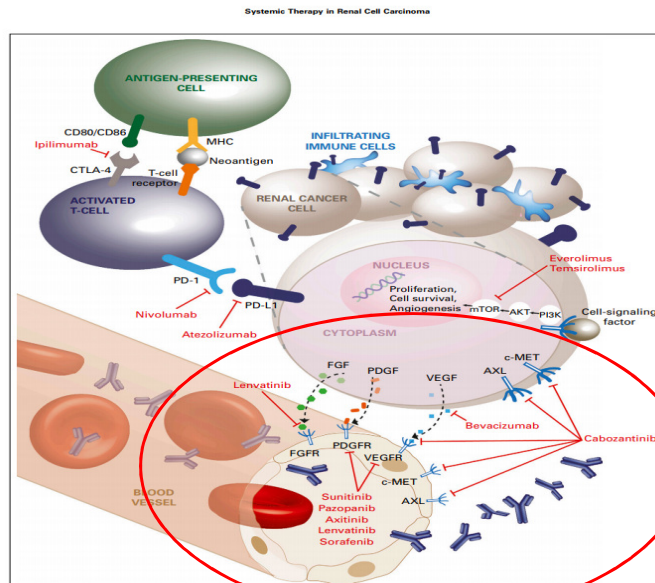
Nature Reviews | Cancer

Angiogeneza in VEGF pri raku ledvice



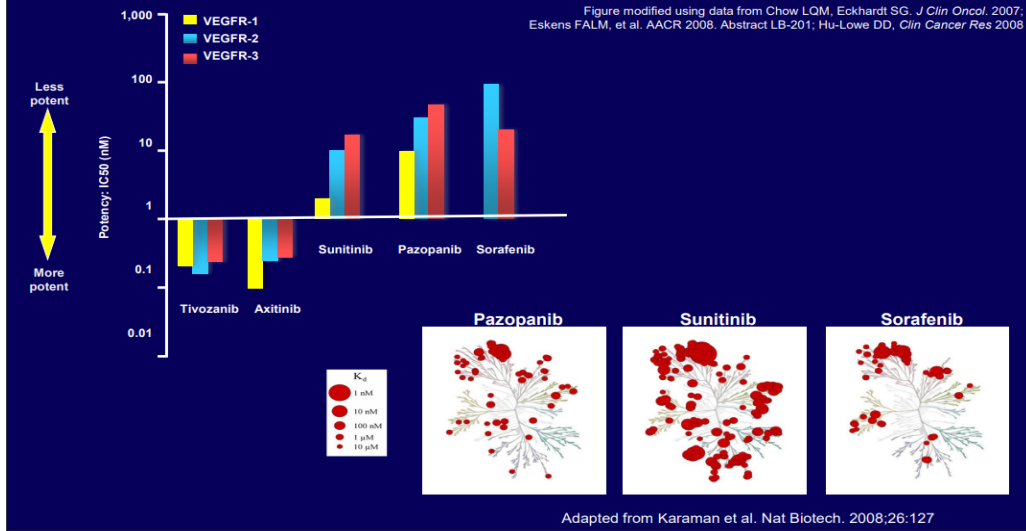
Rini B, et al. Lancet Oncol 2009

Anti VEGF/R zdravila v zdravljenju raka ledvice

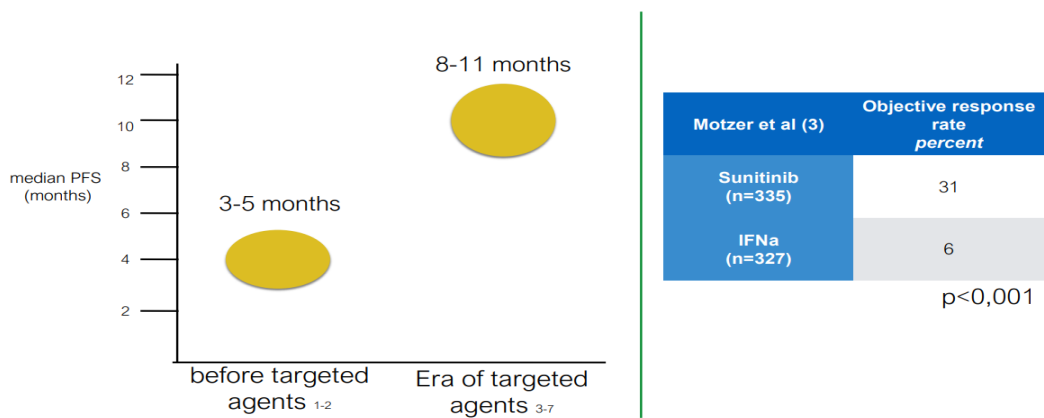


McKay RR, et al. J Clin Oncol 2018.

Anti-VEGFR TKIs have different potency and off-target activity



PFS and ORR improvements achieved with targeted therapy (TT) in first line mRCC before 2010



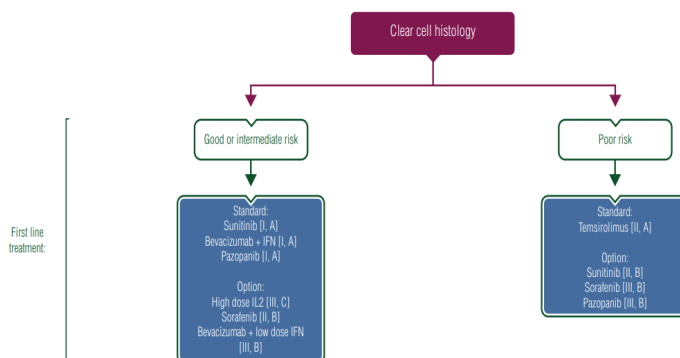
1. Rini B et al, *JCO* 2008; 2. Negrier S et al; *Cancer* 2007; 3. Motzer et al, *JCO* 2009; 4. Motzer et al ESMO 2012, abstract LBAB; 5. Escudier B, et al, *Lancet* 2007; 6. Escudier B, et al, *JCO* 2010; 7. Rini et al, *JCO* 2010

Adopted by Gizzi M.

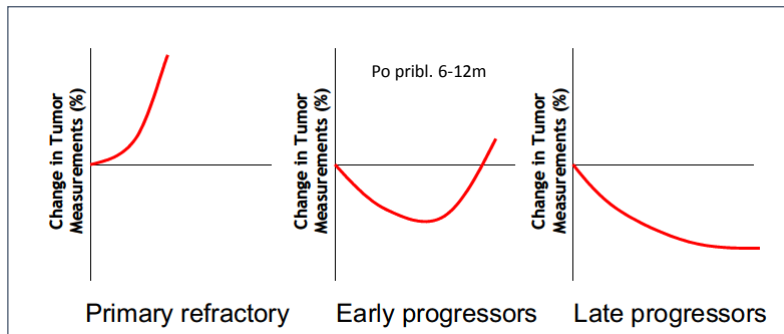
1.linija zdravljenja: antiVEGF/R

Raziskava		ORR (%)	mPFS (m)	mOS (m)
Motzer et al	sunitinib vs. IFNα	31 vs. 6	11 vs. 5 (p<0.001)	26,4 vs. 21,8 (p=0.051)
Sternberg et al	pazopanib vs. placebo	30 vs. 3	9,2 vs. 4,2 (p<0.001)	22,9 vs. 20,5 (p=0.224)
COMPARZ	sunitinib vs. pazopanib	31 vs. 25	8,4 vs. 9,5	28,4 vs. 29,3 (p=0.275)
AVOREN	bevacizumab+IFNα vs. IFNα	31 vs. 13	10,2 vs. 5,4 (p<0.0001)	23,3 vs. 21,3 (p=0.336)
CALGB 90206	bevacizumab+IFNα vs. IFNα	26 vs. 13	8,5 vs. 5,2 (p<0.0001)	18,3 vs. 17,4 (p=0.097)
Global ARCC („poor risk“)	temsirolimus vs. IFNα	9 vs. 5	5,5 vs. 3,1 (p<0.001)	10,9 vs. 7,3 (p=0.008)

1. linija zdravljenja: ESMO smernice (2016)



Vzorci odgovora na antiVEGF/R zdravljenje



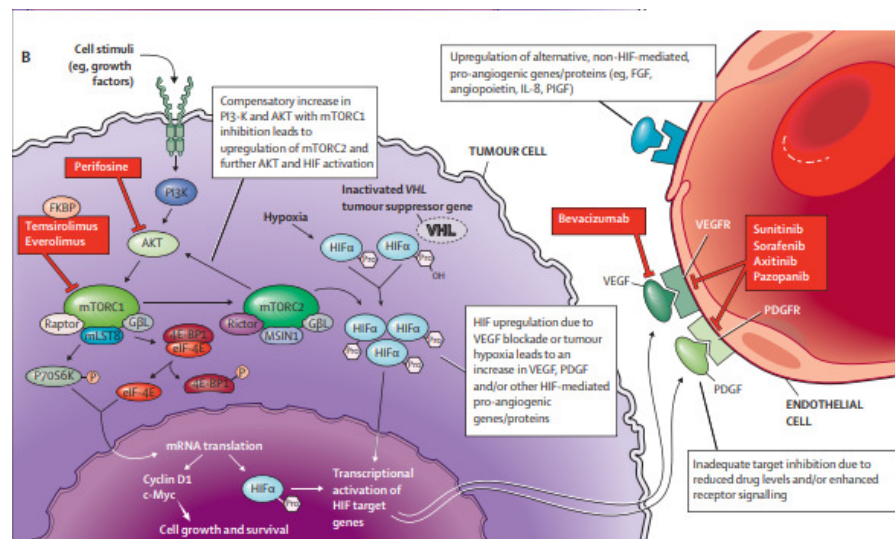
Rini. Urologic Oncology 2008.

Mehanizmi rezistence na antiVEGF zdravila

Ključni faktorji:

- hipoksija in angiogeneza
- vklop alternativnih proangiogenih faktorjev
- aktivacija alternativnih signalnih poti
- mikrookolje
- tumorska heterogenost

- Acquired resistance**
- > Activation of alternative pro-angiogenic signaling pathways
 - > Increased protective pericyte coverage
 - > Recruitment of Myeloid-Derived Suppressor Cells (MDSCs)
 - > Increased Invasiveness of tumor cells into normal tissues
 - > Lysosomal sequestration



Rini B, et al. Lancet Oncol 2009

Table
Clinical strategies for acquired resistance in renal cell carcinoma.

Mechanism of resistance	Therapeutic target	Design/results	Reference
Compensatory angiogenesis pathways	VEGFR1-3	Axitinib with superior PFS relative to sorafenib in sunitinib-resistant disease	Rini et al. [10]
	VEGFR/FGFR+mTOR	Lenvatinib + everolimus improved PFS relative to everolimus alone	Motzer et al. [12]
Increased tumor invasion	ALK-1 + VEGFR	Dalantcept + axitinib in heavily pretreated patients with RCC	NCT01727336
	VEGF	VEGFR TKI-refractory patients had stable disease on aflibercept	Pili et al. [16]
Persistent AKT activation	MET/AXL	Cabozantinib improves PFS and ORR compared to everolimus	Choueiri et al. [19]
Compensatory mTORC2 signaling	AKT	AKT allosteric inhibitor MK2206 not superior to everolimus	Jonasch et al. [39]
Immune suppression	mTORC1 and mTORC2	Apitolisib more toxic, no improvement in PFS compared with everolimus	Powles et al. [40]
	PD-1	Nivolumab improved survival for patients with VEGFR TKI-refractory clear cell RCC compared with everolimus	Motzer et al. [53]
	PD-1 + VEGF	Pembrolizumab + aflibercept in patients with VEGFR TKI-refractory RCC	NCT02298959
	PD-1 + CTLA-4	Pembrolizumab + interferon α -2b or ipilimumab in refractory clear cell RCC	NCT02089685

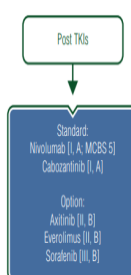
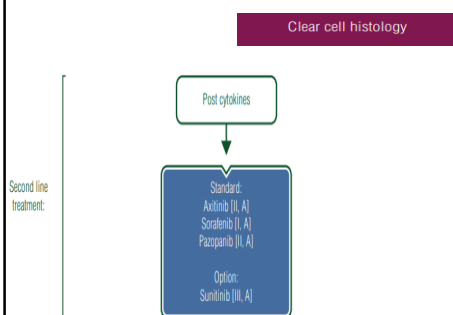
ALK-1 = activin receptor-like kinase; CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4.

PJ Siska et al, Urologic Oncology 2016.

2.linija zdravljenja: antiVEGF/R

Raziskava		ORR (%)	mPFS (m)	mOS (m)
TARGET	sorafenib vs. placebo	10 vs. 2	5,5 vs. 2,8 (p<0.01)	17,8 vs. 15,2
AXIS	axitinib vs. sorafenib	19 vs. 9	6,7 vs. 4,7 (p<0.01)	21,1 vs. 19,2
RECORD-1	everolimus vs. placebo	2 vs. 0	4,9 vs. 1,9 (p<0,01)	14,8 vs. 14,4
Motzer et al (faza 2)	lenvatinib+ everolimus vs. everolimus	43 vs. 6	14,6 vs. 5,5 (P<0,01)	25,5 vs. 15,4 (p=0,02)
METEOR	cabozantinib vs. everolimus	21 vs. 5	7,4 vs. 3,8 (p<0,01)	21,4 vs. 16,5 (p=0,00026)
CheckMate 025	nivolumab vs. everolimus	25 vs. 5	4,6 vs. 4,4 (p=0,11)	25,0 vs. 19,6 (p=0,002)

2. linija zdravljenja: ESMO smernice (2016)



» Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) table for new therapies/indications in renal cell carcinoma*

Therapy	Disease setting	Trial	Control	Absolute survival gain	HR (95% CI)	QoL/toxicity	MCBS score**
Nivolumab, a PD-1 checkpoint inhibitor	Advanced clear-cell renal cell carcinoma previously treated with one or two regimens of antiangiogenic therapy	Study of Nivolumab vs. Everolimus in Pre-Treated Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma (CheckMate 025) [1] Phase III NCT01668784	Everolimus Median OS: 19.6 months	OS gain: 5.4 months	OS HR: 0.73 (0.57-0.93)	Improved toxicity profile and QoL	5 (Form 2a)
Cabozantinib	Advanced renal cell carcinoma (RCC) in adults following prior vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-tyrosine-kinase inhibitors	A Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma (METEOR) [2] Phase III NCT01865747	Everolimus Median OS: 16.5 months	OS gain: 4.9 months	OS HR: 0.66 (0.53-0.83)	—	3 (Form 2a)
Lenvatinib in combination with everolimus	Advanced or metastatic renal cell carcinoma (RCC) following one prior vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy	Lenvatinib, Everolimus, and the Combination in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Randomised, Phase 2, Open-Label, Multicentre Trial [3] Phase II NCT01136733	Everolimus Median OS: 15.4 months	OS gain: 10.1 months	OS HR: 0.51 (0.30-0.88)	—	4 (Form 2a; secondary endpoint of OS in a small phase II randomised study)

*EMA approvals from January 2016 to end January 2017.
** ESMO-MCBS version 1.0 [4]

1.linija zdravljenja: novosti

Raziskava		ORR (%)	mPFS (m)	mOS (m)
CABOSUN (faza2)	cabozantinib vs. sunitinib (IM/POOR risk)	20 vs. 9	8,6 vs. 5,3 (p<0.012)	26,6 vs. 21,2 (p=0.27)
CheckMate-214	nivo+ ipi vs. sunitinib FAV risk	29 vs. 52	15,3 vs. 25,1 (p<0.001)	NR vs. 32,9
	IM/POOR risk	42 vs. 27	11,6 vs. 8,4 (p<0.03)	NR vs. 26 (p<0.001)

CABOSUN

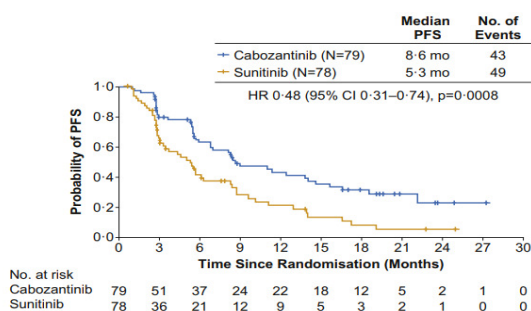
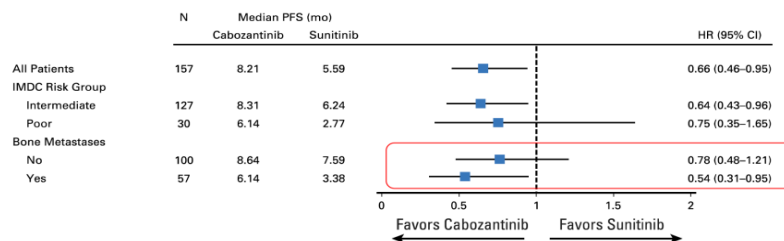


Table 2

Tumour response per independent radiology review committee.

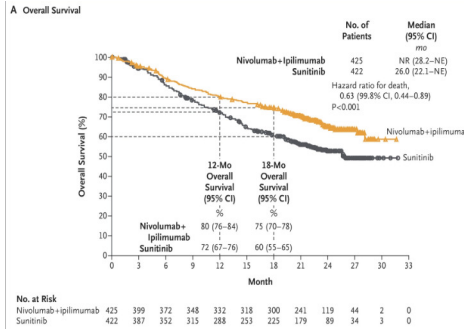
Tumour response	Cabozantinib (N = 79)	Sunitinib (N = 78)
Objective response rate (95% CI)	20% (12%–31%)	9% (4%–18%)
Best overall response		
Confirmed partial response	16 (20%)	7 (9%)
Stable disease	43 (54%)	30 (38%)
Progressive disease	14 (18%)	23 (29%)
Unevaluable or missing ^a	6 (8%)	18 (23%)

Data are % or n (%) and are as of September 15, 2016. All responses were partial responses.



Checkmate – 214: vloga TKI v 1. liniji zdravljenja

ORR and PFS: IMDC favorable risk

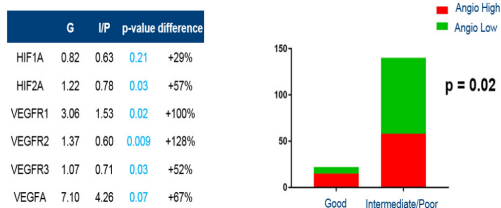


Outcome	N = 249 ^a	
	NIVO + IPI N = 125	SUN N = 124
Confirmed ORR, ^b % (95% CI)	29 (21-38)	52 (43-61)
<i>P</i> = 0.0002		
PFS, ^c median (95% CI), months	15.3 (9.7-20.3)	25.1 (20.9-NE)
HR (99.1% CI) 2.18 (1.29-3.68)		
<i>P</i> < 0.0001		

Motzer et al. N Engl J Med 2018

Escudier, ESMO 2017

Tumor molecular characteristics in ccRCC patients with IMDC Good and Intermediate/Poor risk.

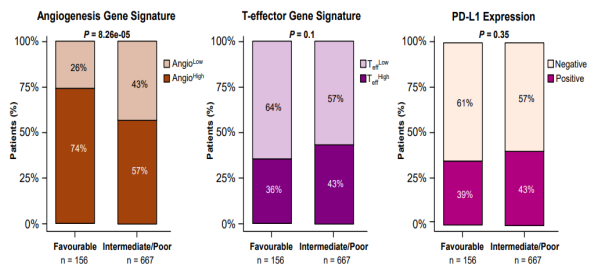


- > Expression of genes of the VEGF-dependent angiogenesis pathway was significantly higher in IMDC good risk patients compared with IMDC Intermediate/Poor patients
- > No difference was found in expression of genes implicated in the immune suppressive microenvironment



B.Beuselinck et al. Ann Oncol 2018
Adopted by Suarez C.

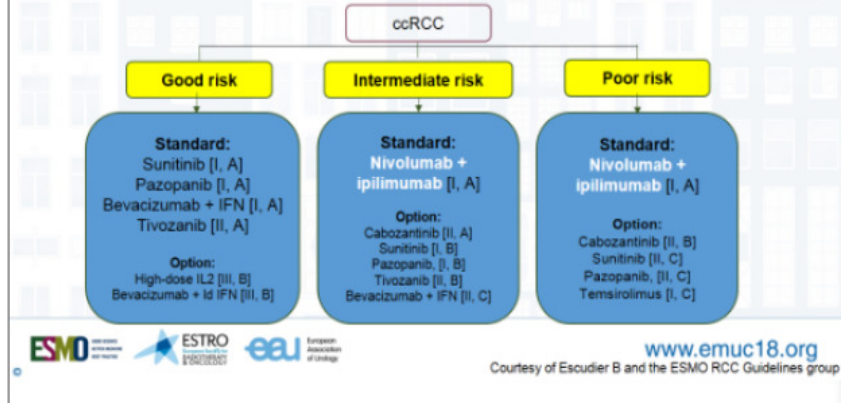
Angiogenesis Gene Expression Is Higher in Favourable MSKCC Risk Group



Rini B, et al. IMmotion151 Biomarkers
Adopted by Rini B.

ESMO GUIDELINES 2018 FIRST LINE CLEAR CELL RCC

EMUC18
8-11 November 2018
Amsterdam, The Netherlands



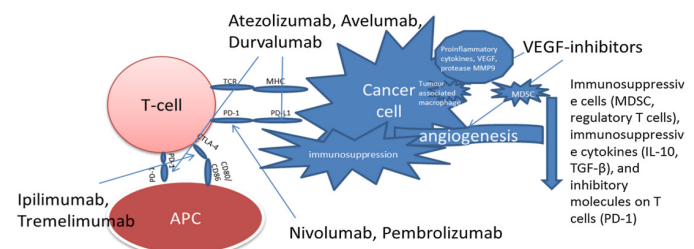
Adopted from Albiges L.

1.linija zdravljenja: novosti Kombinacije VEGF + IO

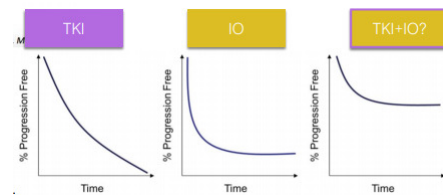
VEGFR blokada ima tudi imunomodulatorni učinek:

- ↑ infiltracijo imunskih celic v tumorju
- zavre imunosupersijo

Na podlagi predkliničnih raziskav je znano, da ima sočasna inhibicija PD/PDL1 osi in VEGFR/VEGF poti sinergistični protitumorski učinek.



Immotion 151	atezolizumab + bevacizumab vs. sunitinib
Javelin Renal 101	avelumab + axitinib vs. sunitinib
Keynote 426	pembrolizumab + axitinib vs. sunitinib

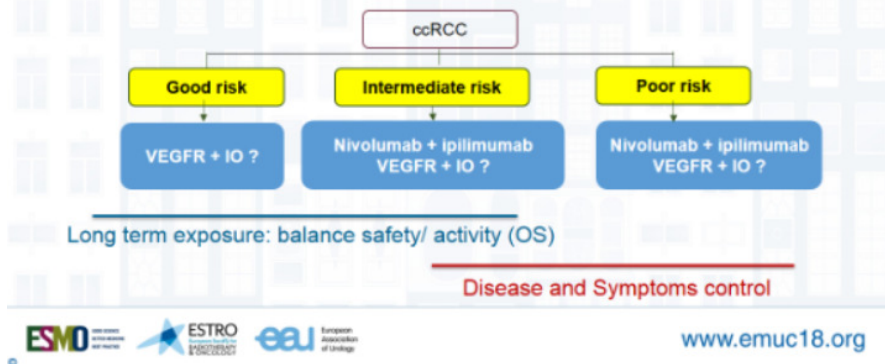


Ribas A, et al. Clin Cancer Res. 2012

IO IN ALL FIRST LINE?

Clinical Risk Classification

EMUC18
8-11 November 2018
Amsterdam, The Netherlands



Adopted from Albiges L.

Zaključek

- anti VEGF/R zdravila ostajajo pomemben del zdravljenja napredovalega raka ledvice
- v kombinaciji z imunoterapijo najverjetneje ostajajo del prve linije sistemskega zdravljenja
- v prihodnosti bodo najverjetneje biomarkerji tisti, ki nam bodo pomagali izbrati pravo zdravilo za pravega bolnika

PRIKAZ PRIMERA



47 LET, ♂

- 47 let, ♂
- FA:
 - Neg
- PB:
 - AH
 - Nefrolitiazia
- TH:
 - ACE inhibitor
- Varikokela l. testis v l.2009
- Perioperativni UZ 3/2010
 - Tumor leve ledvice
- Radikalna nefrektomija 11/2010
 - Svetlocelični karcinom
- Redne kontrole pri urologih



APRIL 2011

- CT tor + abd
 - Metastaze v jetrih in pljučih
- PS po WHO 0
- Lab
 - Hb 146
 - N 7.5×10^9
 - T 213
 - Ca^{2+} 2.44



PROGNOSTIČNA SKUPINA (IMDC)?

- A. Poor?
- B. Intermediate?
- C. Favourable?



Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study

Daniel Y.C. Heng, Wanling Xie, Meredith M. Regan, Mark A. Warren, Ali Reza Golshayan, Chakshu Sahi, Bernhard J. Eigel, J. Dean Ruether, Tina Cheng, Scott North, Peter Venner, Jennifer J. Knox, Kim N. Chi, Christian Kollmannsberger, David F. McDermott, William K. Oh, Michael B. Atkins, Ronald M. Bukowski, Brian I. Rini, and Toni K. Choueiri

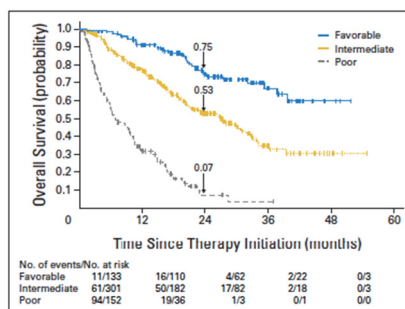


Fig 2. Overall survival probability according to time after therapy initiation and risk group.

Table 3. Multivariable Analysis and Final Model

Parameter	Parameter Estimate ± SE	Hazard Ratio	95% CI	P
Clinical				
KPS < 80%	0.92 ± 0.14	2.51	1.92 to 3.29	< .0001
Time from diagnosis to treatment < 1 year	0.35 ± 0.13	1.42	1.09 to 1.84	.0098
Laboratory				
Hemoglobin < LLN	0.54 ± 0.14	1.72	1.31 to 2.26	.0001
Calcium > ULN	0.59 ± 0.17	1.81	1.29 to 2.53	.0006
Neutrophil count > ULN	0.89 ± 0.17	2.42	1.72 to 3.39	< .0001
Platelet count > ULN	0.40 ± 0.16	1.49	1.09 to 2.03	.0121

NOTE. Total number of patients = 564.
Abbreviations: SE, standard error; KPS, Karnofsky performance status; LLN, lower limit of normal; ULN, upper limit of normal.

Table 5. Median overall survival estimates in first- and second-line according to IMDC risk groups

Number of risk factors	Risk category	First-line [8] median OS (months)	Second-line [9] median OS (months)
0	Favourable	43.2	35.3
1–2	Intermediate	22.5	16.6
3–6	Unfavourable	7.8	5.4

IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium; OS, overall survival; RCC, renal cell carcinoma.

Escudier B et al. Ann. Oncol. 2016

1. LINIJA SUNITINIB

- mPFS 11 vs. 5 m, HR 0.42
- ORR 31 vs. 6 %
 - CR 0 vs. 0 %
 - PR 31 vs. 6 %
 - SD 48 vs. 49 %
 - PD 21 vs. 45 %
- April 2011
 - Sunitinib 50 mg 4 + 2

Histology and setting	Risk group	Standard	Option
Clear cell first line	Good or intermediate	Sunitinib, bevacizumab + IFN (pazopanb)	Cytokines (including high dose IL2)
	Poor	Temsirolimus	Sunitinib
Clear cell second line	Post cytokines	Sorafenib (pazopanb)	Sunitinib
	Post TKIs	Everolimus	Sunitinib
Non-clear cell histology			Temsirolimus Sunitinib Sorafenib

ESMO smernice 2010



Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma

Robert J. Motzer, M.D., Thomas E. Hutson, D.O., Pharm.D., Piotr Tomczak, M.D., M. Drexel Michaelson, M.D., Ph.D., Ronald M. Bukowski, M.D., Olivier Rixe, M.D., Ph.D., Stéphane Oudard, M.D., Ph.D., Sylvie Negrier, M.D., Ph.D., Casey Sczyzik, M.D., Ph.D., Singh T. Kim, B.S., Ivan Chen, M.D., Paul W. Regett, D.Phil., Charles M. Baum, M.D., Ph.D., and Robert A. Figlin, M.D.*

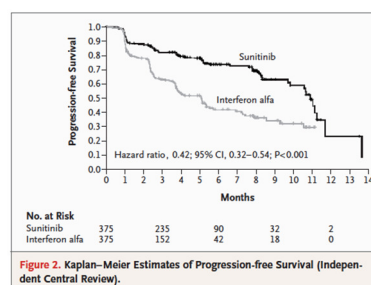


Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of Progression-free Survival (Independent Central Review).

Table 1. Adverse Events and Laboratory Abnormalities during Treatment for Which the Relative Risk Differed Significantly between Groups.^a

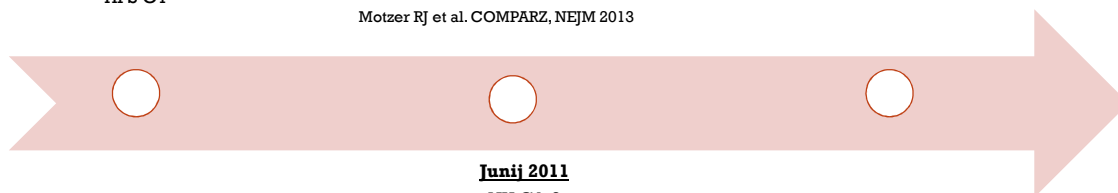
Event	Pazopanib (N=554)			Sunitinib (N=548)		
	All Grades	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 3	Grade 4
Adverse events						
Increased risk with sunitinib — no. of patients (%)†						
Fatigue‡	302 (55)	58 (10)	1 (<1)	344 (63)	92 (17)	2 (<1)
Hand-foot syndrome‡	163 (29)	32 (6)	0	275 (50)	62 (11)	2 (<1)
Dysgeusia	343 (62)	1 (<1)	0	198 (36)	0	0
Rash	97 (18)	4 (1)	0	123 (23)	4 (1)	0
Constipation	94 (17)	4 (1)	0	130 (24)	5 (1)	0
Dyspepsia	78 (14)	0	0	133 (24)	3 (1)	0
Stomatitis	77 (14)	4 (1)	0	150 (27)	4 (1)	0
Hypothyroidism	67 (12)	0	0	133 (24)	2 (<1)	0
Pain in a limb	67 (12)	2 (<1)	0	91 (17)	6 (1)	0
Mucosal inflammation‡	61 (11)	3 (1)	0	141 (26)	16 (3)	0
Peripheral edema	59 (11)	1 (<1)	0	91 (17)	3 (<1)	0
Epistaxis	48 (9)	1 (<1)	0	97 (18)	6 (1)	0
Pyrexia	48 (9)	2 (<1)	0	88 (16)	6 (1)	0
Increased blood LDH	39 (7)	2 (<1)	0	58 (11)	5 (1)	0
Increased blood thyroglobin	31 (6)	0	0	66 (12)	0	0
Gastroesophageal reflux disease	19 (3)	1 (<1)	0	56 (10)	2 (<1)	0
Yellow skin	4 (1)	0	0	83 (15)	0	0

Motzer RJ et al. COMPARZ, NEJM 2013

Maj 2011
Dobro počutje
AH ↑enalapril
HFS G1

Avgust 2011

CT tor + abd PR



Junij 2011

NU G1-2
Stomatitis
Utujenost
Diareja
AH

1. LINIJA – JUNIJ 2013 (26 MESECEV)

Januar 2012

CT SD

Oktober 2012

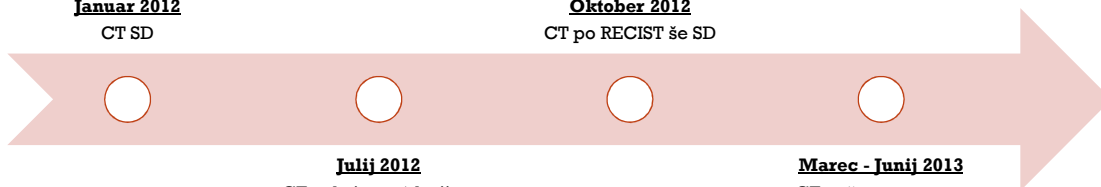
CT po RECIST še SD

Julij 2012

CT nekaj mm ↑ lezije v
pljučih in jetrih
Po RECIST še SD

Marec - Junij 2013

CT počasen progres
Klinično idem
Lab ↑hepatogram



KAKO NAPREJ?

- A. Everolimus?
- B. Sorafenib?
- C. Aksitinib?
- D. Drugo?



ESMO SMERNICE 2012

Table 6. Algorithm for systemic treatment in mRCC

Histology and setting	Risk group	Standard	Option
Clear-cell first line	Good or intermediate risk	Sunitinib	Cytokines (including high dose IL2)
		Bevacizumab + IFN Pazopanib	Sorafenib
Clear-cell second line	Poor prognosis	Temsirolimus	Sunitinib Sorafenib
	Post-cytokines	Sorafenib Pazopanib Axitinib	Sunitinib
Clear-cell third line	Post-TKIs	Everolimus Axitinib	Sorafenib
		Everolimus	
Non-clear-cell histology			Temsirolimus Sunitinib Sorafenib

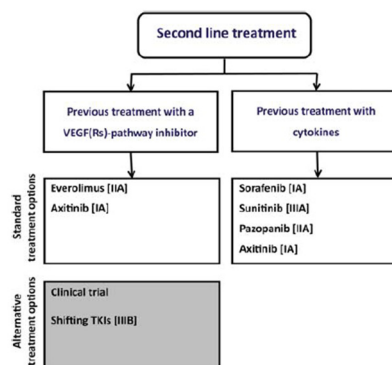


Figure 2 Second-line treatment of metastatic RCC.



Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma

Bernard Escudier, M.D., Tim Eisen, M.D., Walter M. Stadler, M.D., Cezary Szczylik, M.D., Stéphanie Oudard, M.D., Michael Siewela, M.D., Sylvie Negrier, M.D., Christine Chevreau, M.D., Ewa Soska, M.D., Apurva A. Desai, M.D., Frédéric Rolland, M.D., Tomasz Demkow, M.D., Thomas E. Hutson, D.O., Pharm.D., Martin Gore, M.D., Scott Freeman, M.D., Brian Schwartz, M.D., Minghua Shan, Ph.D., Ronit Simantov, M.D., and Ronald M. Bukowski, M.D., for the TARGET Study Group*

Table 2. Best Response Rates.*

Response	Sorafenib (N=451)		Placebo (N=452)	
	no. of patients	% (95% CI)	no. of patients	% (95% CI)†
Complete response	1	<1 (0-1)	0	0 (0-1)
Partial response	43	10 (7-13)	8	2 (1-4)
Stable disease‡	333	74 (70-78)	239	53 (48-58)
Progressive disease	56	12 (10-16)	167	37 (33-42)
Not evaluated	18	4 (2-6)	38	8 (6-11)
Disease control rate‡	279	62 (57-66)	167	37 (33-42)

SORAFENIB

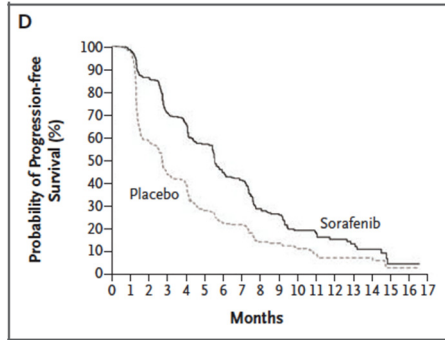


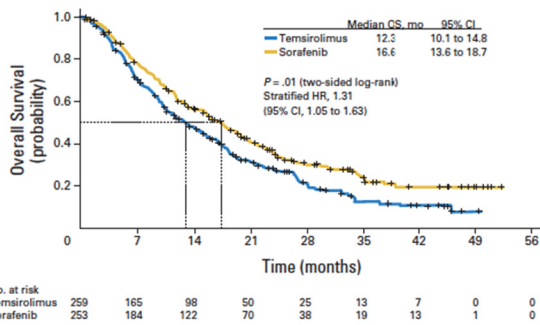
Table 1. Demographic and Baseline Characteristics (Intention-to-Treat Populations)*

Variable	Sorafenib (N=451)	Placebo (N=452)
Male sex—no. (%)	315 (70)	340 (75)
Median age—yr (range)	58 (19-84)	59 (29-84)
ECOG performance status—no. (%)		
0	219 (49)	210 (46)
1	223 (49)	236 (52)
2	7 (2)	4 (1)
Data missing	2 (<1)	2 (<1)
No. of metastatic sites—no. (%)		
1	62 (14)	63 (14)
2	131 (29)	129 (29)
≥2	256 (57)	258 (57)
Missing data	2 (<1)	2 (<1)
Metastatic sites—no. (%)		
Lung	348 (77)	348 (77)
Liver	116 (26)	117 (26)
Previous systemic therapy—no. (%)		
Cytokine-based	374 (83)	368 (81)
Interleukin-2	191 (42)	189 (42)
Interferon	307 (68)	314 (69)
Both interleukin-2 and interferon	124 (27)	135 (30)
Radiotherapy	124 (27)	108 (24)
Nephrectomy	422 (94)	421 (93)
Median duration of disease—yr (range)	2 (<1-19)	2 (<1-20)
MSKCC prognostic risk—no. (%)		
Low	233 (52)	228 (50)
Intermediate	218 (48)	223 (49)
Missing data	0	1 (<1)

INTORSECT

Randomized Phase III Trial of Temeirolimus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy After Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma

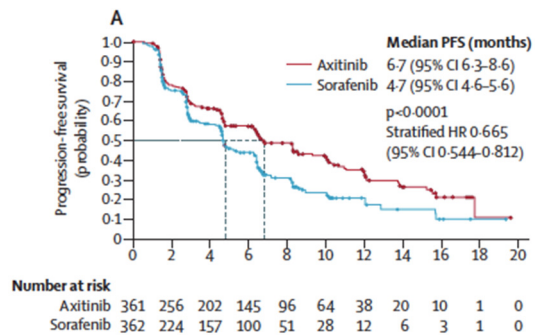
Thomas E. Hutson, Bernard Escudier, Emilio Esteve, Georg A. Bjarnason, Ho Yeong Lim, Kenneth B. Pittman, Peggy Senico, Andreas Niethammer, Dongrui Ray Lu, Subramanian Hariharan, and Robert J. Motzer



AXIS

Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial

Brian Rini, Bernard Escudier, Piotr Tomczak, Andrey Kizhlin, Cezary Szczylik, Thomas E. Hutson, M. Dror Michalson, Vera A. Gorbunova, Martin E. Gore, Igor G. Ruzskov, Sylvie Negrier, Yen-Chuan Ou, David Castellano, Ho Yeong Lim, Hirotsugu Uemura, Jamal Tanezi, David Cella, Connie Chen, Brad Rothrock, Seil Kim, Robert J. Motzer



Junij 2013

Uvedba sorafeniba 2 x 400 mg

NU

HFS G2

Diareja G1

Makulopapularni izpuščaj G1

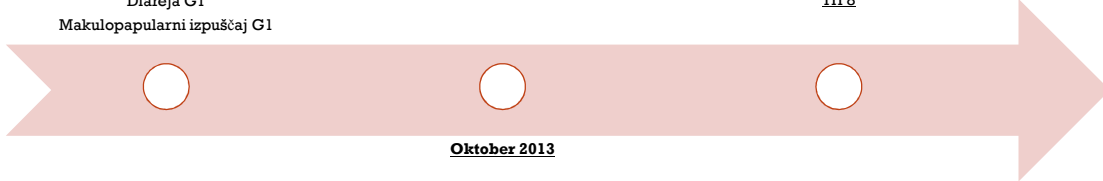
Januar 2014

Bolečine v področju pod l. lopatico

CT

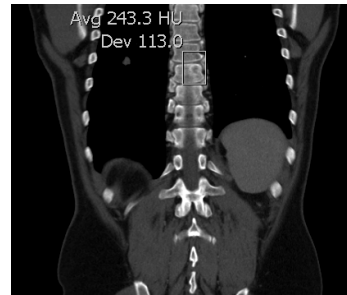
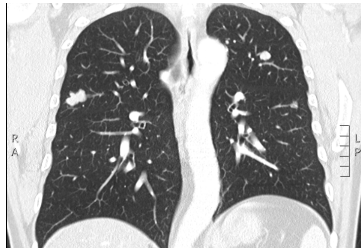
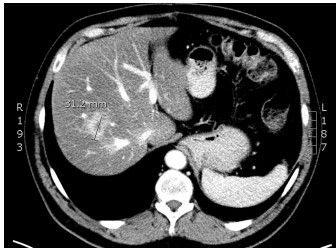
PD – pljuča, jetra, nov zasevek v skeletu

TH 8



Oktobar 2013

CT SD



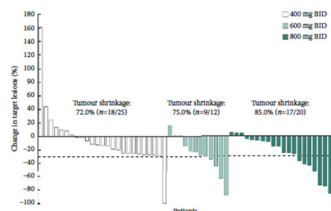
↑ODMEREK SORAFENIBA?

Sorafenib dose escalation in treatment-naïve patients with metastatic renal cell carcinoma: a non-randomised, open-label, Phase 2b study

Martin E. Gore*, Robert J. Jones¹, Alain Rouvot², Marкус Kuczyk³, Tomasz Demkow⁴, Aleksandra Beazit⁵, JoAnn Shapiro⁶, Uwe Phillip Strauss⁷ and Camillo Porta⁸
 *Royal Marsden Hospital, London; ¹Section West of Scotland Cancer Centre, University of Glasgow, Glasgow, UK; ²Hopital Saint-André CHU, Bordeaux, France; ³Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; ⁴Boyer Vital GmbH, Leverkusen, Germany; ⁵Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Poland; ⁶IBCCS Centro Riferimentologico, Aviano; ⁷IBCCS Policlinico San Matteo, Medicina Interna ed Oncologia Medica, Pavia, Italy; and ⁸Boyer HealthCare Pharmaceuticals Inc., Whippany, NJ, USA

Trial Registration: ClinicalTrials.gov identifier NCT00618982, www.clinicaltrials.gov
 This article was presented in part as an oral presentation at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, 3-7 June 2011, Chicago, IL, USA (abstract 4009).

Fig 1 Maximum tumour shrinkage in individual patients (% change from baseline in target lesions by independent assessment) according to the dose received for the longest duration in the study (inter-trial (IT) population). Dotted line represents the threshold for response using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.0. Maximum tumour shrinkage for patients in the IT population who received doses of 400, 600, or 800 mg/day twice daily (BD) for the longest duration while in the study were included as long as the independent central reviewer could establish a best response.



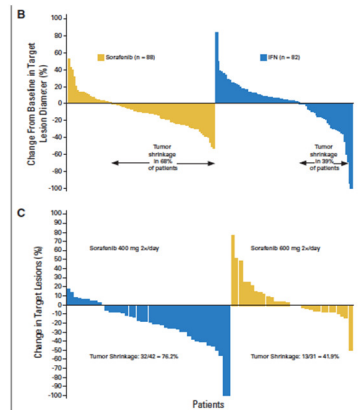
VOLUME 27 • NUMBER 8 • MARCH 10 2009

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Randomized Phase II Trial of First-Line Treatment With Sorafenib Versus Interferon Alfa-2a in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma

Bernard Escudier, Casey Scoville, Thomas E. Hutson, Tomasz Demkow, Michael Sauter, Fridolin Rolland, Sabine Singer, Nissim Ladizeski, Ulrike J. Schenning, Bernd Cella, Sander Stuck, and Emanuel M. Rubinoff



DVIG ODMERKA SORAFENIBA

Januar 2014

- Sorafenib 2 x 600 mg
- Nekaj mesecev dobra QoL, brez dodatnih NU
- Diareja (opijeva tinktura)
- RT Th7-Th9 5 x 4 Gy



- **Marec 2014** CT SD

November 2014

- Sorafenib 2 x 400 mg
- HFS G 2
- Diareja G2



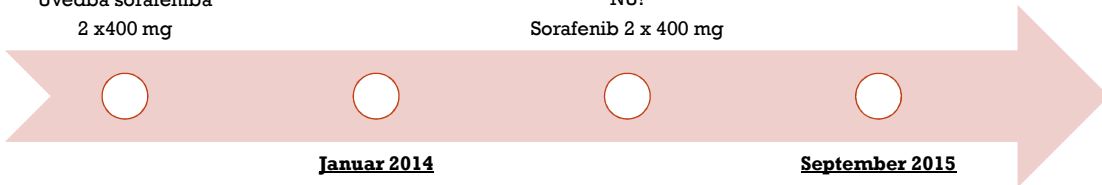
2. LINIJA— SEPTEMBER 2015 (26 MESECEV)

Julij 2013
Uvedba sorafeniba
2 x400 mg

November 2014
SD
NU!
Sorafenib 2 x 400 mg

Januar 2014
PD
Dvig odmerka 2 x 600
mg

September 2015
PD – pljuča, jetra, kosti
Litična lezija TH 9 s
stenozo spinalnega
kanala



KIRURŠKA TERAPIJA

September 2015



- Kirurška dekompresija in laminektomija s posteriorno stabilizacijo
- Odpuščen 4 dni po posegu, dobra rehabilitacija
- Pooperativna RT
 - 26 Gy v 10 frakcijah



	Everolimus group (N=272)	Placebo group (N=138)
Age (years)	61 (79-85)	61 (79-79)
Sex		
Male	212 (78%)	105 (76%)
Female	60 (22%)	33 (24%)
Karnofsky performance status		
100	75 (28%)	40 (29%)
90	98 (36%)	53 (38%)
80	70 (26%)	30 (22%)
70	28 (10%)	15 (11%)
Missing	1 (0.4%)	0
MSEC risk factors for second-line therapy*		
Favourable	79 (29%)	39 (28%)
Intermediate	153 (56%)	78 (57%)
Poor	40 (15%)	21 (15%)
Previous treatment with VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors		
Sunitinib only	124 (46%)	60 (43%)
Sorafenib only	77 (28%)	42 (30%)
Both sunitinib and sorafenib	71 (26%)	36 (26%)
Other previous systemic therapy		
Interferon	138 (51%)	72 (52%)
Interleukin 2	60 (22%)	33 (24%)
Chemotherapy	36 (13%)	22 (16%)
Bevacizumab	24 (9%)	14 (10%)
Previous surgery (nephrectomy)	262 (96%)	131 (95%)
Previous radiotherapy	83 (31%)	38 (28%)
Common sites of metastases		
Lymph nodes	203 (75%)	98 (71%)
Lung	199 (73%)	112 (81%)
Bone	100 (37%)	43 (31%)
Liver	94 (35%)	49 (36%)
Number of disease sites†		
1	26 (10%)	14 (10%)
2	67 (25%)	35 (25%)
3	87 (32%)	41 (30%)
≥4	88 (32%)	45 (33%)

Data are median (range) or n (%). * Risk factors associated with shorter survival in second-line therapy were low serum haemoglobin, raised corrected serum calcium, and poor performance status. † Survivable to risk factors: intermediate—one risk factor, poor—two or more risk factors. ‡ As per baseline assessment for independent central radiology review, seven patients did not have centrally reviewed tumour assessments.

Table 1. Patient demographics and disease characteristics

Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial

Robert J Motzer, Bernard Escudier, Stéphane Oudard, Thomas E Hutson, Camillo Porta, Sergio Brarozzi, Viktor Grinwald, John A Thompson, Robert A Figlin, Norbert Holltander, Gladys Urbancovitz, William J Berg, Andreas Kay, David Leibovitch, Alain Roussel, for the RECORD-1 Study Group

Everolimus?

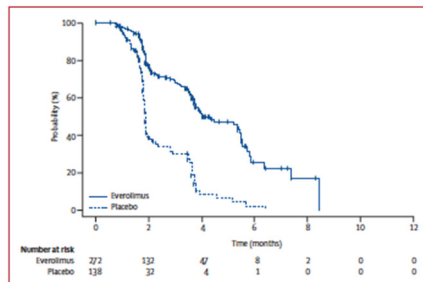


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of progression-free survival

	Everolimus group (N=272)	Placebo group (N=138)
Progression-free survival		
Number of progression events (independent central review)	101 (37%)	90 (65%)
Progression	85 (31%)	82 (59%)
Death	16 (6%)	8 (6%)
Censored	171 (63%)	48 (35%)
Best objective response (independent central review)		
Partial response rate	3 (1%)	0
Disease stabilisation*	171 (63%)	44 (32%)
Progressive disease	53 (19%)	63 (46%)
Disease could not be assessed	45 (17%)	31 (22%)
Overall survival		
Number of deaths	42 (15%)	26 (19%)

* Stable disease as defined as disease that remained unchanged for at least 56 days.

Table 2. Summary of efficacy measures



November 2015
 Uveden everlimus
 10 mg/dan
 PS po WHO 0-1
 Pasasta bolečina v
 področju rebrnih
 lokov

Maj 2016
 CT
 Lezije v pljučih
 nekoliko manjše,
 jetra in abd
 bezgavke idem
 SD

Julij 2016
 Epileptični napad
 Urgentni CT glave
 bp
 MRI glave bp
 Uveden
 levetiracetam
 KS ob inzulinu
 urejen

Maj 2017
 CT PD – pljuča,
 jetra, abd
 bezgavke

December 2015
 CT SD
 NU
 Stomatitis G1-2
 Suha koža G1
 Izpuščaj G1

Junij 2016
 Poliurija,
 polidipsija, KS 21
 mmol/L
 Uveden inzulin

September 2016
 CT bolj izražena
 centralna nekroza
 –SD
 Zagoni stomatitisa

Laboratory abnormality					
Anaemia	244 (91%)	24 (9%)	1 (<1%)	393 (96%)	7 (5%)
Hypochlorocholesterolaemia*	205 (76%)	9 (3%)	0	43 (32%)	0
Hypertriglyceridaemia*	351 (72%)	0	0	41 (30%)	0
Hyperglycaemia*	135 (50%)	31 (22%)	0	31 (23%)	2 (1%)
Raised creatinine	125 (46%)	1 (<1%)	0	44 (33%)	0
Lymphopenia*	114 (42%)	38 (14%)	4 (1%)	39 (29%)	7 (5%)
Raised alkaline phosphatase	101 (37%)	2 (<1%)	0	40 (30%)	2 (1%)

Motzer RJ et al. Lancet 2008

3. LINIJA EVEROLIMUS – 18 MESECEV

MAJ 2017 (+6 LET OD RAZSOJA)



REINDUKCIJA SUNITINIBA?

Clinical activity of sunitinib rechallenge in metastatic renal cell carcinoma—Results of the REchallenge with SUnitinib in METastatic RCC (RESUME) Study

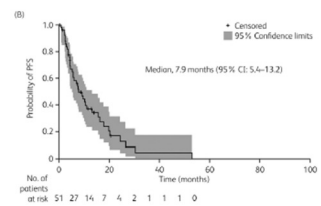
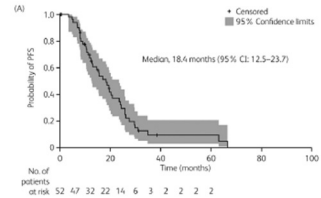


Stéphane Oudard ^{a,*}, Lionel Geoffrois ^b, Aline Guillot ^c,
Christine Chevreau ^d, Jean-Laurent Deville ^e, Sabrina Falkowski ^f,
Helen Boyle ^g, Marjorie Baciuchka ^h, Pierre Gimel ⁱ, Brigitte Laguerre ^j,
Mathieu Laramas ^k, Christian Pfister ^l, Delphine Topart ^m,
Frédéric Rolland ⁿ, Eric Legouffe ^o, Gwénaél Denechere ^p,
Eric Yaovi Amela ^q, Sophie Abadie-Lacourtoisie ^r, Marine Gross-Goupil ^s

Table 3
Summary of RECIST-defined tumour response and survival by sunitinib treatment setting and rechallenge effectiveness (N = 52).

	First-line sunitinib	Rechallenge sunitinib (i.e. 3rd-line or later)	Overall response (CR or PR)	
			No (N = 44)	Yes (N = 8)
Best response, n (%)				
Objective response	28 (54)	8 (15)		
Complete response	1 (2)	0		
Partial response	27 (52)	8 (15)		
Stable disease	21 (40)	24 (46)		
Progressive disease	3 (6)	20 (38)		
Clinical benefit rate, n (%) ^a	49 (94)	32 (62)		
Median PFS (95% CI), months	18.4 (12.5–23.7)	7.9 (5.4–13.2)		
Median OS (95% CI), months	55.9 (48.0–63.7)			
			Overall response (CR or PR)	
			No (N = 44)	Yes (N = 8)
Overall response (CR or PR)			No. of patients (%)	[95% CI]
			No (N = 29)	2 (25)
			Yes (N = 28)	6 (75) [45.0–100.0]

RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (version 1.1); PFS, progression-free survival; CI, confidence interval; OS, overall survival; CR, complete response; PR, partial response.
^a Patients with complete response + partial response + stable disease.



SUNITINIB

Maj 2017
Reindukcija
sunitiniba 50 mg 2
+ 1

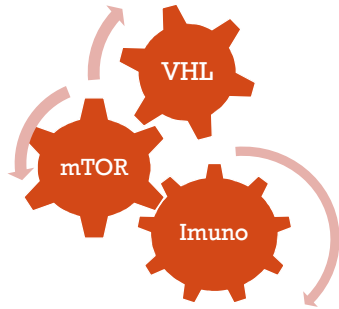
Oktober 2017
CT PR
Lezije v jetrih
bistveno bolj
nektrotične

Avgust 2018
CT PD
Litična lezija TH 3 in
L5
Bolečine med
lopaticama in v l.
kolku

Julij 2017
Hospitaliziran v
UKC Mb zaradi
holangitisa
Normalne vrednosti
KS brez th

Marec 2018
CT
Lezije v pljučih
večje, vendar v
okviru SD
V mediastinumu in
jetrih enaka
velikost, izrazitejša
nektroza
NU- ↓ 37.5 mg



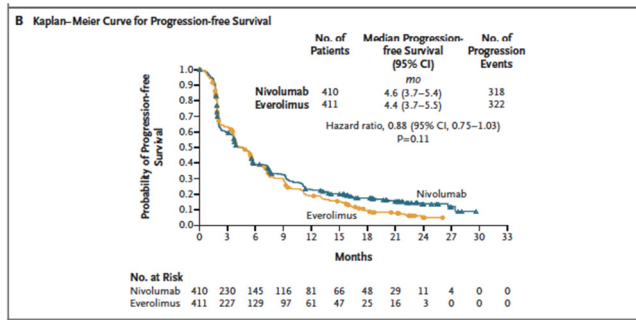
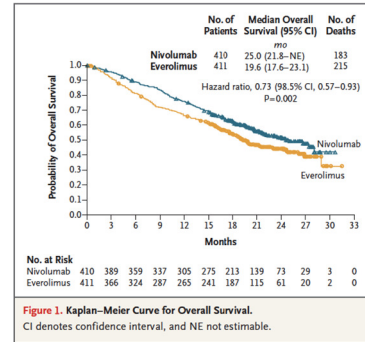


The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 NOVEMBER 5, 2015 VOL. 373 NO. 19

Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma

R. J. Motzer, B. Escudier, D. F. McDermott, S. George, H. J. Hammers, S. Srinivas, S. S. Tjkeodi, J. A. Sosman, G. Procopio, E. R. Plimack, D. Castellano, T. K. Choueiri, H. Gurney, F. Donskov, P. Bono, J. Wagstaff, T. C. Gauler, T. Ueda, Y. Tomita, F. A. Schutz, C. Kollmannsberger, J. Larkin, A. Ravaud, J. S. Simon, L.-A. Xu, I. M. Waxman, and P. Sharma, for the CheckMate 025 Investigators*



5. LINIJA - NIVOLUMAB

September 2018

Uvedba nivolumaba
Bolečine med lopaticami in v 1. kolku
Nočno potenje

November 2018

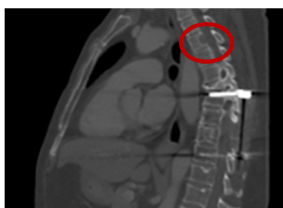
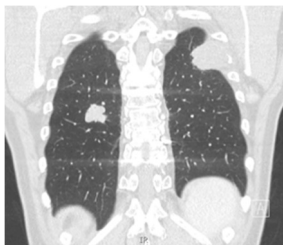
CT PD

Oktober 2018

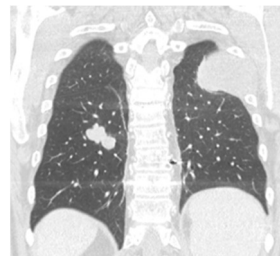
Hiperkalcemija
Slabšanje bolečin
RT Th 3 in L 5 TD 30 Gy
Intenzivno nočno potenje



Avgust 2018



Oktober 2018



SPREMEMBA SISTEMSKE TH?

- A.** Nadaljevanje nivolumaba?
- B.** Uvedba kabozantiniba?
- C.** Drugo?



2010

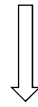
2011

2013

2015

2017

2018



Nefrektomija

Razsoj

Sorafenib

Everlimus

Sunitinib

Nivolumab

Sunitinib

SD

SD

PR

PD?

PR

26 m

18 m

14 m

Kabozantinib

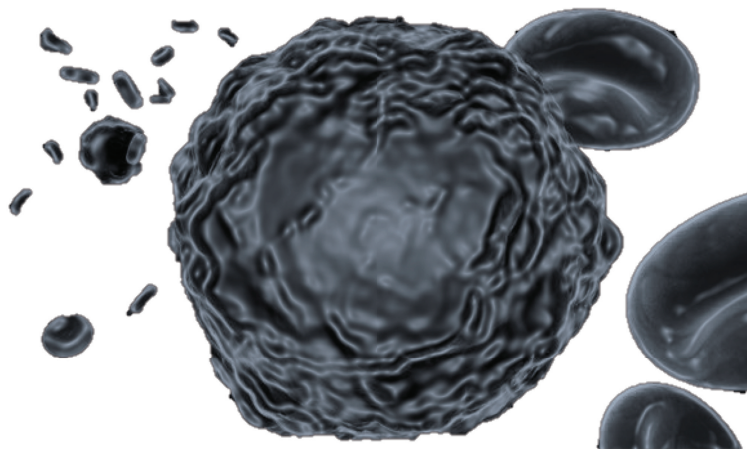
26 m



"Normal cells are identically normal; malignant cells become unhappily malignant in unique ways."

Siddhartha Mukherjee, MD

HVALA ZA POZORNOST!

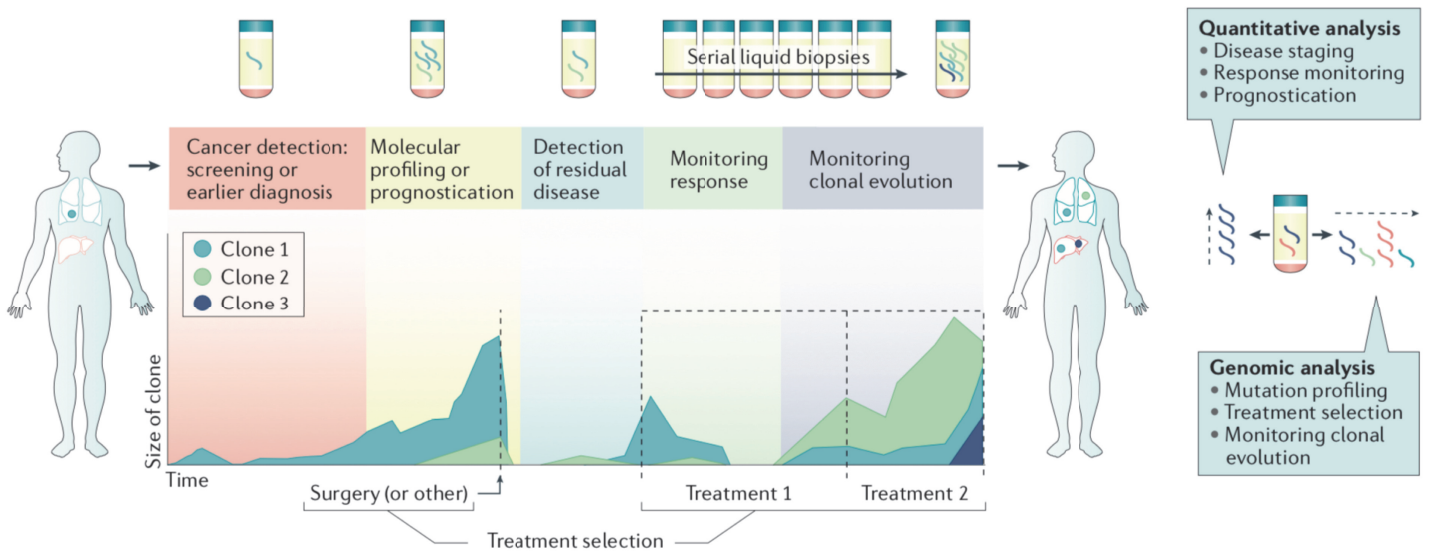
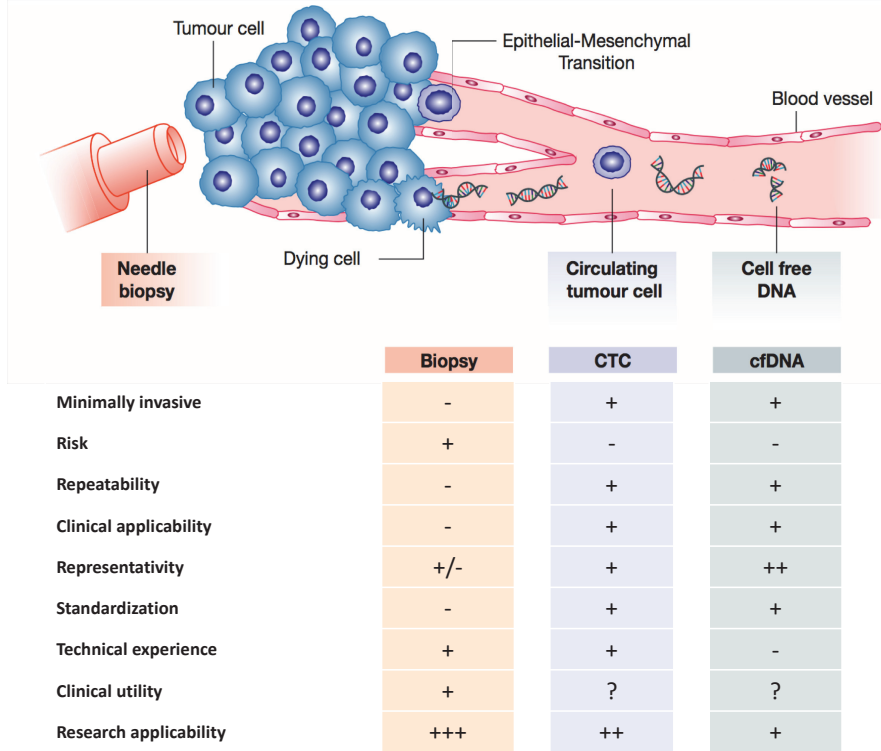


ROLE OF CTCs FOR EARLY CANCER DETECTION AND PREDICTION OF LATE RELAPSE

CANCER DIAGNOSTICS AND CIRCULATING TUMOR CELLS

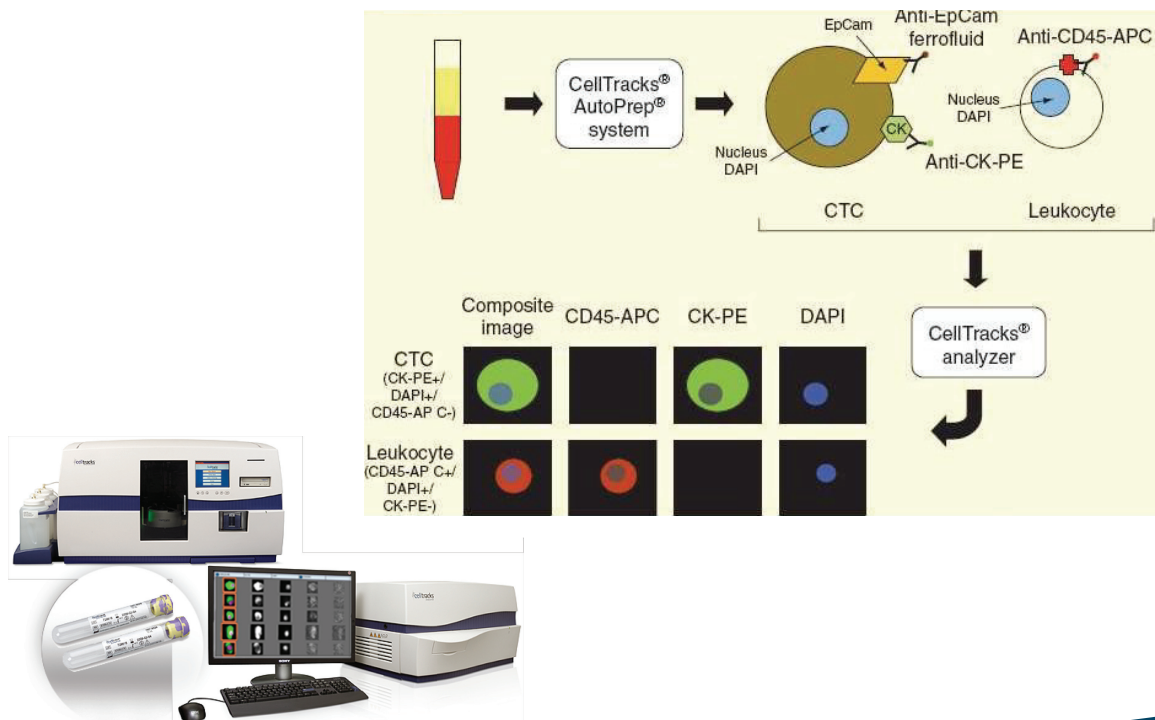
- Circulating tumor cells are cancer cells that reside in the blood stream and that are disseminating throughout the body
 - Elevated numbers are associated with metastatic disease; rarely found in early stages

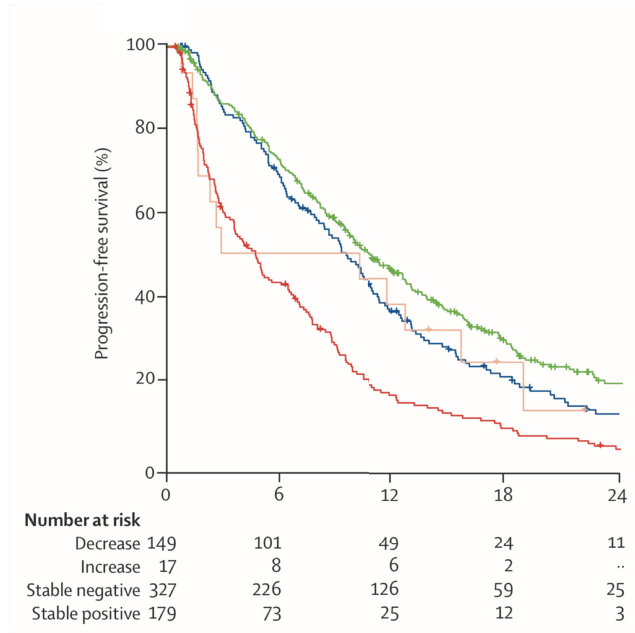
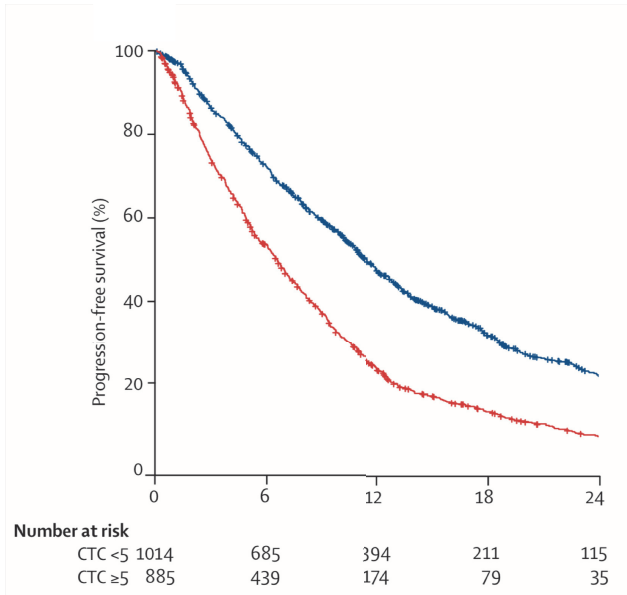
- Liquid biopsy: acquisition of cancer cells from body fluids for cancer diagnostics
 - Blood, urine, cerebrospinal fluid, ...
 - Applicable at different stages during treatment and patient follow-up



CANCER DIAGNOSTICS AND CIRCULATING TUMOR CELLS

- Circulating tumor cells are cancer cells that reside in the blood stream and that are disseminating throughout the body
 - Elevated numbers are associated with metastatic disease, rarely found in early stages
- Liquid biopsy: acquisition of cancer cells from body fluids for cancer diagnostics
 - Blood, urine, cerebrospinal fluid, ...
 - Applicable at different stages during treatment and follow-up of patients
- Assessment of diagnostic tests
 - **Analytical validity:** Test is accurate and robust
 - **Clinical validity:** Test returns clinically relevant information (e.g. prognostication, prediction of therapy success)
 - **Clinical utility:** Application of test results in improved patient care
 - Validity and utility dependent on the purpose of the test (i.e. early detection vs. late relapse)





Trial name and organ	Primary objective	Results (for published trials)
Phase III		
SWOG S0500 [70] BREAST	Evaluate whether changing chemotherapy after one cycle of first-line chemotherapy in MBC patients with persistent CTC detection can improve the outcome	No significant increase of survival (PFS and OS) in patients randomized to the CTC-based management arm
CirCe01 NCT01349842 BREAST	Evaluate whether CTCs can guide chemotherapy from the third line of chemotherapy for MBC patients.	Ongoing
DETECT-III NCT01619111 BREAST	Evaluate the efficacy of lapatinib in HER2- negative MBC patients and HER2-positive CTC	Ongoing
STIC-CTC NCT01710605 BREAST	Assess the value of baseline CTCs to determine first-line treatment (hormone therapy vs chemotherapy) in hormone receptor-positive MBC patients. Randomization between treatment arms by the clinician or baseline CTC levels (hormone therapy if <5 CTCs chemotherapy if ≥5 CTCs)	Ongoing
VISNU-1 NCT01640405 COLON	Assess the value of first-line triplet chemotherapy (FOLFOXIRI-bevacizumab) vs doublet chemotherapy (FOLFOX-bevacizumab) in metastatic colorectal cancer patients with baseline elevated CTC counts (≥3 CTCs)	Ongoing

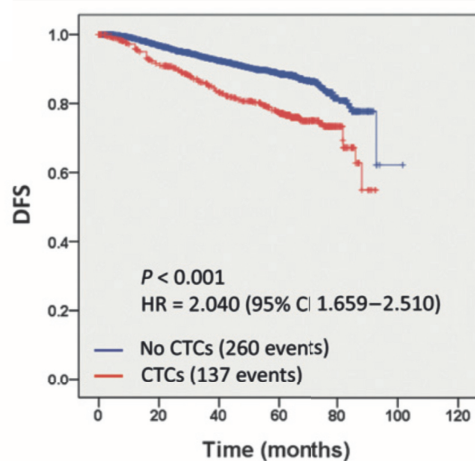


EARLY DETECTION OF CANCER

- Early detection of breast cancer using the CellSearch system: no data available, but...
 - In 20% of patients with early stage breast cancer (i.e. stage I-III), minimally 1 CTC is detected (i.e. meta-analysis of 3173 patients; Janni et al., Clin Cancer Res, 2016)
 - In comparison: in 70% of patients with metastatic breast cancer, minimally 1 CTC is detected (i.e. meta-analysis of 1944 patients; Bidard et al., Lancet Oncology, 2014)



Janni et al., Clin Cancer Res, 2016



No. at risk

No CTCs	2,533	2,128	1,683	1,280	125	1
CTCs	640	529	428	332	45	0

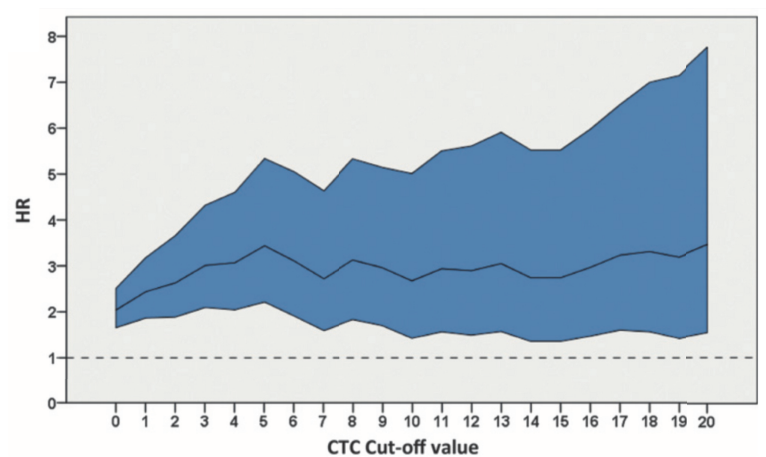


Table 1. Presence of CTCs according to clinical variables in a pooled analysis of early breast cancer patients

Variable	All patients (n = 3,173)	Patients without CTCs (n = 2,533)	Patients with CTCs (n = 640)	P
Age (years)				0.320 ^a
Mean ± SD	54.1 ± 11.2	54.2 ± 11.3	53.7 ± 11.0	
Range	21-91	21-91	26-90	
Menopausal status, n (%)				0.697 ^b
Premenopausal	1,236 (39.0)	982 (38.8)	254 (39.7)	
Postmenopausal	1,922 (60.6)	1,538 (60.7)	384 (60.0)	
Unknown	15 (0.5)	13 (0.5)	2 (0.3)	
Tumor stage, n (%)				<0.001 ^c
T1	1,403 (44.2)	1,159 (45.8)	244 (38.1)	
T2	1,451 (45.7)	1,137 (44.9)	314 (49.1)	
T3	203 (6.4)	148 (5.8)	55 (8.6)	
T4	99 (3.1)	75 (3.0)	24 (3.8)	
Unknown	17 (0.5)	14 (0.6)	3 (0.5)	
Nodal stage, n (%)				<0.001 ^c
N0	1,385 (43.6)	1,136 (44.8)	249 (38.9)	
N1	1,230 (38.8)	997 (39.4)	233 (36.4)	
N2	357 (11.3)	268 (10.6)	89 (13.9)	
N3	190 (6.0)	122 (4.8)	68 (10.6)	
Unknown	11 (0.3)	10 (0.4)	1 (0.2)	

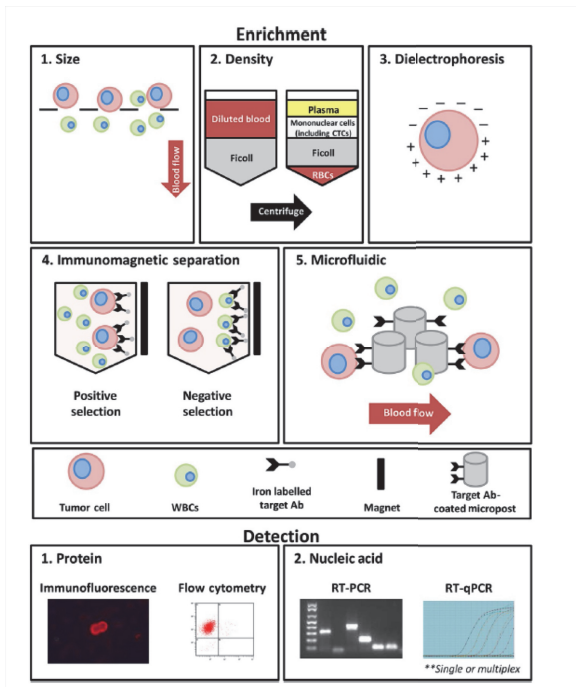
Detection of CTCs in the cohort of T1N0 patients has no prognostic relevance!



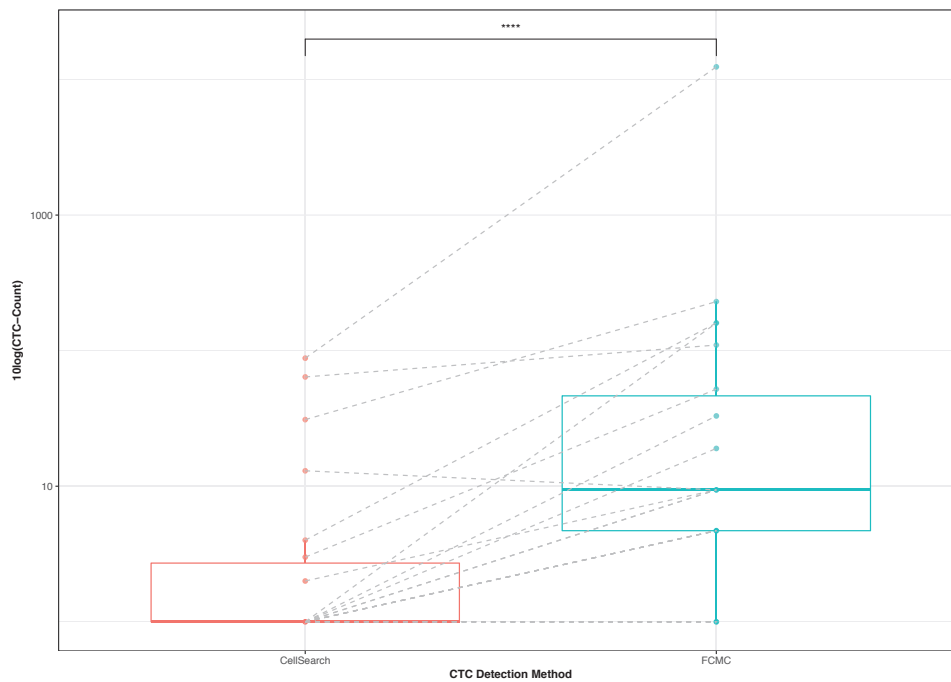
EARLY DETECTION OF CANCER

- Early detection of breast cancer using the CellSearch system: no data available, but...
 - In 20% of patients with early stage breast cancer (i.e. stage I-III), minimally 1 CTC is detected (i.e. meta-analysis of 3173 patients; Janni et al., Clin Cancer Res, 2016)
 - In comparison: in 70% of patients with metastatic breast cancer, minimally 1 CTC is detected (i.e. meta-analysis of 1944 patients; Bidard et al., Lancet Oncology, 2014)
- Clinical validity and utility: no evidence
- Analytical validity: is the CellSearch system fit to purpose?
 - Limited sensitivity (i.e. EPCAM-based enrichment of CTCs – what about mesenchymal CTCs; small blood volume – better results with leukapheresis)
 - Limited specificity (i.e. CTCs detected in healthy blood donors and in patients with inflammatory conditions)
 - Better results are obtained with filtration techniques in lung cancer: detection of CTCs discriminates between benign and malignant tumors in patients with suspect lesions on imaging





Methods	Examples
Enrichment or depletion	
Immunomagnetic	CellSearch, MagSweeper, CTC-iChip, MACS
Microfluidic (functionalized surfaces)	CTC-Chip, Fluidigm C1
Microfluidic (inertial focusing, hydrodynamic size)	CTC-Chip
Size/Density separation	ScreenCell, Ficoll separation, Parsortix
Collagen Adhesion Matrix (CAM) adherence	Vita-Cap
Isolation	
Immunocytochemistry, -fluorescence	Micromanipulation
Immunofluorescence	Fluorescence-activated cell sorting (FACS), DEPArray, Cytpicker
Detection	
Immunofluorescence	Accucyte, Flow cytometry, CellSearch
Nucleic acid-based	Adna

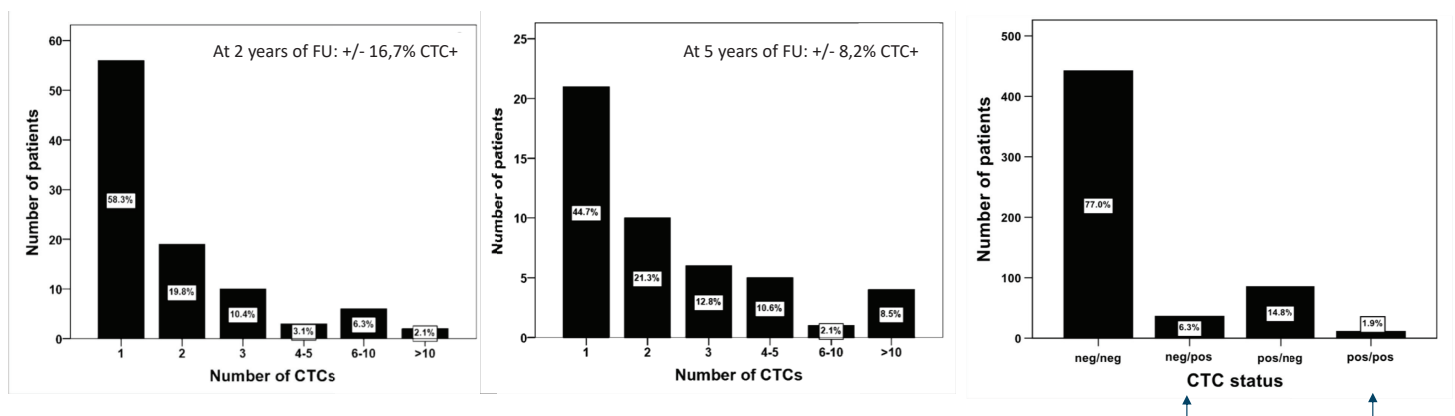


PREDICTION OF LATE RELAPSE

- Identification of patients at risk for late relapse after therapy
 - Allows more personalized care after therapy: more intense follow-up for early detection of relapse
- SUCCESS trial: evaluation of prognostic relevance of CTCs in early breast cancer
 - Multicentric, prospective and randomized phase III trial
 - pT1-4 pN1-3 pM0 patients or N0 patients with increased risk of late relapse (e.g. TNBC, histological grade 3)
 - R0 resection + axillary lymph node dissection in case of N1 patients
 - Assessment of CTC levels after surgery, immediately after treatment and at 2 and 5 years of follow-up (FU)
 - Results for 1087 (i.e. counts and survival) and 574 (i.e. counts) patients at respectively 2 and 5 years of FU
- E5103 trial: detection of CTCs at 5 years of FU in relation to relapse in patients with HR+ disease
 - HER2- breast cancer, stadium II-III
 - Blood is samples once, at +/- 5.2 years of FU
 - Focus of HR+ tumor: elevated risk of late relapse; relation to hormonal therapy

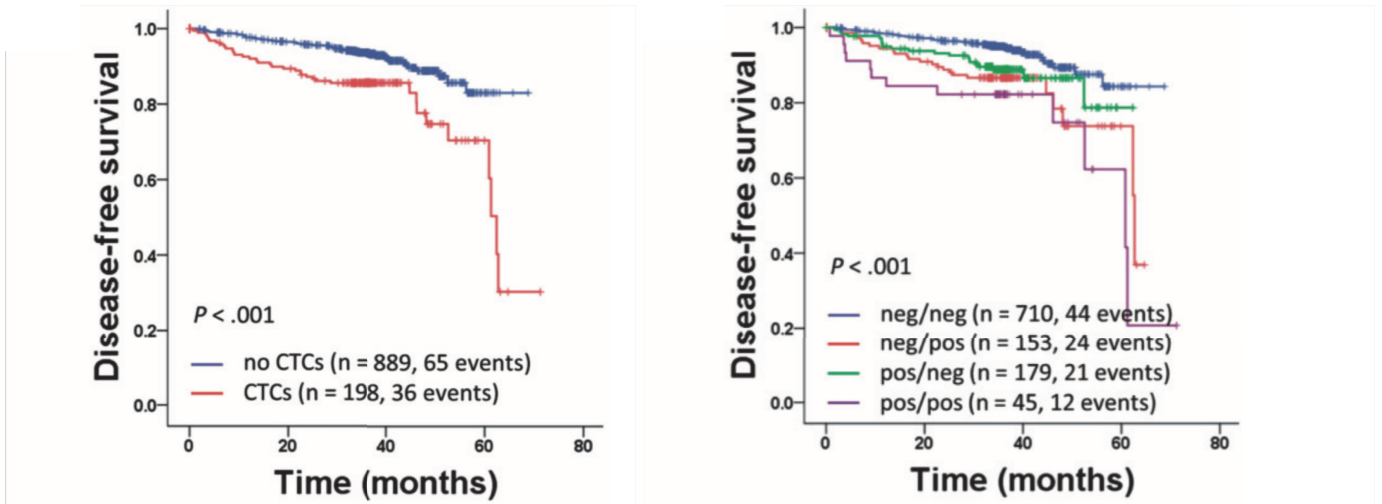


Bauer et al., Breast Cancer Research Treat, 2018

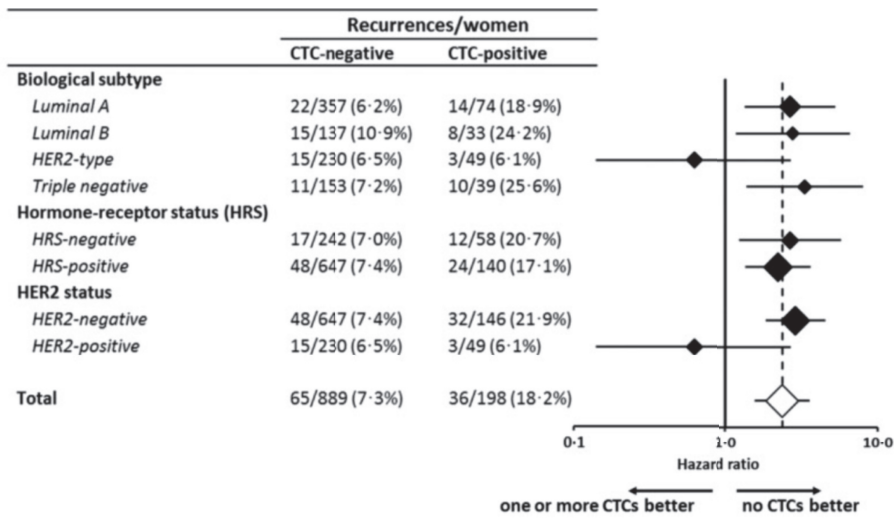


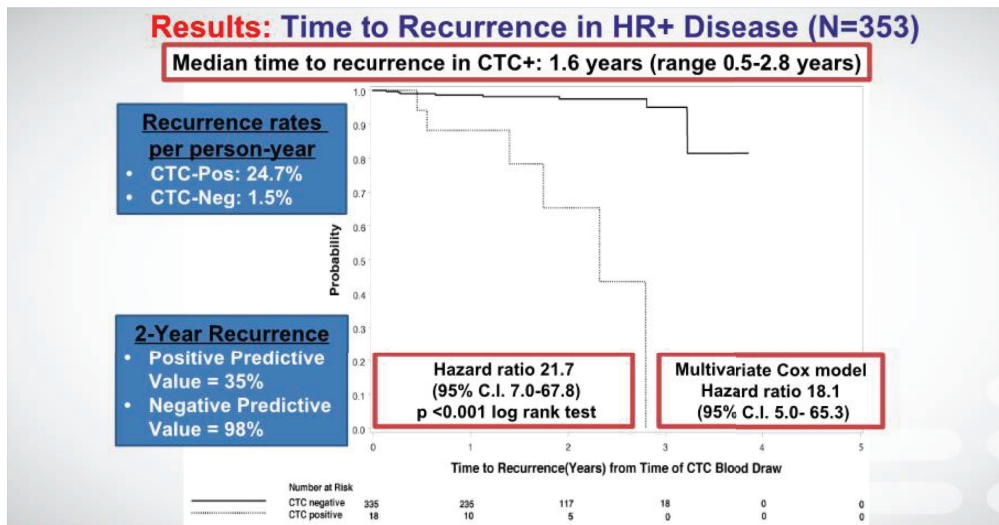
No association with clinicopathological or patient-specific parameters
Source of CTCs? Actively proliferating or dormant CTCs?





Effect of CTC detection at 5 years of FU on survival?

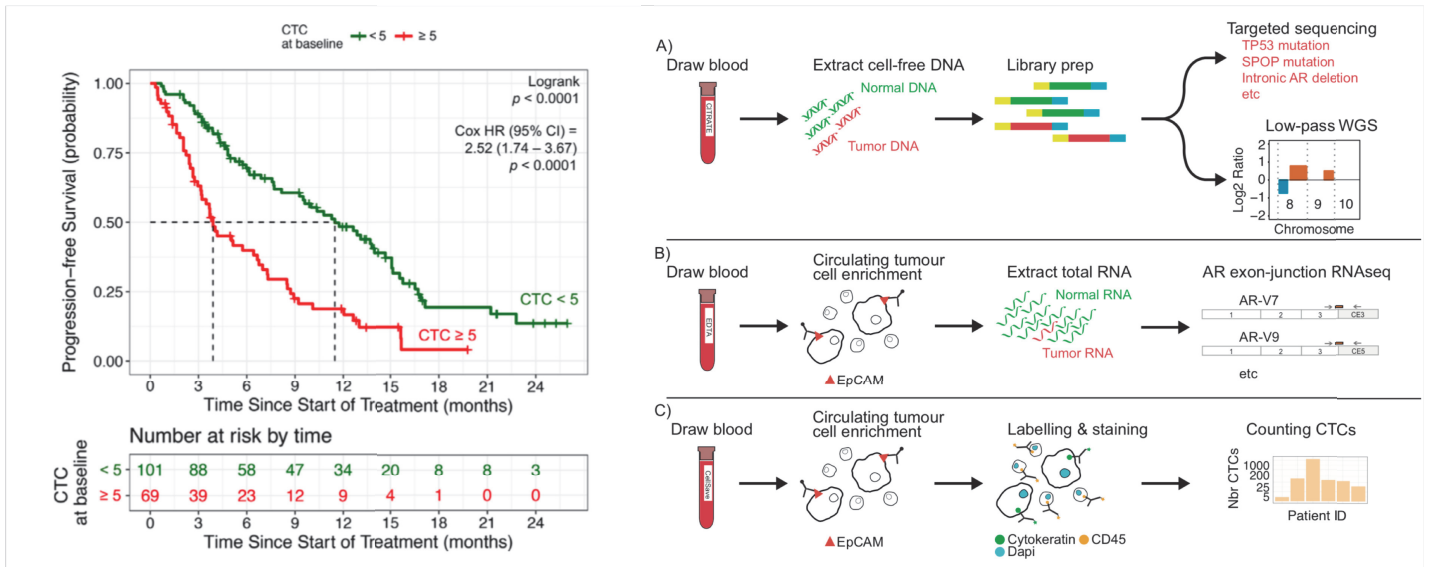




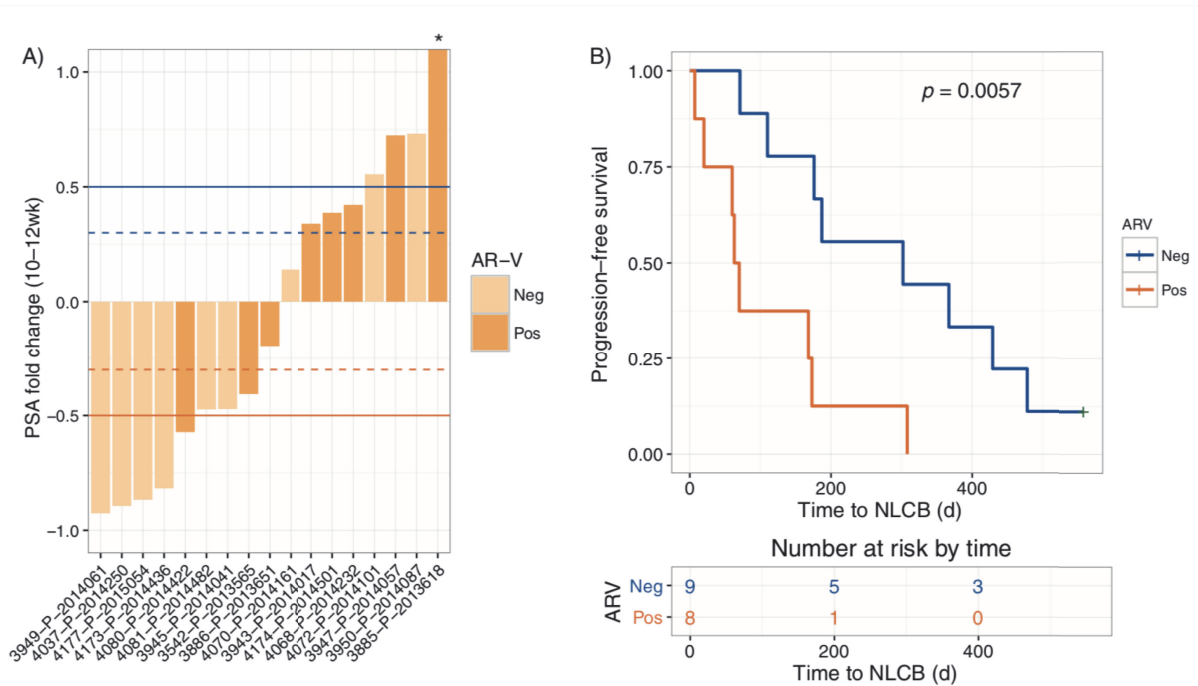
Clinical utility: continuation of hormonal therapy?

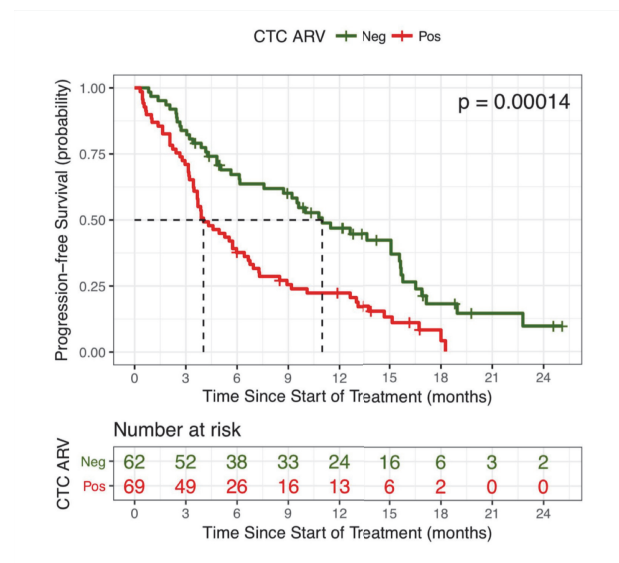
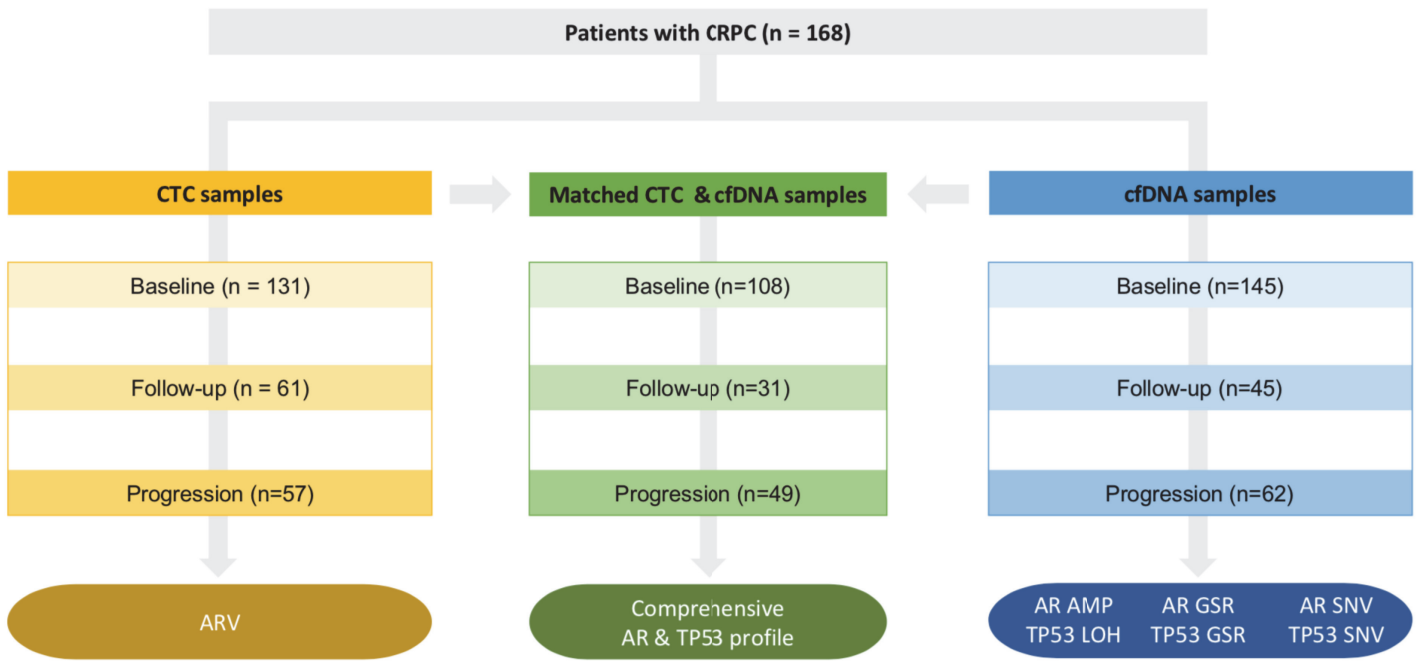
CONCLUSIONS AND FUTURE PERSPECTIVES

- 1. The value of CTC detection in cancer diagnostics is context dependent
 - Setting: Metastatic vs. localized disease; Different subtypes
 - Purpose: early cancer detection vs. prediction of late relapse
 - Type: EPCAM-based enrichment vs. alternative
- 2. Presently, CellSearch-based CTC enumeration has no value for early detection of breast cancer
 - Alternative tests?
- 3. Analytical and clinical utility of CellSearch-based CTC detection to predict late relapse in breast cancer has been demonstrated
 - Clinical utility is still questionable
- 4. Future perspectives of CTC in cancer diagnostics
 - CTC clusters: added prognostic value in metastatic disease
 - Molecular characterization of CTCs: biology, novel biomarkers, ...



Castration resistant prostate cancer (CRPC): development of a liquid biopsy-based test to predict response to hormonal treatment



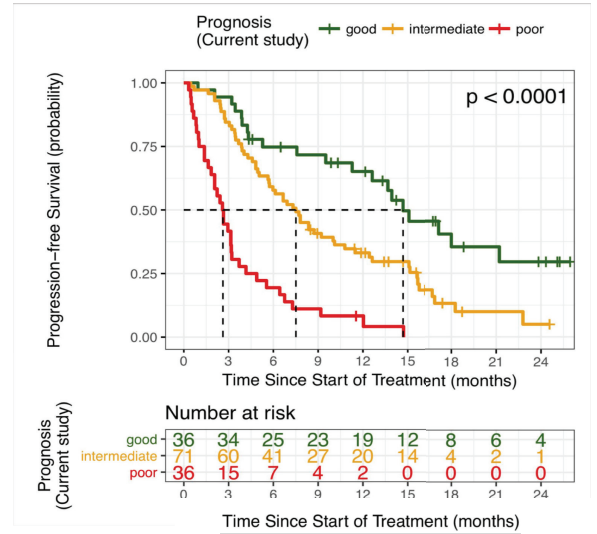


Variable	N	Hazard ratio	p [†]
Baseline ctDNA fraction (%)	107	1.01 (1.00, 1.03)	0.123
Baseline PSA (ng/mL) **	107	1.24 (1.07, 1.44)	0.005
Chemotherapy exposure	CT naive	Reference	
	CT pretreated	1.47 (0.89, 2.40)	0.129
Prior ARSi exposure	no	Reference	
	yes	1.11 (0.61, 2.04)	0.728
Visceral metastasis	no	Reference	
	yes	2.11 (1.21, 3.66)	0.008
CTC ARV expression	Neg	Reference	
	Pos	1.42 (0.88, 2.29)	0.155
Plasma AR status	WT	Reference	
	perturbed	1.02 (0.57, 1.81)	0.959
Plasma TP53 status	WT	Reference	
	perturbed	1.97 (1.14, 3.40)	0.015

^{*} 1 observation deleted due to missing baseline PSA measurement
^{**} variables were log-transformed
[†] p value from Wald test of Z statistic



Variable	N	Hazard ratio	p
ctDNA fraction	143	1.02 (1.01, 1.03)	<0.001
PSA (log transformed)	143	1.12 (1.00, 1.25)	0.051
Prior chemotherapy	CT naive	Reference	
	CT pretreated	1.37 (0.89, 2.11)	0.147
Prior ARSi	No	Reference	
	Yes	1.56 (0.91, 2.69)	0.106
Visceral metastasis	No	Reference	
	Yes	1.72 (1.05, 2.84)	0.032
Plasma-TP53 status	WT	Reference	
	aberrant	1.88 (1.18, 3.00)	0.008



EGFR, RAS, RAF pot pri raku debelega črevesa in danke

Janja Ocvirk

KRAS raziskave do danes

1967: KRAS gene is isolated within the murine sarcoma virus [1]

1982: Mutated KRAS genes identified in human cancers [3]

1987: Mutated KRAS gene identified in colorectal tumor biopsies [5]

2006: First data highlighting the impact of KRAS mutation status on the efficacy of anti-EGFR therapy available from an Erbitux study [7]

2008: Data in first-line CRC demonstrates higher efficacy for Erbitux for the patient population with wild-type KRAS tumors [14]

1975: Identification of the role of oncogenes in the development of cancer [2]

1984: EGFR pathway is found to incorporate KRAS activation [4]

1993: KRAS protein is shown to activate Raf and PI3K – proteins associated with cancer cell proliferation [6]

2007: Data from single-arm Erbitux studies support the hypothesis for KRAS as a biomarker for efficacy of EGFR inhibitors in pretreated CRC patients [8-12]

2007: Anti-EGFR monotherapy data in pretreated patients show that efficacy is confined to patients with wild-type KRAS tumors [13]

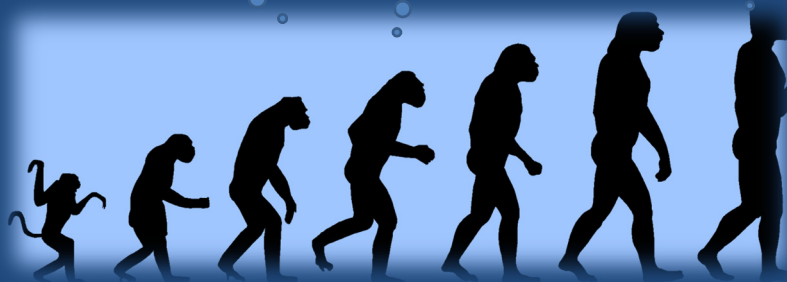
References: [1] Kirsten WH, Mayer LA. J. Natl. Cancer Inst 1967;39:311-355. [2] Bishop JM. Sci Am 1982;246:68-78. [3] TABIN, Mechanism of activation of a human oncogene. [4] DER, 2006. [5] BOS, 1987. [6] Malumbres 2003. [7] Lievre, A. Cancer Res 2006. [8] Benvenuti S et al. Cancer Res 2007 [9] De Roock W et al. Ann Oncol 2008; 19:508-15. [10] Finocchiaro, et al. ASCO Proceedings 2007. [11] Di Fiore F et al. Br J Cancer 2007 [12] Khambata-Ford et al. J Clin Oncology 2007 [13] Amado RG et al. Abstracts 7LB and 3014; ECCO 2007. [14] Tabernero et al. Abstract Number 435; ASCO GI 2008.

Razumevanje mCRC se razvija

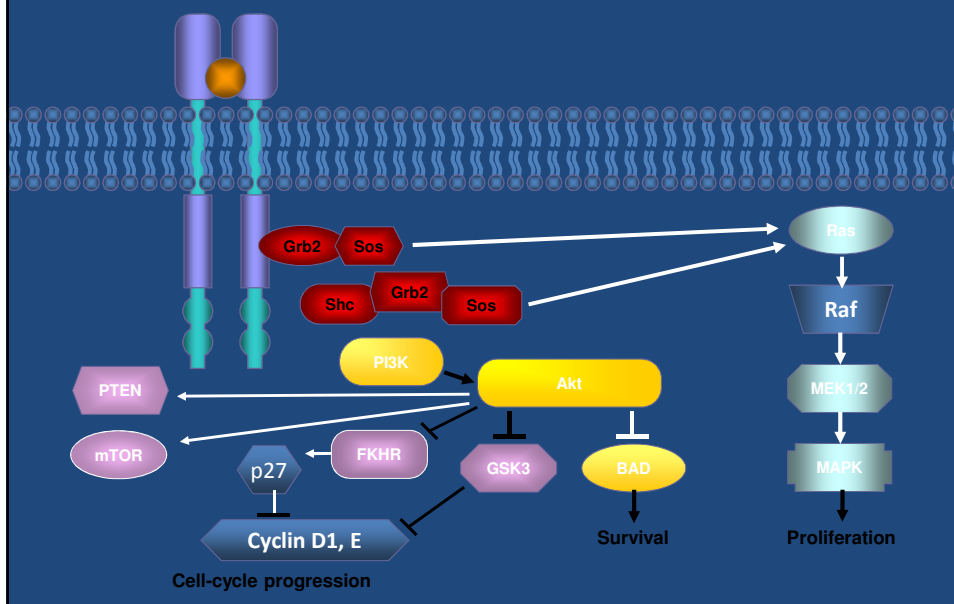
Multiple signalling pathways implicated in the pathogenesis of mCRC

mCRC should not be treated as a single disease

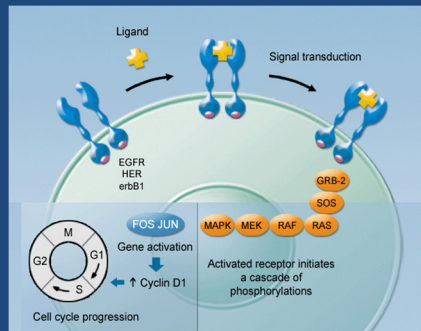
Biomarkers are key to identifying optimal treatment choice



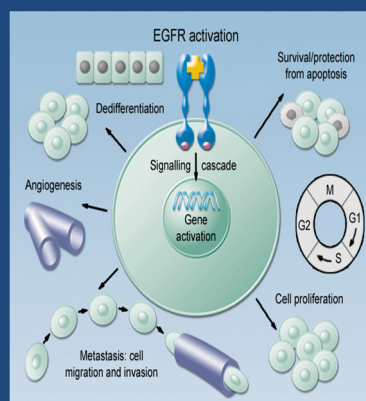
EGFR signalna pot



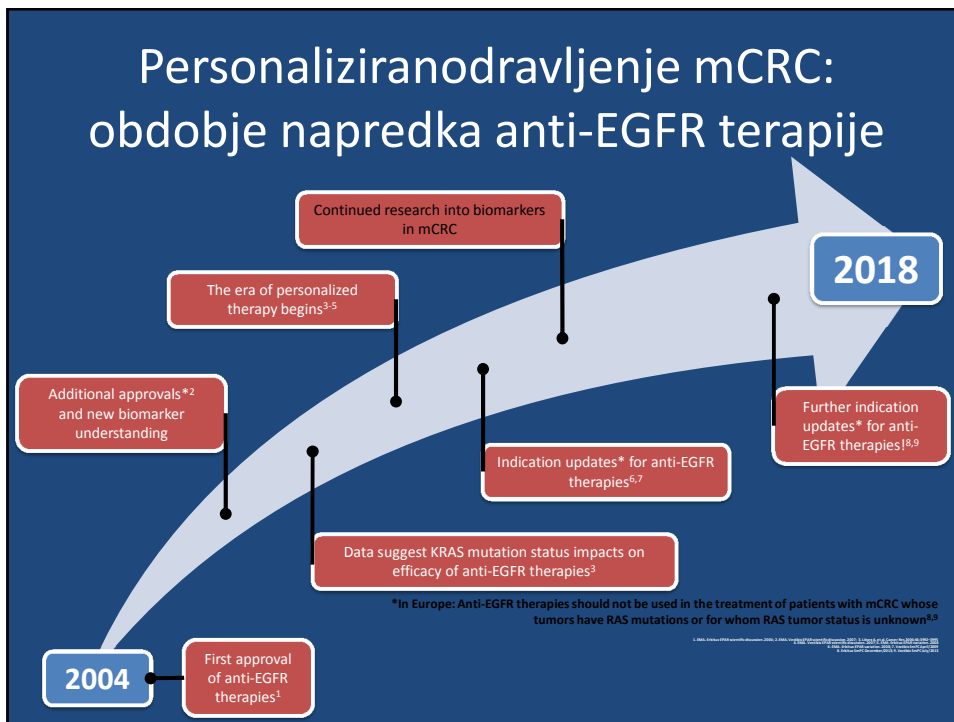
- Rastni dejavniki aktivirajo receptorje epidermalnih rastnih dejavnikov (EGFR)
- Receptorska dimerizacija sproži znotrajcelično signalno kaskadno pot, aktivacijo genov in stimulacijo napredovanja celičnega ciklusa



- Celice večine solidnih tumorjev na membranah prekomerno kopičijo EGFR
- Slab napovedni dejavnik, povečano tveganje za razsoj, krajše preživetje, slabši odgovor na zdravljenje s KT in resistenca



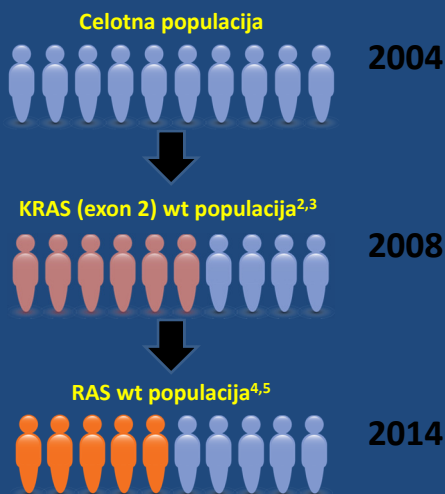
Personalizirano zdravljenje mCRC: obdobje napredka anti-EGFR terapije



Metastatski CRC in zdravljenje z inhibitorji EGFR

V EU:

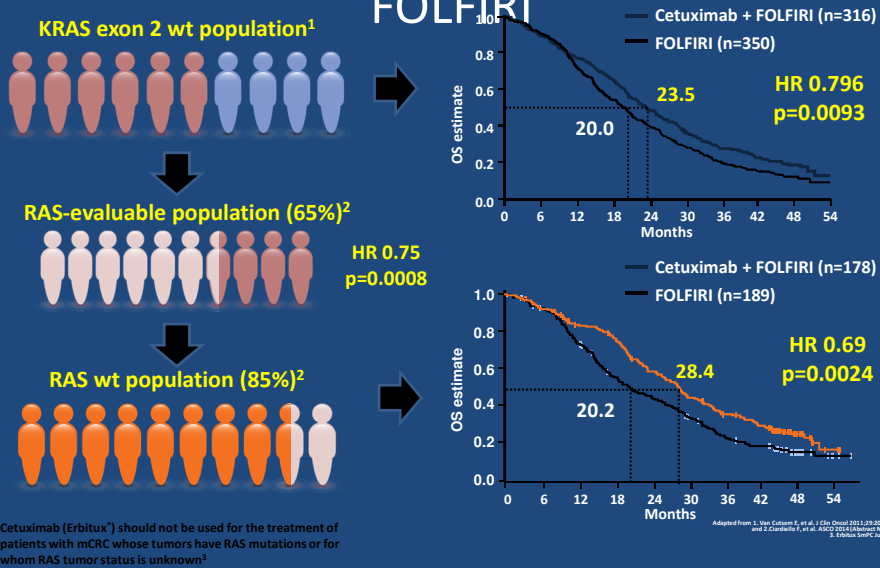
Primerni za anti-EGFR zdravljenje



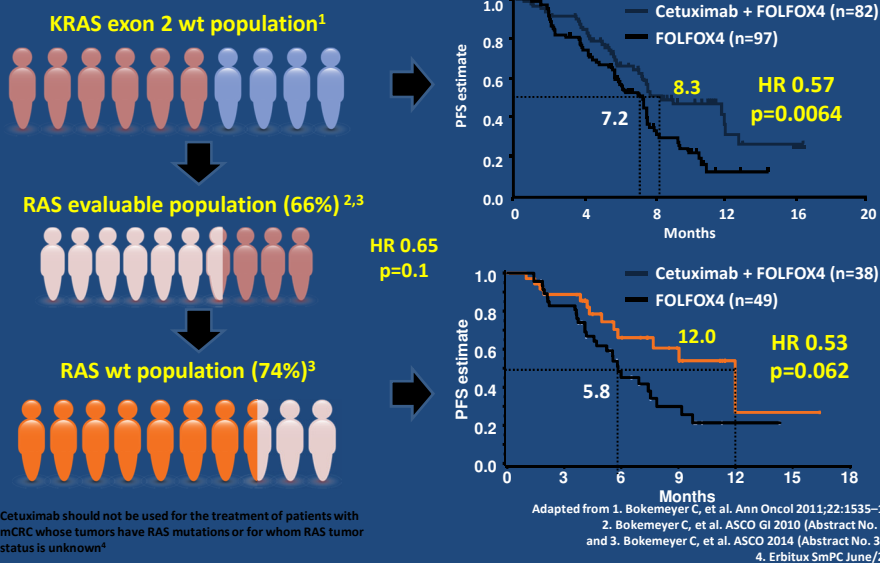
Anti-EGFR therapies should not be used in the treatment of patients with mCRC whose tumors have RAS mutations or for whom RAS tumor status is unknown^{4,5}

1. Erbitux SmPC June/2004
2. Erbitux SmPC July/2008
3. Vectibix SmPC April/2009
4. Vectibix SmPC July/2013
5. Erbitux December/2013

CRYSTAL: RAS wt selection extended the OS benefit with cetuximab + FOLFIRI



OPUS: RAS wt selection extended the PFS benefit with cetuximab + FOLFOX4

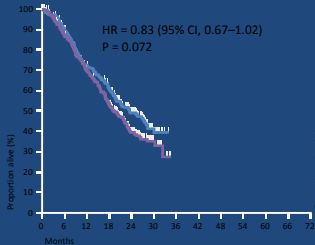


PRIME study *KRAS* exon 2 analysis

OS (primary, final and updated OS analyses)

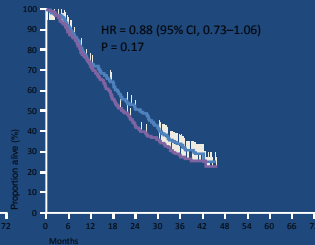
WT *KRAS* exon 2

Primary analysis¹
(54% of pts¹ with OS event)



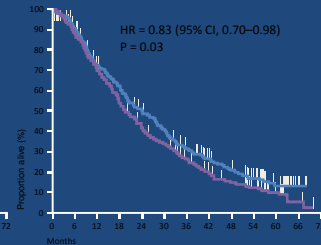
	Events n (%)	Median, months (95% CI)
Panitumumab + FOLFOX4 (n = 325)	165 (51)	23.9 (20.3-28.3)
FOLFOX4 (n = 331)	190 (57)	19.7 (17.6-22.6)

Final analysis²
(68% of pts¹ with OS event)



	Events n (%)	Median, months (95% CI)
Panitumumab + FOLFOX4 (n = 325)	214 (66)	23.9 (20.3-27.7)
FOLFOX4 (n = 331)	231 (70)	19.7 (17.6-22.7)

Updated OS analysis^{2,3}
(82% of pts¹ with OS event)



	Events n (%)	Median, months (95% CI)
Panitumumab + FOLFOX4 (n = 325)	256 (79)	23.8 (20.0-27.7)
FOLFOX4 (n = 331)	279 (84)	19.4 (17.4-22.6)

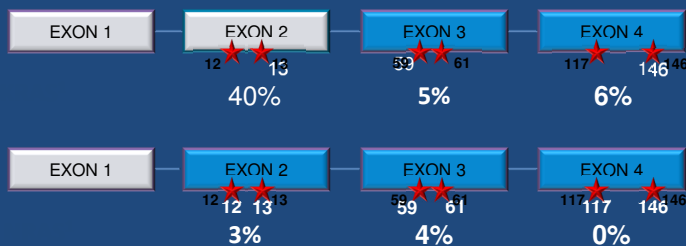
- A detrimental effect of panitumumab + FOLFOX was observed in the MT *KRAS* exon 2 subpopulation¹⁻³

1. Douillard JY, et al. J Clin Oncol 2010;28:4697-705;
2. Douillard JY, et al. Ann Oncol 2014;25:1346-55;
3. Douillard JY, et al. N Engl J Med 2013;369:1023-34.

¹WT *KRAS* exon 2.
WT *KRAS* = WT *KRAS* in codons 12/13.

PRIME study *RAS* analysis

KRAS and *NRAS* mutation hotspots

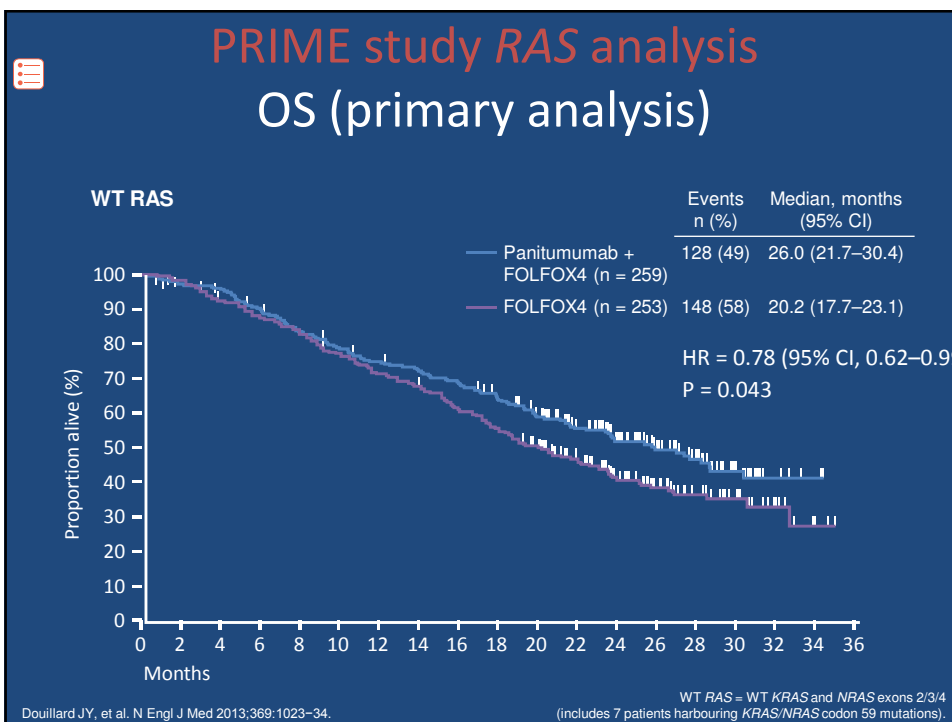


- Overall *RAS* ascertainment rate: 90%^{1,2}

Among WT *KRAS* exon 2 patients, an additional 17% of tumours with *RAS* mutations were found²

1. Oliner KS, et al. Eur J Cancer 2013;49(Suppl 3):abstract 2275 (and poster);
2. Douillard JY, et al. N Engl J Med 2013;369:1023-34.

Percentages have been rounded.



RAS testiranje identificira bolnike z *RAS* wt mCRC, ki imajo največjo dobrobit od zaviralcev EGFR

RAS wt: ~50%

Izboljšanje izbire pacientov razširja ugodnost OS z zaviralci EGFR + kemoterapijo (1-4)

RAS mt*: ~50%

Podatki kažejo, da bolniki z tumorji *RAS* mt nimajo koristi od zdravljenja z zaviralci EGFR + kemoterapijo (1-4)

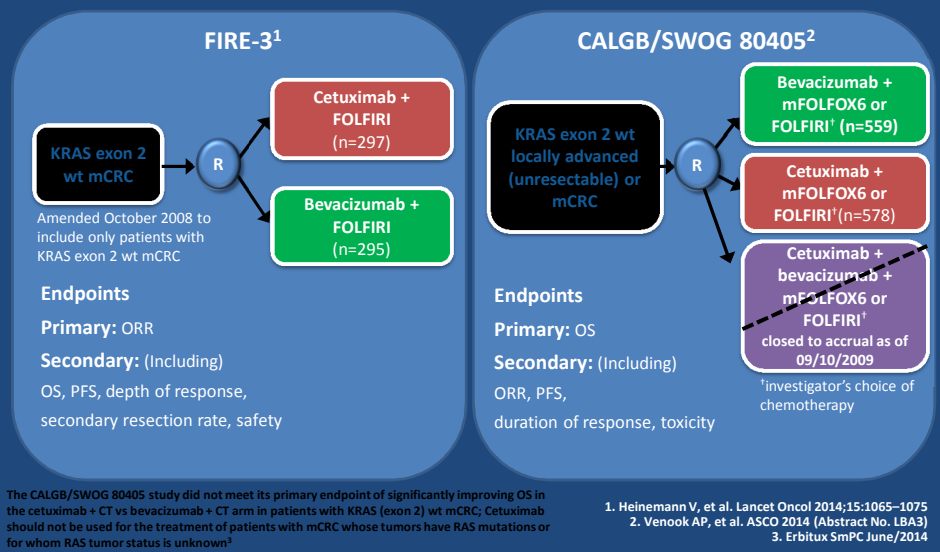
*Mutations in any of *KRAS* exons 2, 3, 4 or *NRAS* 2, 3, 4
Cetuximab should not be used for the treatment of patients with mCRC whose tumors have *RAS* mutations or for whom *RAS* tumor status is unknown⁵

1. Ciardiello F, et al. ASCO 2014 (Abstract No. 3506)
2. Bokemeyer C, et al. ASCO 2014 (Abstract No. 3505)
3. Heinemann V, et al. Lancet Oncol 2014;15:1065–1075
4. Douillard J-Y, et al. N Engl J Med 2013;369:1023–1034
5. Erbitux SmPC June/2014

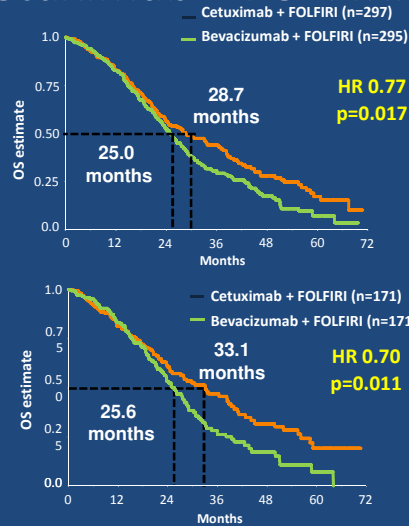
Kako izberemo optimalno zdravljenje mCRC? Dokazi iz primerjalnih raziskav



FIRE-3 and CALGB/SWOG 80405: Head-to-head trials in 1st line mCRC



FIRE-3: RAS wt selection extended the OS benefit with cetuximab + FOLFIRI¹



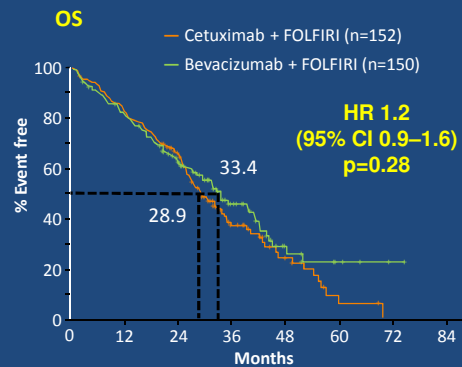
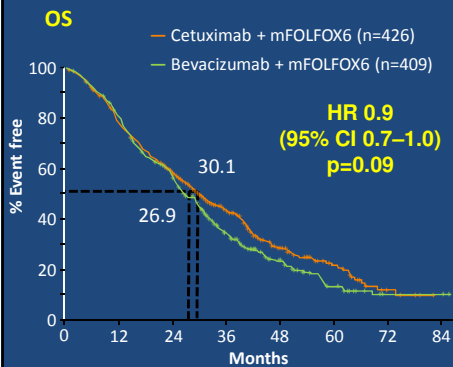
Cetuximab should not be used for the treatment of patients with mCRC whose tumors have RAS mutations or for whom RAS tumor status is unknown²

1. Adapted from Heinemann V, et al. Lancet Oncol 2014;15:1065-1075
2. Erbitux SmPC June/2014

CALGB/SWOG 80405: OS subgroup analysis (KRAS exon 2 wt)^{1,2}

FOLFOX treated (n=835, 73%)

FOLFIRI treated (n=302, 27%)



The CALGB/SWOG 80405 study did not meet its primary endpoint of significantly improving OS in the cetuximab + CT vs bevacizumab + CT arm in patients with KRAS (exon 2) wt mCRC; Cetuximab should not be used for the treatment of patients with mCRC whose tumors have RAS mutations or for whom RAS tumor status is unknown³

Adapted from 1. Venook AP, et al. ASCO 2014 (Abstract No. LBA3) and 2. Venook AP, et al. WCGC 2014 (Abstract No. O-0019)
3. Erbitux SmPC June/2014

Phase 2 PEAK study

mFOLFOX6 + panitumumab or bevacizumab in 1st-line treatment of WT *KRAS* exon 2 mCRC

mCRC
WT *KRAS* exon 2
(n = 285)

➔ R

1:1

mFOLFOX6 (q2w) + panitumumab 6 mg/kg (q2w)

mFOLFOX6 (q2w) + bevacizumab 5 mg/kg (q2w)

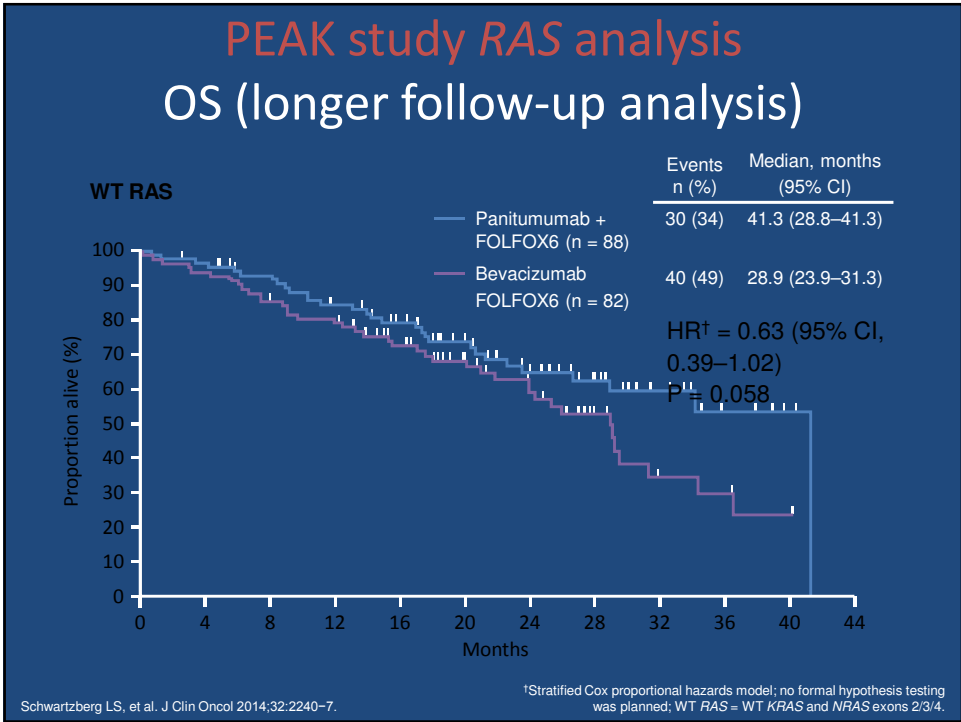
Follow-up

- Survival: Q3M (± 28 days)
- Safety: 30 days after last study drug administration

Tumour assessment Q8W (± 7 days); Treatment administered until disease progression, unacceptable toxicity, death, or withdrawal from study

- Study endpoints: PFS (1°); OS, ORR, DoR, resection rate, safety, biomarker analysis (pre-planned exploratory)
- No formal hypothesis testing was planned

Schwartzberg LS, et al. J Clin Oncol 2014;32:2240-7; Rivera F, et al. Int J Colorectal Dis 2017;32:1179-90. Protocol ID: 20070509; ClinicalTrials.gov identifier: NCT00819780. mFOLFOX6, modified FOLFOX6.



Trenutni dokazi poudarjajo potrebo po podatkih RAS

	OS HRs			
	PRIME ¹	CRYSTAL ²	FIRE-3 ³	CALGB/SWOG 80405 ⁴
KRAS exon 2 wt	0.83	0.80	0.77	0.93
RAS wt	0.77	0.69	0.70	?

The CALGB/SWOG 80405 study did not meet its primary endpoint of significantly improving OS in the cetuximab + CT vs bevacizumab + CT arm in patients with KRAS (exon 2) wt mCRC
Anti-EGFR therapies should not be used in the treatment of patients with mCRC whose tumors have RAS mutations or for whom RAS tumor status is unknown^{5,6}

1. Douillard J-Y, et al. N Engl J Med 2013;369:1023–1034
2. Ciardiello F, et al. ASCO 2014 (Abstract No. 3506)
3. Heinemann V, et al. Lancet Oncol 2014;15:1065–1075
4. Venook AP, et al. ASCO 2014 (Abstract No. LBA3)
5. Erbitux SmPC June/2014
6. Vectibix SmPC December/2013

Izbira ciljne terapije

Phase III studies in 1st line mCRC: OS

Study	Biomarker	n	OS HR (95% CI)	
CRYSTAL ^{1,2}	KRAS	666	0.80 (0.67–0.95)	Anti-EGFR + CT vs CT
	RAS	367	0.69 (0.54–0.88)	
PRIME ^{3,4}	KRAS	656	0.83 (0.70–0.98)	Cet + CT vs bev + CT
	RAS	512	0.78 (0.62–0.99)	
FIRE 3 ⁵	KRAS	592	0.77 (0.62–0.96)	Cet + CT vs bev + CT
	RAS	342	0.70 (0.53–0.92)	
CALGB/SWOG 80405 ⁶	KRAS	1137	0.93 (0.78–1.09)	
	RAS	?		

The FIRE-3 study did not meet its primary endpoint of significantly improving ORR in patients with KRAS (exon 2) wt mCRC based on investigators' read
The CALGB/SWOG 80405 study did not meet its primary endpoint of significantly improving OS in the cetuximab + CT vs bevacizumab + CT arm in patients with KRAS (exon 2) wt mCRC
Anti-EGFR therapies should not be used in the treatment of patients with mCRC whose tumors have RAS mutations or for whom RAS tumor status is unknown^{7,8}

- Table compiled using data from:
1. Ciardiello F, et al. ASCO 2014 (Abstract No. 3506)
 2. Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 2011;29:2011–2019
 3. Douillard J-Y, et al. N Engl J Med 2013;369:1023–1034
 4. Douillard JY, et al. Ann Oncol 2014;25:1346–1355
 5. Heinemann V, et al. Lancet Oncol 2014;15:1065–1075
 6. Venook A, et al. ASCO 2014 (Abstract No. LBA3)
 7. Erbitux SmPC June/2014
 8. Vectibix SmPC July/2013

Izbira ciljne terapije

Phase III studies in 1st line mCRC: OS

Study	Biomarker	n	OS HR (95% CI)	Comparison
CRYSTAL ^{1,2}	KRAS	666	0.80 (0.67–0.95)	Anti-EGFR + CT vs CT
	RAS	367	0.69 (0.54–0.88)	
PRIME ^{3,4}	KRAS	656	0.83 (0.70–0.98)	Cet + CT vs bev + CT
	RAS	512	0.78 (0.62–0.99)	
FIRE 3 ⁵	KRAS	592	0.77 (0.62–0.96)	Cet + CT vs bev + CT
	RAS	342	0.70 (0.53–0.92)	
CALGB/SWOG 80405 ⁶	KRAS	1137	0.93 (0.78–1.09)	Cet + CT vs bev + CT
	RAS	?		

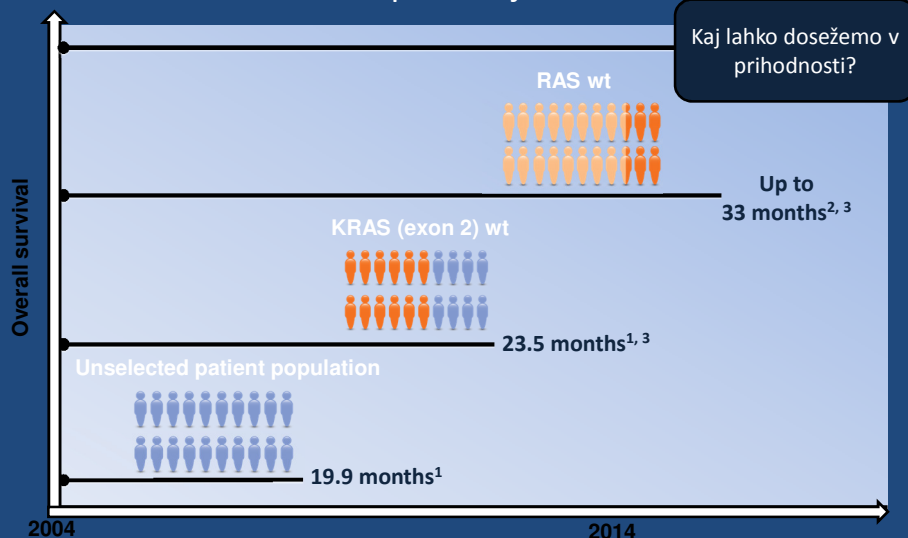
0.1 Benefit with anti-EGFR 1.0 Benefit without anti-EGFR 2.0

The FIRE-3 study...
investigators...
The CALGB/SWOG...
significantly improving...
in patients with KRAS (exon 2) wt mCRC
Anti-EGFR therapies should not be used in the treatment of patients with mCRC whose tumors have RAS mutations or for whom RAS tumor status is unknown^{7,8}

RAS wt selection extends the benefit with anti-EGFR therapy

5. Heinemann V, et al. Cancer 2011;117:1005-1013
6. Venook A, et al. ASCO 2014 (Abstract No. LBA3)
7. Erbitux SmPC June/2014
8. Vectibix SmPC July/2013

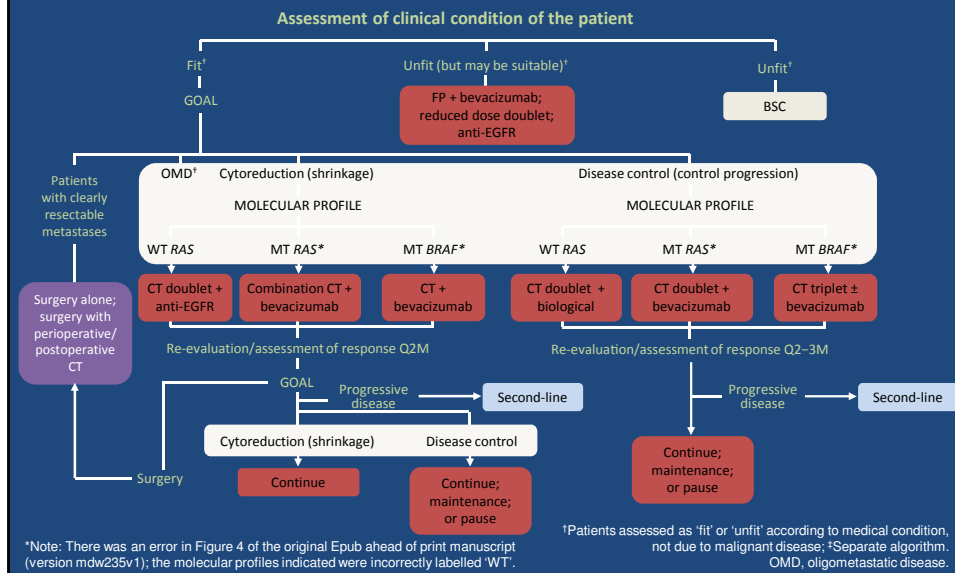
Končni cilj za bolnike z mCRC je podaljšanje celotnega preživetja



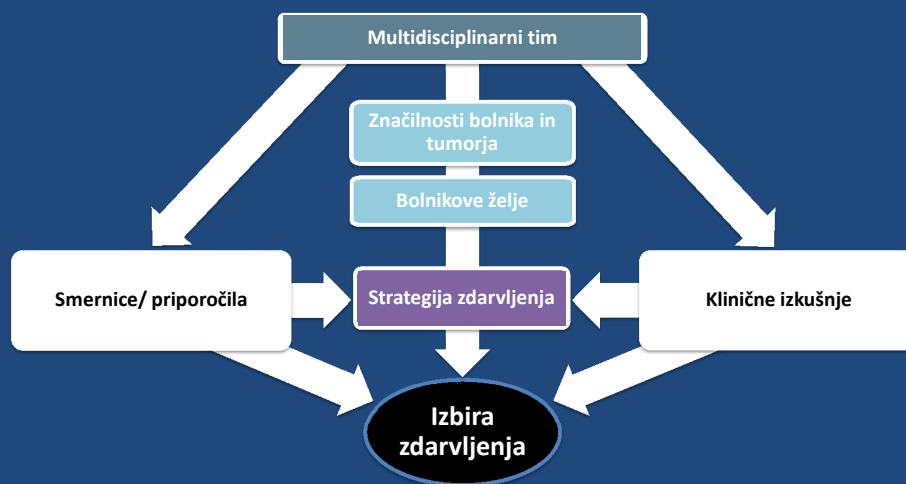
Cetuximab should not be used for the treatment of patients with mCRC whose tumors have RAS mutations or for whom RAS tumor status is unknown¹

1. Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 2011;29:2011–2019
2. Heinemann V, et al. Lancet Oncol 2014;15:1065–1075
3. Erbitux SmPC June/2014

Treatment of metastatic disease EMSO mCRC treatment algorithm



Odločitev o zdravljenju:



Adapted from Bolton JE. J Manipulative Physiol Ther 2001;24:362-366
 Straus SE & Sackett DL. Ann Oncol 1999;10:29-32
 Straus SE & Sackett DL. BMJ 1998;317:339-342

Bolnica z metastatskim BRAF mutiranim karcinomom cekuma

Prikaz primera

Nina Fokter Dovnik
Janja Ocvirk

Prvi pregled: avgust 2017

Hashimoto tiroiditis
St. po holecistektomiji

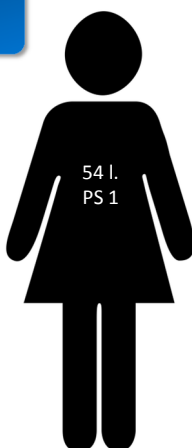
Inapetenca, hujšanje
Napetost pod DRL

CT:
Tumorska formacija cekuma
Številni zasevki v jetrih do 30 mm
Paket bezgavk 3x3x5 cm v
hepatoduodenalnem ligamentu

Histologija: Adenokarcinom

Stadij cT3 N2 M1 (stadij IV)

KRAS wt, NRAS wt, BRAF mut V600E



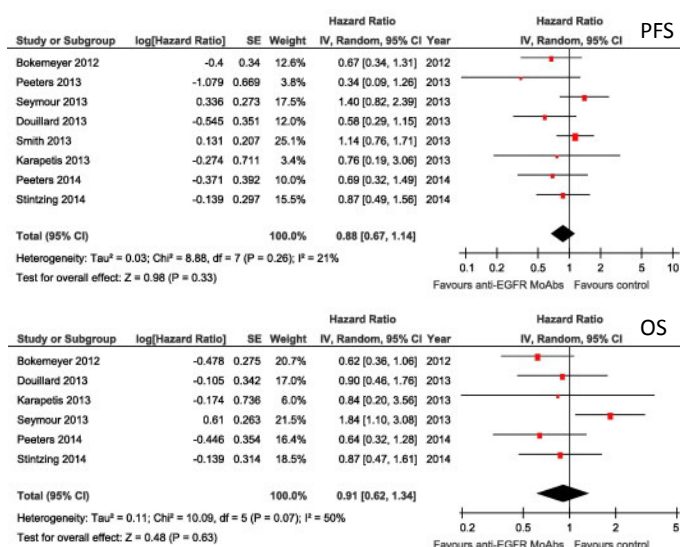
Primarno metastatski adenokarcinom
Inoperabilni zasevki
Desni kolon
BRAF mutacija

Kakšno zdravljenje bi uvedli v 1. liniji?

- A. Kapecitabin + bevacizumab
- B. KT dvojček + bevacizumab
- C. KT dvojček + EGFR inhibitor
- D. FOLFOXIRI
- E. FOLFOXIRI + bevacizumab

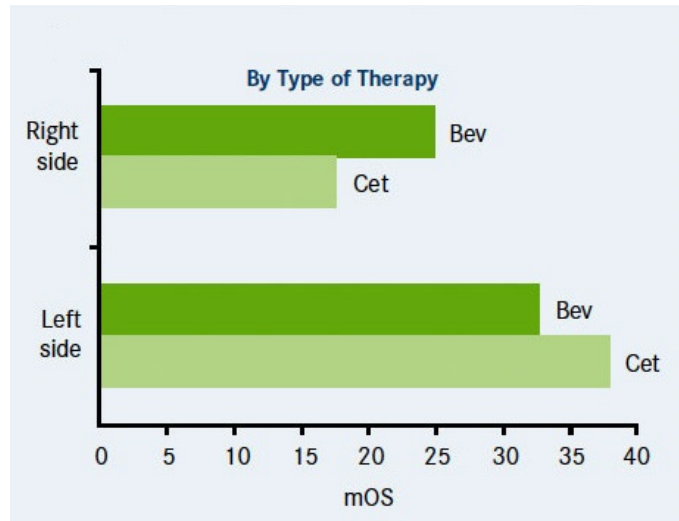
EGFR inhibitorji pri BRAF mutiranih tumorjih?

Meta analiza,
vse linije



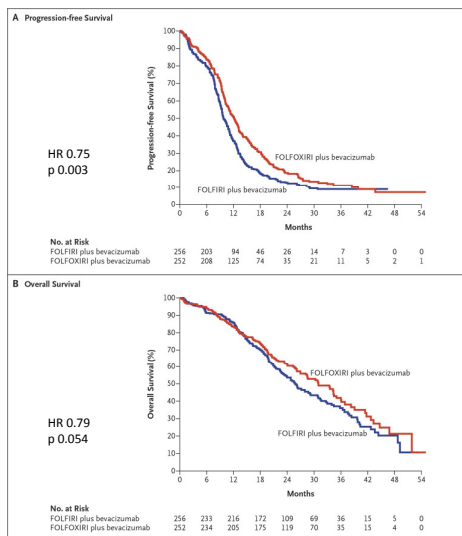
Pietrantonio F et al. Eur J Cancer 2015.

EGFR inhibitorji pri tumorjih desnega kolona?



CALGB/SWOG 80405. Vernook AP et al. ASCO 2016.

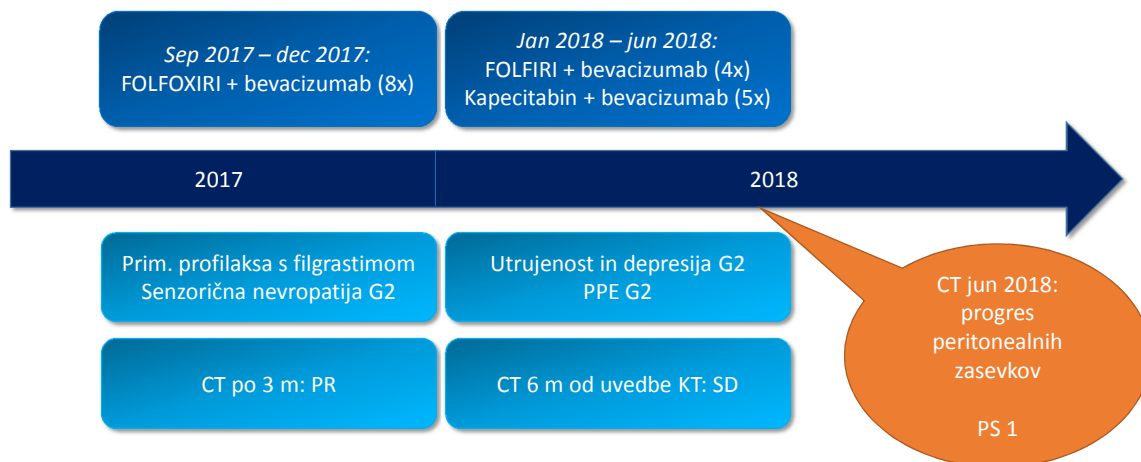
KT dvojček ali trojček?



Subgroup	No. of Patients	Hazard Ratio (95% CI)	PFS	P Value
ECOG performance status				
0	456		0.79	0.20
1 or 2	52		0.53	
Primary tumor site				0.29
Right colon	149		0.66	
Left colon or rectum	330		0.82	
Previous adjuvant therapy				0.04
No	444		0.70	
Yes	64		1.30	
Time to metastases				0.36
Synchronous	404		0.73	
Metachronous	104		0.92	
Liver-only disease				0.29
No	402		0.74	
Yes	105		0.95	
Surgery on primary tumor				1.00
No	166		0.77	
Yes	341		0.77	
Köhne index score				0.82
High	47		0.83	
Intermediate	224		0.72	
Low	213		0.81	
KRAS				0.97
Nonmutated	193		0.83	
Mutated	200		0.84	
BRAF				0.32
Nonmutated	365		0.82	
Mutated	28		0.55	

TRIBE Study. Loupakis F et al. N Engl J Med 2014.

1. red zdravljenja



Kakšno zdravljenje bi uvedli v 2. liniji?

- A. FOLFIRI + bevacizumab/aflibercept
- B. FOLFIRI + EGFR inhibitor
- C. EGFR inhibitor v monoterapiji
- D. Regorafenib
- E. TAS-102



2. red zdravljenja

Ne želi alopecije čez poletje
Ne želi terapije preko bučke

Jul 2018 →:
Regorafenib 120 mg/d 3+1

2017

2018

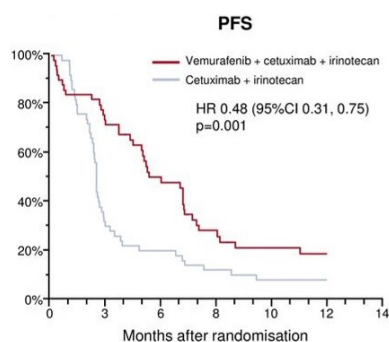
Hipertenzija G2
PPE G2
Povišanje TSH G1

CT po 3 m: SD

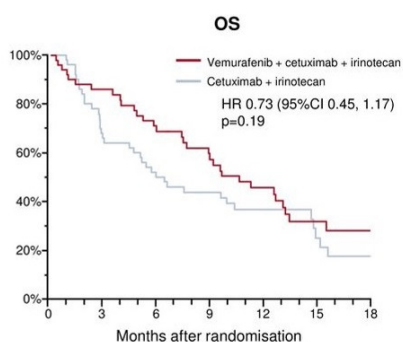
Kakšno zdravljenje bi uvedli ob progresu?

- A. FOLFIRI + bevacizumab/aflibercept
- B. FOLFIRI + EGFR inhibitor
- C. EGFR inhibitor v monoterapiji
- D. TAS-102
- E. Irinotekan + cetuksimab + vemurafenib

BRAF inhibitor?



	n	Events	Median, months (95%CI)
Vemurafenib + cetuximab + irinotecan	49	40	4.3 (3.6, 5.7)
Cetuximab + irinotecan	50	48	2.0 (1.8, 2.1)

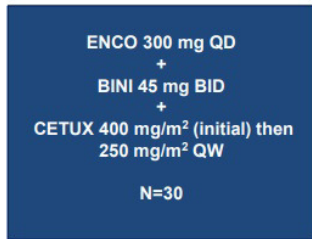


	n	Events	Median, months (95%CI)
Vemurafenib + cetuximab + irinotecan	49	32	9.6 (7.5, 13.1)
Cetuximab + irinotecan	50	38	5.9 (3.0, 9.9)

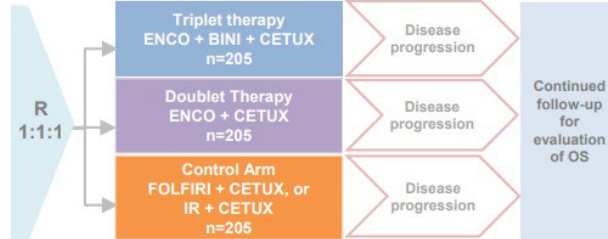
SWOG S1406. Kopetz S et al. ASCO 2017.

BEACON CRC Phase 3 Study Design¹

Safety Lead-in Completed

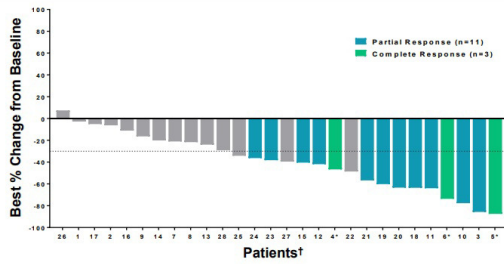


Phase 3 Currently Enrolling

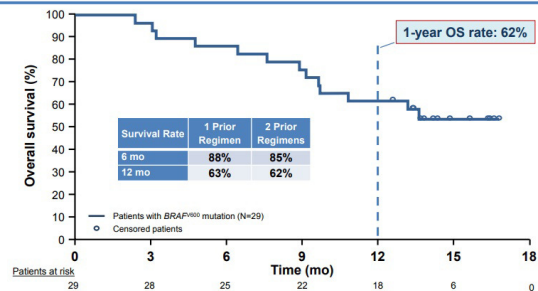


Van Cutsem E et al. ESMO GI 2018.

Best Percentage Change in Tumor Measurements from Baseline



Overall Survival



Van Cutsem E et al. ESMO GI 2018.

Se nadaljuje ...



WT METASTATSKI KARCINOM DČ

(PRIKAZ PRIMERA)

Marija Ignjatović, dr.med.
Prof. Dr. Janja Ocvirk, dr.med.

Marec 2009

48-letni ♂

Gastro-onkološki konzilij

- Po resekciji sigme
- HP: pT3 N2 Mx
- CT trebuha **po op.:** 8. jetrni segment → 2 metastazi (40mm, 28mm)

Dg.

Sigma, resekcija -

- Adenokarcinom, brez drugih oznak (BDO), zmerno diferenciran, sigmoidni kolon. Tumor je makroskopsko ulcerozno infiltrativnega tipa. Na mestu tumorja ni ostankov polipa. Tumor meri 3 cm v največjem premeru, največja debelina tumorja je 1 cm. Tumor vrašča v perikolično maščevje (pT3). Rob tumorja je infiltrativen. Ni limfocitne infiltracije. Prosta površina seroze je tumorsko infiltrirana. Prisotna je vaskularna invazija, prisotna je perinevralna invazija. V kirurških robovih ni tumorja. Tumor je oddaljen 5 cm od bližnjega intestinalnega roba in okoli 6 cm od radialnega resekcijskega roba. V sluznici zunaj karcinoma ni polipov. Sluznica zunaj tumorja je b.p.

Status bezgavk (izražen kot razmerje med številom metastatskih bezgavk in številom vseh pregledanih bezgavk): 7/15.
pT3vi N2 Mx.

- (Primarno) metastatski karcinom sigme z dvema metastazami v jetrih

Molekularna diagnostika

- Kras WT
- Nras WT
- Braf WT

1.red: FOLFOX + CETUXIMAB

(CECOG/CORE2 klinična raziskava)

Pred op.

- 2.5 ciklusa (5 aplikacij)
- Kontrolni CT: **delni odgovor** (40 mm->13mm; 28mm->20mm)

Op.

- Junij 2009
- R0 resekcija jetrnih zasevkov

Po op.

- 3.5 ciklusa (7 aplikacij)

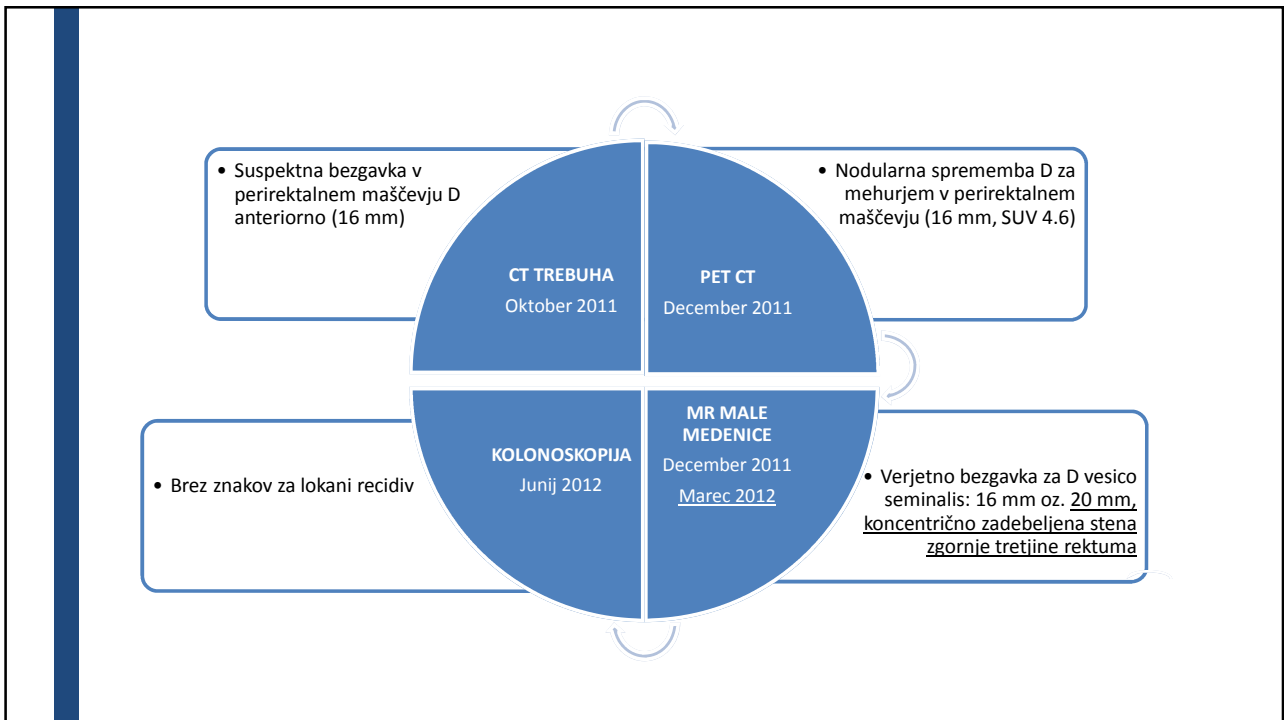
Stranski učinki

- Driska G1
- Akneiformni izpuščaji G1-2

REDNO SLEDENJE

(izmenično kirurg/onkolog)

NOVEMBER 2009 – JUNIJ 2012



Gastro onkološki konzilij

- Kirurg: sprememba je operabilna!

Op.

- Resekcija rektuma in D semenske vezikule
- HP

Pooperativna RKT

• RT (28 x 1.8 Gy) + Kapecitabin v radiosenzibilizacijski dozi (850 mg/m²)

- Recidiv?, zasevek? zmerno diferenciranega adenokarcinoma, ki vrašča v perirektalno maščevje ter v muskularis proprijo črevesa, brez vraščanja v submukozo. Tumor vrašča tudi v semensko vezikulo. Prisotna je masivna perinevralna invazija. Ni jasne vaskularne invazije. Tumor je 1 mm oddaljen od radialnega resekcijskega roba. Tumor meri 2.7 x 2.5 cm.

REDNO SLEDENJE

september 2012 – maj 2016

APRIL 2013

- Bolnik ni prišel na redno kontrolo ...
- Huje poškodovan v gozdu pri sečnji dreves?
- Politravma:
 - *Zlom 7 reber + hematotoraks*
 - *Ruptura jeter*
 - *Laceracija vranice*
 - *Kontuzija pankreasa*
- Pseudomonas sepsa
- Po 3 mesecih odpuščen v domačo oskrbo

MAJ 2016

- Bolečine v lumbalnem delu hrbtenice
- Nakazan porast tumorskega markerja CA19-9 (43)
- PET CT – progres bolezni

2.red: XELIRI + BEVACIZUMAB

Po 1.ciklus

- Hepatopatija
- Kapecitabin → 5-FU
- Irinotekan → Oxaliplatin

BIL ($\mu\text{mol/L}$)	AST ($\mu\text{kat/l}$)	ALT ($\mu\text{kat/l}$)	AF ($\mu\text{kat/l}$)	GGT ($\mu\text{kat/l}$)
4	0.97	1.79	1.96	1.59
52	3.3	7.7	10	22

FOLFOX + BEVACIZUMAB

6X, julij-december 2016

- Kontrolni CT po 5A. ciklusu (oktober 2016): delni odgovor
- SU: driska G1, nevtropenija G3

VZDRŽEVALNI BEVACIZUMAB

- Kontrolni CT (april 2017): stagnacija
- Kontrolni CT (september 2017)

Novo nastal plevralni izliv levo - etiologija?

Novo nastalo hipodenzno področje med VCI in desno hemidiafragmo. strukturne spremembe v okolici velike krivine želodca in vranice - sklopu karcinoze?

Strukturne spremembe sprednje pararenalne fascije, radiksa mezenterija in področju malega omentuma - brez bistvene dinamike (sklopu karcinoze?, postobsevalne spremembe?), v ostalem stagnacija.

3.red: FOLFIRI + CETUXIMAB

Oktober 2017 – Oktober 2018

- 12 ciklusov (24. aplikacij)

SU

- Slabost
- Driska G2, včasih tudi G3
- Kožna toksičnost G2, G3

KONTROLNI CT

- Februar 2018: stagancija
- Junij 2018: stagancija
- Oktober 2018: progres bolezni

4. red: REGORAFENIB

- PS po WHO 1
- Regorafenib (75%): 120 mg na 24 ur, 3 T
- 4 tedne po uvedbi:
 - *Utrujenost*
 - *AH G2*
 - *HFS G1*
- Naslednja kontrola: 10.12.2018

- **Marec 2009: 47-letni ♂ → Dg. mKRK**
- Po op. primarnega tumorja
- Po perioperativni ST in R0 resekciji jetrnih zasevkov
- Po operaciji recidiva/zasevka v mali medenici in pooperativnem zdravljenju zaradi R1 resekcije
- Preživel hudo politravmo
- Po 3 redih ST
- Pred kratkim je začel s ST 4. reda
- Ima še možnosti zdravljenja (TAS 102, reindukcija)

BOLNIK JE ŽIV ŽE SLABIH 10 LET OD POSTAVITVE
Dg. METASTATSKEGA KARCINOMA DEBELGA ČREVEESA

HVALA ZA POZORNOST!



Signalne poti pri HR pozitivnemu HER2 negativnemu raku dojke

Jelena Azarija

dr. Simona Borštnar, doc.dr. Erika Matos

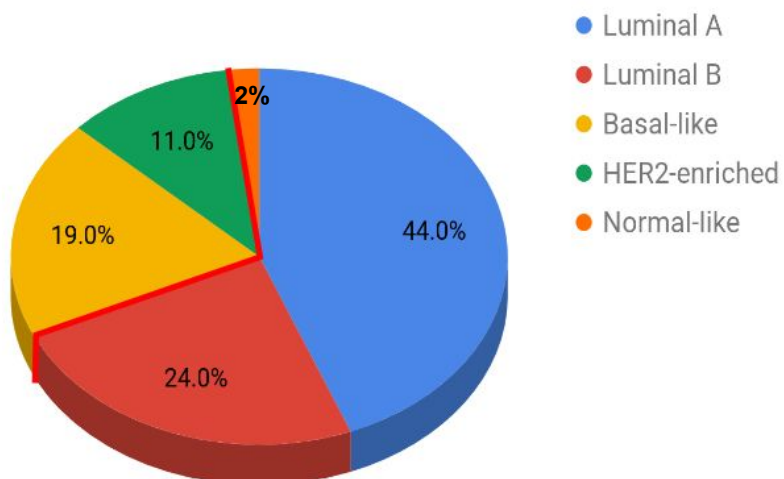
14. Dan internistične onkologije
Ljubljana, 30.11.2018

Rak dojke

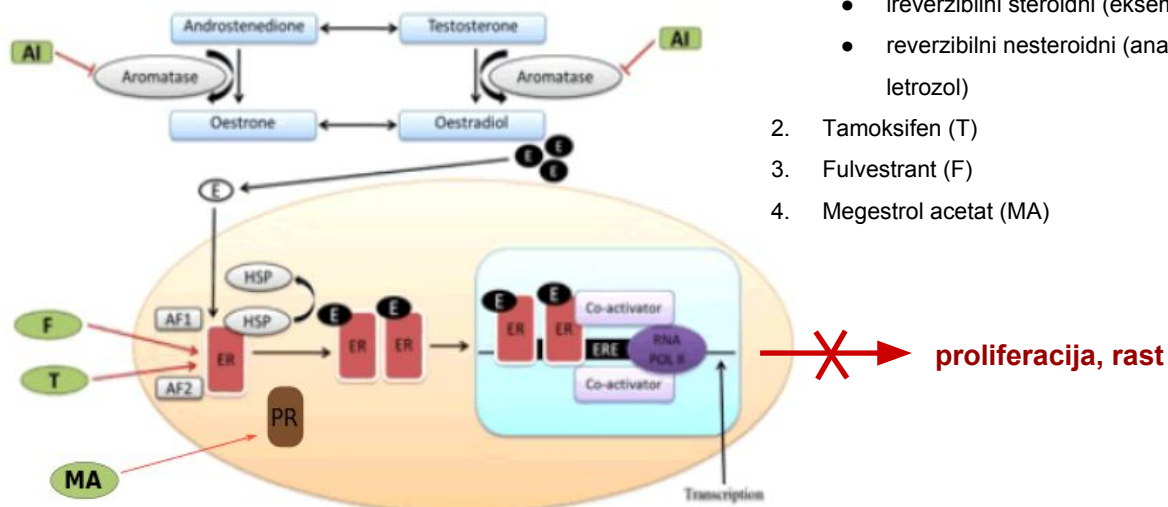
Incidenca: cca. 1300/leto

Prevalenca: cca. 15.000

60-70 % HR pozitivnih



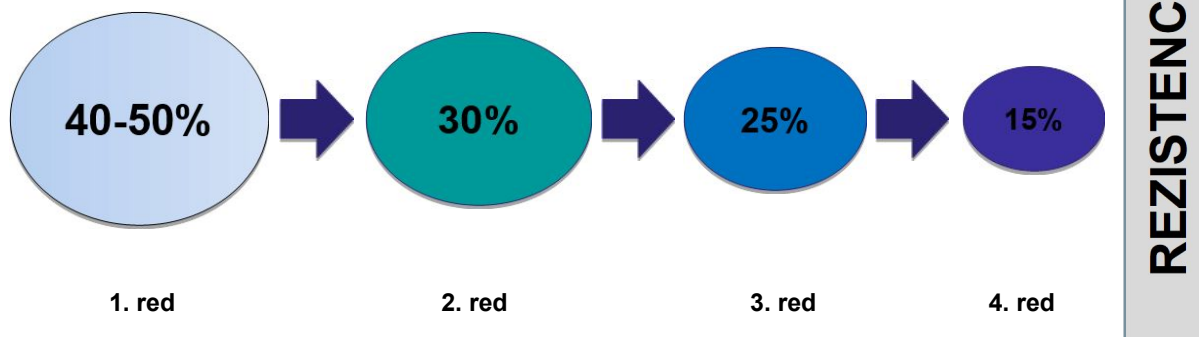
Hormonsko zdravljenje



1. Aromatazni inhibitorji (AI)
 - ireverzibilni steroidni (eksemestan)
 - reverzibilni nesteroidni (anastrozol, letrozol)
2. Tamoksifen (T)
3. Fulvestrant (F)
4. Megestrol acetat (MA)

Prirejeno po: Janyal S et al, J Integr Oncol, 2017, 6:1.

Odgovor na hormonsko terapijo (HT)



Sčasoma se rak več ne odziva na HT in se razvije rezistenca.

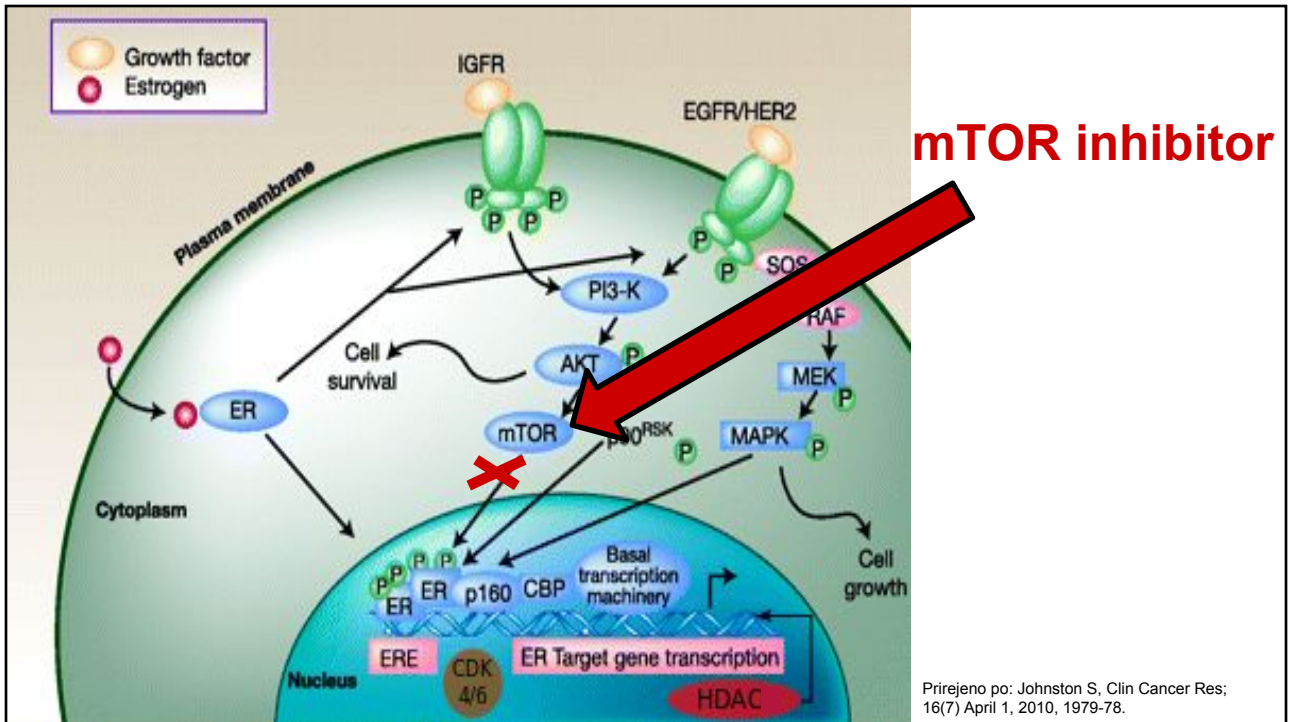
Rezistenca

PRIMARNA (20-30 %): relaps znotraj 2 let hormonske terapije (HT) / progres med prvimi 6 meseci prvega reda HT

SEKUNDARNA: relaps po > 2 letih dopolnilne HT / ponovitev znotraj 1 leta po zaključku HT / progres \geq 6 mesecev prvega reda HT

Mehanizmi rezistence na HT

1. mutacije estrogenskih receptorjev (ER) (20-50 %)
2. aktivacija alternativnih signalnih poti (MAPK, PI3K-AKT-mTOR,...) (30-40 %)
 - amplifikacija receptorjev ali ligandov fibroblastnih / inzulinu podobnih / žilnih endotelijskih rastnih faktorjev
 - amplifikacija / somatske mutacije HER2 gena
3. konstitutivna aktivacija od ciklinov odvisnih kinaz (CDK) 4 in 6
4. epigenetske spremembe
 - hipermetilacija CpG področij
 - aktivnost histonske deacetilaze v področju ESR1 promotorja
 - spremenjena mikroRNA ekspresija



mTOR inhibitorji - raziskave pri HR+, HER2- ABC

Ime študije	Primerjalni roki	Opis raziskave	Rezultati
HORIZON	temsirolimus + letrozol / placebo + letrozol	faza III, ABC, 1. linija (N = 11.112)	PFS: 8.9 m / 9.0 m ($p = 0.25$)
BOLERO-2	everolimus + eksemestan / placebo + eksemestan	faza III, ABC, relaps / progres na NSAI (N = 724)	centralni PFS: 10.6 m / 4.1 m ($p < 0.0001$) lokalni PFS: 6.9 m / 2.8 m ($p < 0.0001$) OS: 31.0 m / 26.6 m ($p = 0.14$)
BOLERO-4	everolimus + letrozol / everolimus + eksemestan	faza II, ABC, 1. in 2. linija (1L: N = 202, 2.L: N = 50)	mPFS za E+L: 22 m mPFS za E+E: 3.7 m
BOLERO-6	everolimus + eksemestan / everolimus / kapecitabin	faza II, ABC, relaps / progres na NSAI (N = 309)	HR za PFS: E+E/ E 0.74 (HR za PFS: E+E/ K 1.26 Sopojavi gr. 3/4 : K (74%), E+E (70%), E (36%)
TAMRAD	everolimus + tamoksifen / placebo + tamoksifen	faza II, ABC, relaps / progres na AI (N = 111)	CBR: 61 % / 42 % ($p = 0.045$) TTP: 8.6 m / 4.5 m ($p = 0.002$)

ABC napredovali rak dojke; NSAI nesteroidni aromatazni inhibitorji; CBR: stopnja klinične koristi; TTP: čas do progressa, PFS: preživetje brez progressa, OS: celokupno preživetje

BOLERO-2 - zasnova raziskave

- metastatski rak dojk
- ER+, HER2 -
- pomenopavzne bolnice
- progres po predhodni terapiji z letrozolom / anastrozolom

N = 724

R
2:1

everolimus 10 mg/dan
+
eksemestan 25 mg/dan
n = 485

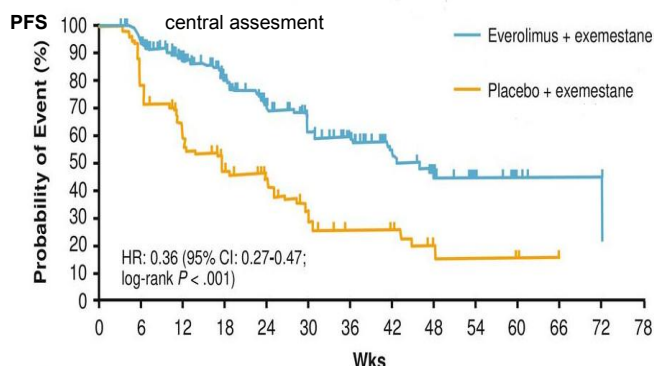
placebo
+
eksemestan 25 mg/dan
n = 239

Primarni cilj: PFS

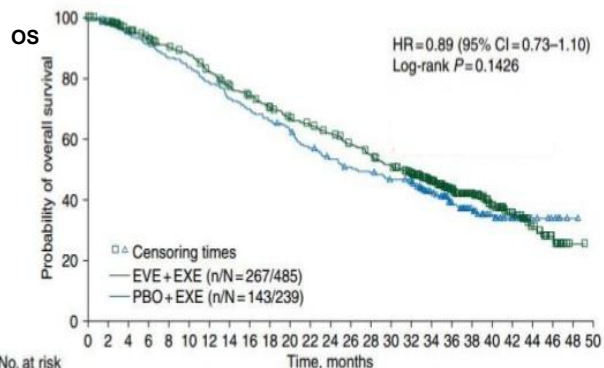
Sekundarni cilji: OS, ORR, QoL, CBR, PK,...

PFS: preživetje brez progressa, OS: celokupno preživetje, ORR: delež odgovorov, QoL: kvaliteta življenja, CBR: stopnja klinične dobrobiti, PK: farmakokinetika

BOLERO-2 - rezultati



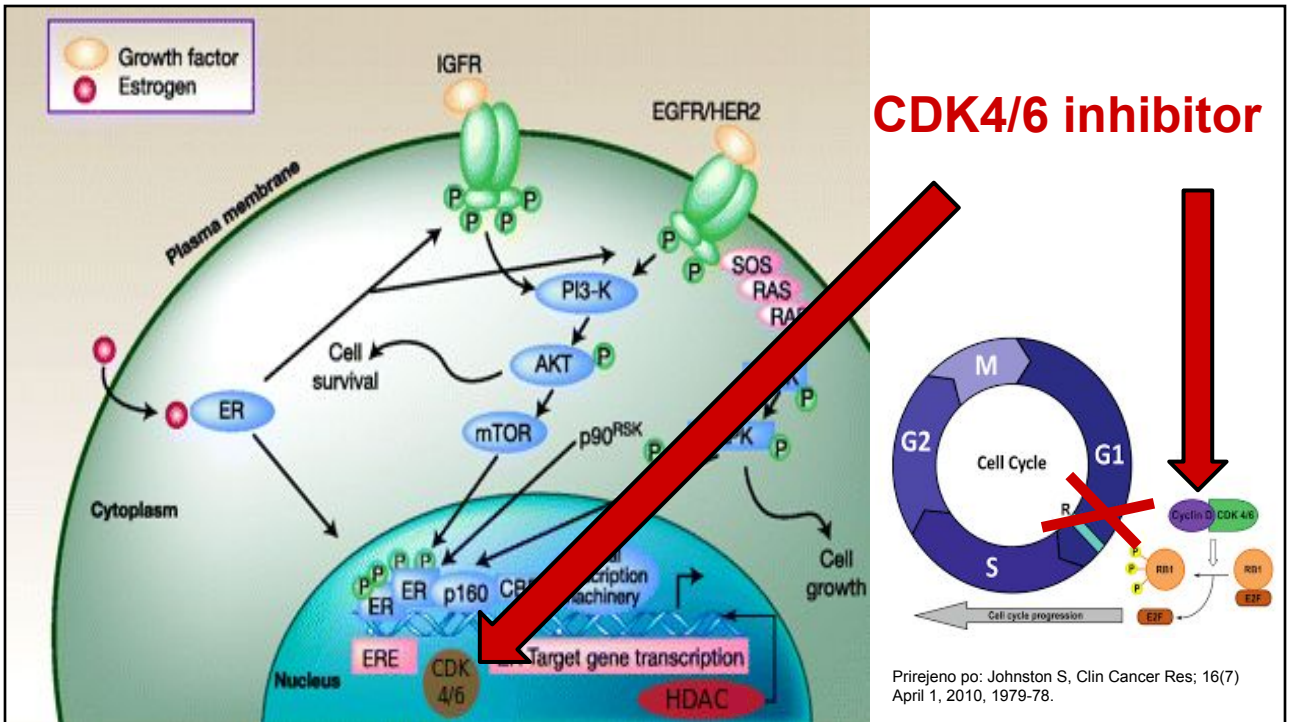
mPFS: **everolimus + e.** 10.6 m / placebo + e. 4.1 m; HR 0.36



mOS: **everolimus + e.** 31 m / placebo + e. 26.6 m; HR 0.89 (p 0.1)

Baselga J, et al. N Engl J Med 2012; 366:520-529.

Piccart M, et al. Ann Oncol. 2014 Dec;25(12):2357-62.



CDK4/6 inhibitorji - raziskave pri HR+, HER2- ABC

	Study	Phase	Arms	Description	Median PFS Hazard Ratio (95% CI)	ORR	Median OS Hazard Ratio (95% CI)
First-line	PALOMA-1/ TRIO-18	II	2	Palbociclib/letrozole vs letrozole	20.2 vs 10.2 mo 0.488 (0.319–0.748)	55.0% vs 39.0%	37.5 vs 34.5 mo 0.897 (0.623–1.294)
	PALOMA-2	III	2	Palbociclib/letrozole vs placebo/letrozole	24.8 vs 14.5 mo 0.58 (0.46–0.72)	55.3% vs 44.4%	Pending
	MONALEESA-2	III	2	Ribociclib/letrozole vs placebo/letrozole	25.3 vs 16.0 mo 0.568 (0.457–0.704)	52.7% vs 37.1%	Pending
	MONALEESA-7	III	2	Ribociclib/OFS/AI or tamoxifen vs placebo/OFS/AI or tamoxifen	23.8 vs 13.0 mo 0.553 (0.441–0.694)	51.0% vs 36.0%	Pending
	MONARCH-3	III	2	Abemaciclib/AI vs placebo/AI	NR vs 14.7 mo 0.543 (0.409–0.723)	59.0% vs 44.0%	Pending
Second-line	PALOMA-3	III	2	Palbociclib/fulvestrant vs placebo/fulvestrant	9.5 vs 4.6 mo 0.46 (0.36–0.59)	24.6% vs 15.0%	34.9 m vs. 28 m 0.84
	MONARCH-2	III	2	Abemaciclib/fulvestrant vs placebo/fulvestrant	16.4 vs 9.3 mo 0.553 (0.449–0.681)	48.1% vs 21.3%	Pending
Later-line	MONARCH-1	II	1	Abemaciclib	6.0 mo	19.7%	17.7 mo

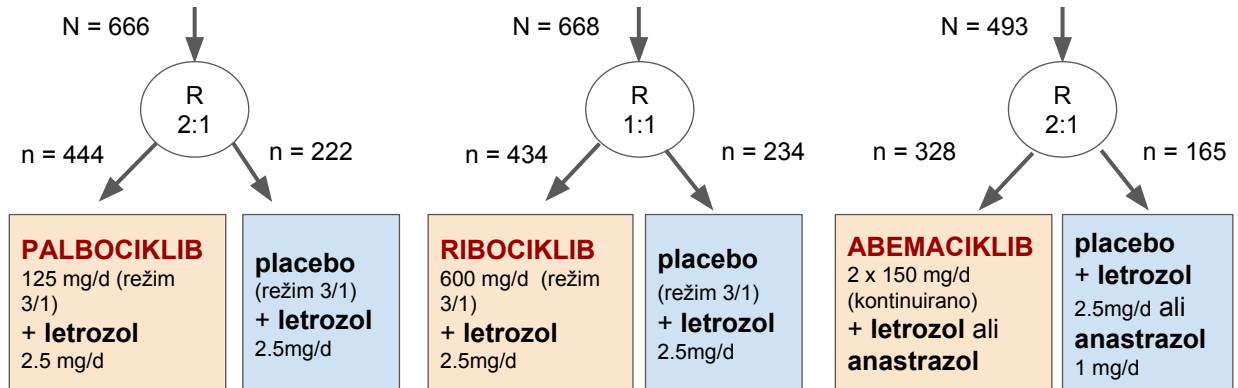
Shah M et al, Oncology; 32(5) May 15, 2018; 216-22.

PALOMA-2

MONALEESA-2

MONARCH-3

ER+/HER2- razsejani RD, pomenopavni status, PS 0-2, brez predhodnega zdravljenja za razsejano bolezen, brez rezistence na AI



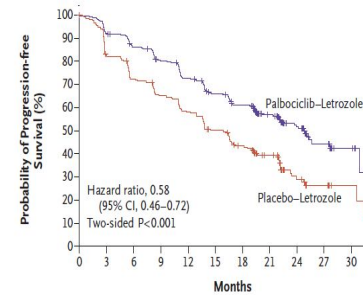
Primarni cilj: PFS

Sekundarni cilji: OS, ORR, QoL, ...

PALOMA 2

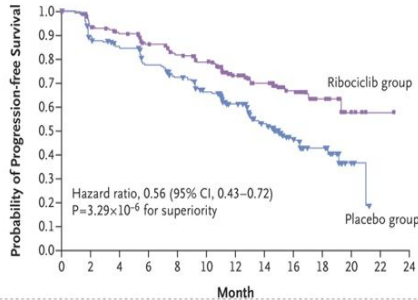
MONALEESA 2

MONARCH 3



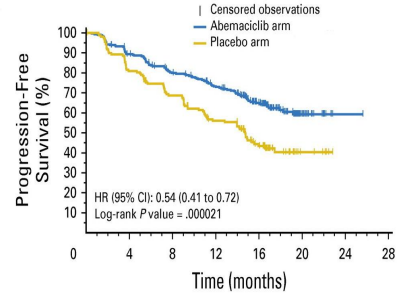
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Palbociclib-Letrozole	444	395	360	328	295	263	238	154	69	29	10
Placebo-Letrozole	222	171	148	131	116	98	81	54	22	12	4

mPFS: **palbociklib** 27.6 m / placebo 14.5 m; HR 0.56



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Ribociclib	334	294	277	257	240	226	164	119	68	20	6	1	0
Placebo	334	279	264	237	217	192	143	88	44	23	5	0	0

mPFS: **ribociklib** 25.3 m / placebo 16 m; HR 0.56

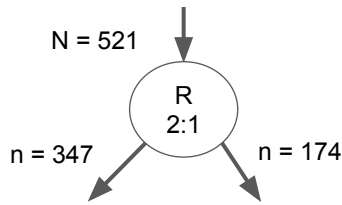


No. at risk:	0	4	8	12	16	20	24	28
Abemaciclib arm	328	271	234	205	125	25	1	0
Placebo arm	165	127	105	82	45	7	0	0

mPFS: **abemaciclib** 28.1 m / placebo 14.7 mesecev; HR 0.54

PALOMA-3

- ▶razsejani, HR+/HER2- RD
- ▶pomenopavzne
- ▶progres ob/po HT z AI; ≤ 1 red KT

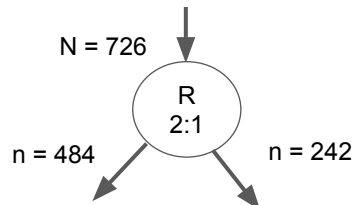


PALBOCIKLIB
125 mg/d (režim 3/1)
+ fulvestrant
500 mg/4 t.i.m.

placebo
(režim 3/1)
+ fulvestrant
500 mg/4 t.i.m.

MONALEESA-3

- ▶razsejani, HR+/HER2- RD
- ▶pomenopavzne
- ▶≤ 1 HT z AI; brez KT za meta. RD

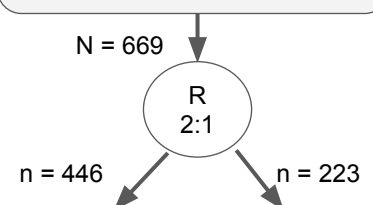


RIBOCIKLIB
600 mg/d (režim 3/1)
+ fulvestrant
500 mg/4 t.i.m.

placebo
(režim 3/1)
+ fulvestrant
500 mg/4 t.i.m.

MONARCH-2

- ▶razsejani, HR+/HER2- RD
- ▶pre- ali pomenopavzne
- ▶progres po 1 HT (neo/adj, 1.L za meta RD); brez KT za meta. RD



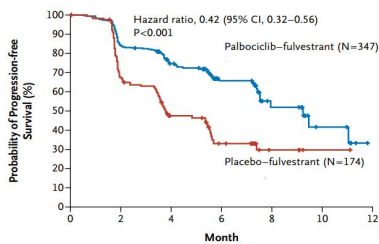
ABEMACIKLIB
2 x 150 mg/d (kontinuirano)
+ fulvestrant
500 mg/4 t.i.m.

placebo
(kontinuirano)
+ fulvestrant
500 mg/4 t.i.m.

Primarni cilj: PFS

Sekundarni cilji: OS, ORR, QoL, ...

PALOMA-3

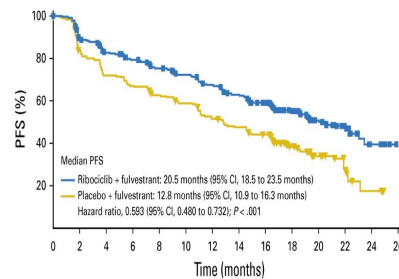


No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12
Palbociclib + fulvestrant	347	279	132	59	16	6	
Placebo + fulvestrant	174	109	42	16	6	1	

mPFS: **palbociklib** 11.2 m / placebo 4.6 m; HR 0.5

mOS: **palbociklib** 34.9 m / placebo 28 m; HR 0.81 (p 0.04)

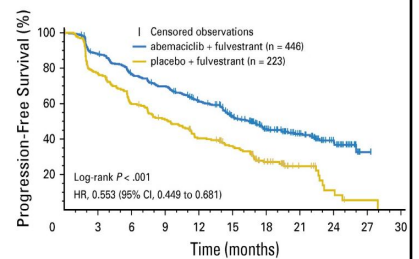
MONALEESA-3



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
Ribociclib + fulvestrant	484	403	385	347	324	305	282	259	235	155	78	52	13	0
Placebo + fulvestrant	242	195	168	156	144	134	116	106	95	53	27	14	4	0

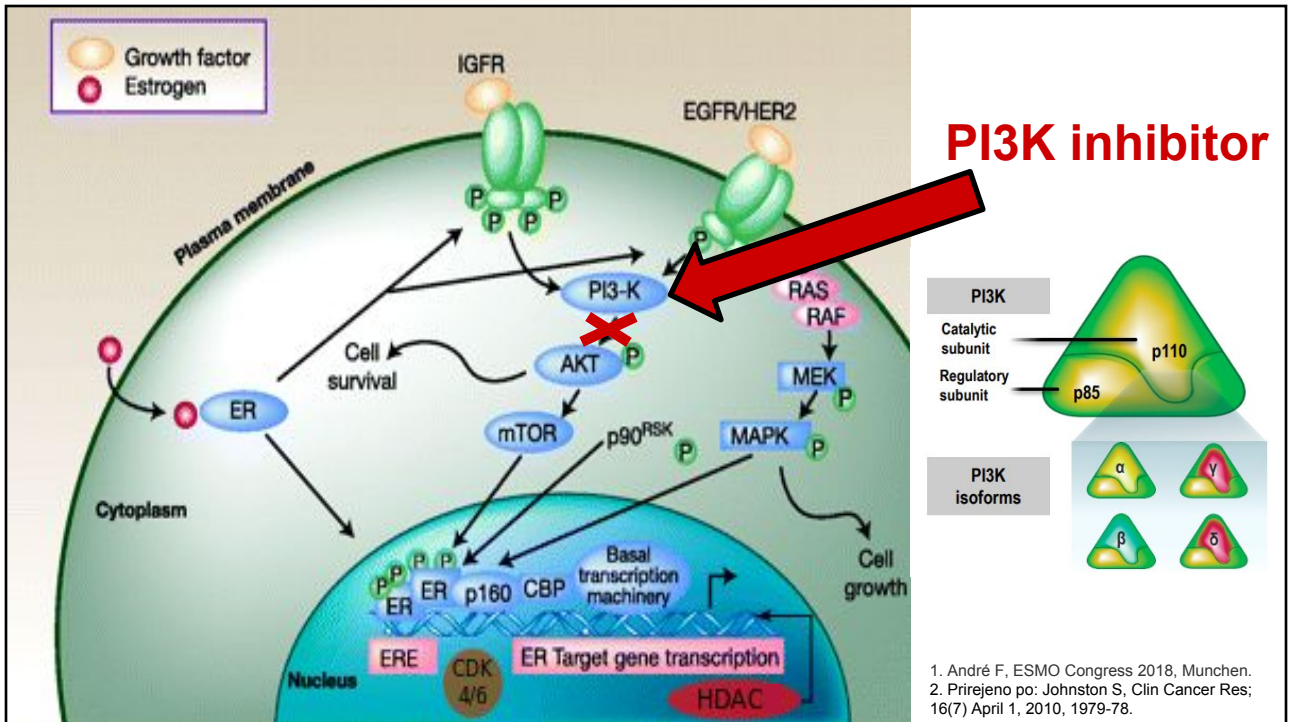
mPFS: **ribociklib** 20.5 m / placebo 12.8 m; HR 0.59

MONARCH-2



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
abemaciclib + fulvestrant	446	367	314	281	234	171	101	65	32	2	0
placebo + fulvestrant	223	165	123	103	80	61	32	13	4	1	0

mPFS: **abemaciclib** 16.4 m / placebo 9.3 m; HR 0.55



PI3K inhibitorji - raziskave pri HR+, HER2- ABC

Ime študije	Primerjalni roki	Opis študije	Rezultati
BYLieve	alpelisib* + fulvestrant / alpelisib* + letrozol (* p110 α)	faza II, HR+, HER2- ABC, PIK3CA mut; progres na/ po th s CDK4/6	% pac., ki so še živi in brez progressa po 6 m: <i>še poteka</i>
SOLAR-1	alpelisib* + fulvestrant / placebo + fulvestrant (* p110 α)	faza III, HR+, HER2- ABC; progres na/ po th z AI (N = 572)	PFS PIK3CA mut.: 11 m / 5.7 m (HR 0.65, p < 0.00065) PFS PIK3CA nemut.: 7.4 m / 5.6 m (HR 0.85, p < 0.00065)
SANDPIPER	taselisib* + fulvestrant / placebo + fulvestrant (* p110 α , γ , δ)	faza III, HR+, HER2- ABC, PIK3CA mut; progres na/ po th z AI (N = 516)	PFS: 7.4 m / 5.4 m (HR 0.7, p = 0.037) Gr. 3/4: 49.5% / 16.4 % <u>Prekinitiv terapije: 17 % / 2%</u>
BELLE-2	buparlisib* + fulvestrant / placebo + fulvestrant (* pan-PI3K)	faza III, HR+, HER2- ABC; progres na/ po th z AI (N = 1147)	PFS 6.9 m / 5m (HR 0.78, p < 0.001) PFS PIK3CAmut.: 7 m / 3.2m (HR 0.56, p < 0.001)
BELLE-3	buparlisib* + fulvestrant / placebo + fulvestrant (* pan-PI3K)	faza III, HR+, HER2- ABC; progres na/ po th z mTOR inhib. (N = 432)	PFS 3.9 m / 1.8 m (HR 0.67, p = 0.0003)
FERGI	piktilisib* + fulvestrant / placebo + fulvestrant (* pan-PI3K)	faza II, HR+, HER2- ABC; progres na/ po th z AI. (N = 168)	PFS: ni statistično pomembne razlike (omejen odmerek P zaradi toksičnosti?)
PEGGY	piktilisib* + paklitaksel / placebo + paklitaksel (* pan-PI3K)	faza II, HR+, HER2- ABC; progres na/ po th z AI. (N = 183)	PFS 8.2 m / 7.8 m (HR 0.95, p = 0.88)

SOLAR-1 - zasnova raziskave

- metastatski rak dojke
 - ER+, HER2 -
 - pomenopavzne ženske / moški
 - progres na / po AI
 - znan PIK3CA status
 - ECOG ≤ 1
 - merljive lezije / ≥ 1 litična kostna lezija
- N = 572

PIK3CA mutirani
n = 341

R
1: 1

ALPELISIB
2 x 300 mg/dan
+
Fulvestrant
500 mg/4 t.i.m.

N = 169

placebo
+
Fulvestrant
500 mg/4 t.i.m.

N = 172

PIK3CA nemut.
n = 231

R
1: 1

ALPELISIB
2 x 300 mg/dan
+
Fulvestrant
500 mg/4 t.i.m.

N = 115

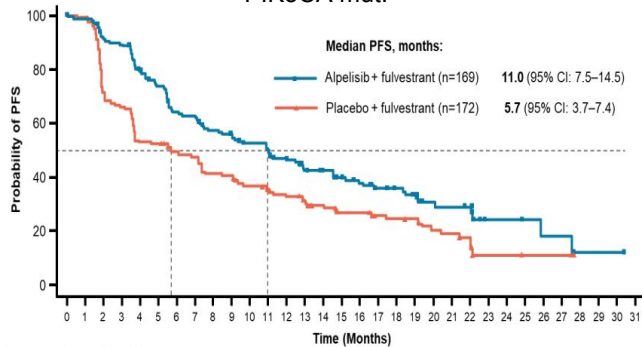
placebo
+
Fulvestrant
500 mg/4 t.i.m.

N = 116

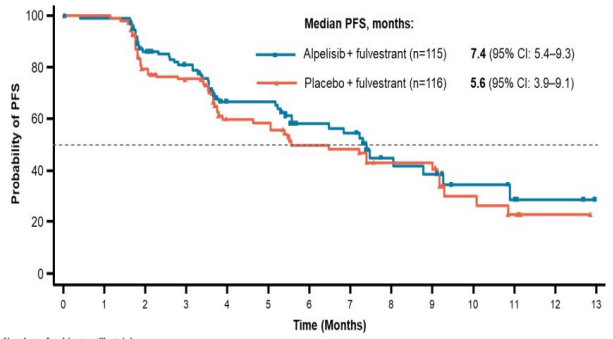
Primarni cilj: PFS pri PIK3CA mut.
Sekundarni cilji: PFS pri PIK3CA nemut., OS, ORR, varnost

SOLAR-1 - rezultati

PIK3CA mut.



PIK3CA nemut.



Number of subjects still at risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Alpelisib + Fulv	169	158	145	141	123	113	97	95	85	82	75	71	62	54	50	43	39	32	30	27	17	16	14	5	5	4	3	3	1	1	1	0
Placebo + Fulv	172	167	120	111	89	68	60	77	67	66	58	54	48	41	37	29	29	21	20	19	14	13	9	3	3	2	2	0	0	0	0	0

Number of subjects still at risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Alpelisib + Fulv	115	110	86	76	48	48	31	29	14	12	7	5	3	0
Placebo + Fulv	116	110	79	72	43	42	31	30	20	20	8	5	1	0

mPFS: **alpelisib** + fulvestrant 11 m / placebo + f. 5.7 m; HR 0.65

mPFS: **alpelisib** + fulvestrant 7.4 m / placebo + f. 5.6 m; HR 0.85

André F, ESMO Congress 2018, Munchen.

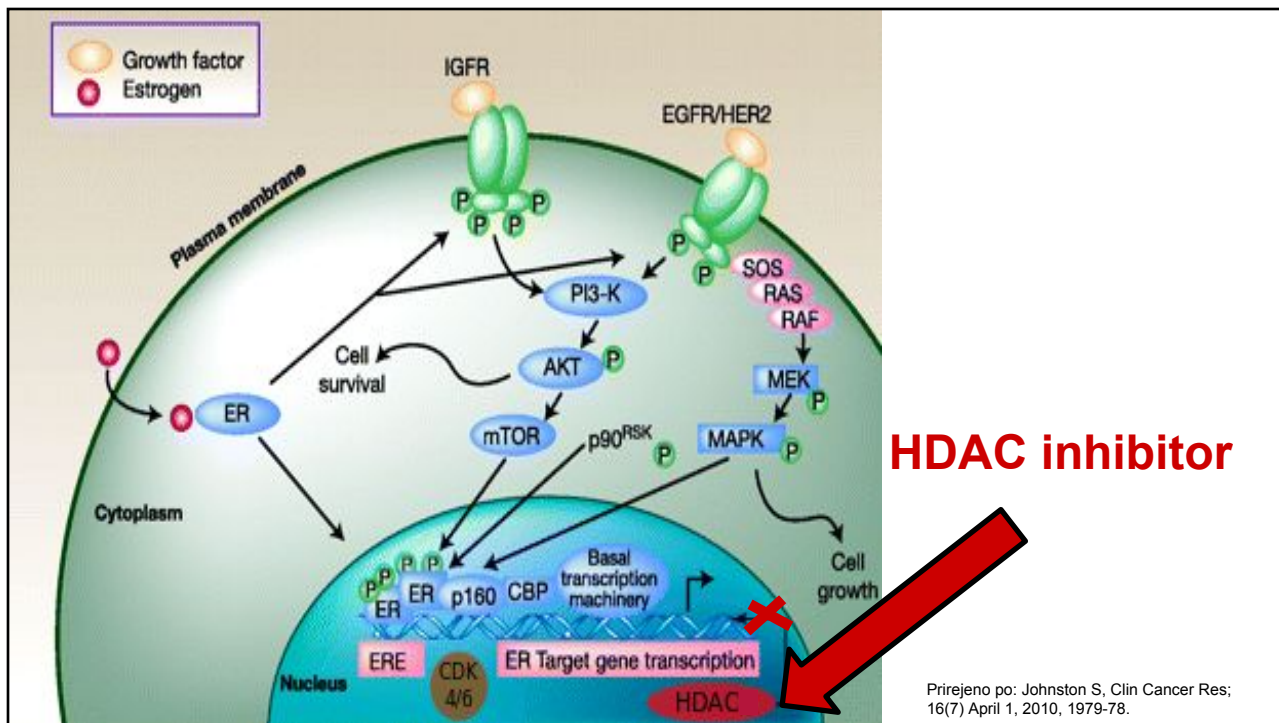
SOLAR-1 - rezultati

prekinitev terapije: 6.3 %

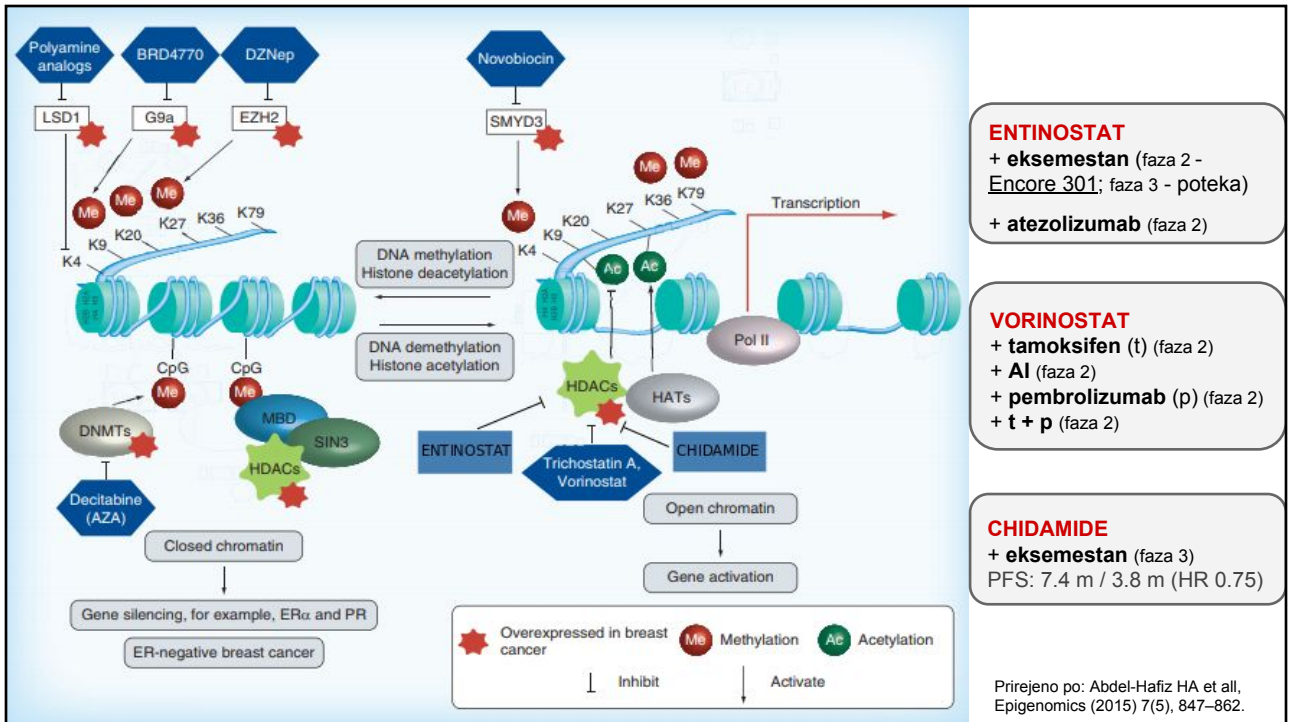
AEs ≥20% in either arm, %	Alpelisib + fulvestrant N=284			Placebo + fulvestrant N=287		
	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4
Any adverse event	282 (99.3)	183 (64.4)	33 (11.6)	264 (92.0)	87 (30.3)	15 (5.2)
Hyperglycemia	181 (63.7)	93 (32.7)	11 (3.9)	28 (9.8)	1 (0.3)	1 (0.3)
Diarrhea	164 (57.7)	19 (6.7)	0	45 (15.7)	1 (0.3)	0
Nausea	127 (44.7)	7 (2.5)	0	64 (22.3)	1 (0.3)	0
Decreased appetite	101 (35.6)	2 (0.7)	0	30 (10.5)	1 (0.3)	0
Rash*	101 (35.6)	28 (9.9)	0	17 (5.9)	1 (0.3)	0
Vomiting	77 (27.1)	2 (0.7)	0	28 (9.8)	1 (0.3)	0
Decreased weight	76 (26.8)	11 (3.9)	0	6 (2.1)	0	0
Stomatitis	70 (24.6)	7 (2.5)	0	18 (6.3)	0	0
Fatigue	69 (24.3)	10 (3.5)	0	49 (17.1)	3 (1.0)	0
Asthenia	58 (20.4)	5 (1.8)	0	37 (12.9)	0	0

prekinitev terapije: 3.2 %

André F, ESMO Congress 2018, Munchen.



Prirjeno po: Johnston S, Clin Cancer Res; 16(7) April 1, 2010, 1979-78.



Zaključki

- hormonsko odvisen rak dojke je najpogostejši podtip raka dojke
- zaporedje hormonskih terapij omogoča kakovostno večletno preživetje večini bolnic, vendar se sčasoma razvije rezistenca na HT
- poznavanje mehanizmov rezistence je ključnega pomena za razvoj učinkovite terapije za premagovanje le-te
- najpogostejši znani vzrok rezistence je mutacija v PI3K-AKT-mTOR signalni poti
- trenutno na voljo: mTOR inhibitor (**everolimus**), CDK4/6 inhibitorji (**palbociklib**, **ribociklib** (**abemaciclib**))
- zdravila prihodnosti: PI3K inhibitorji (alpelisib!), HDAC6 inhibitorji,...

Hvala za pozornost!





ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



SPLOŠNA
BOLNIŠNICA
IZOLA
OSPEDALE
GENERALE
ISOLA

DIO 2018

Primarno razsejan hormonsko odvisen rak dojke in visceralna kriza

Anja Kovač, dr. med.

Ga. RB, 51 let

PRVI PREGLED (marec 2017)

- 2 meseca trajajoč suh kašelj, občasna huda bolečina po desni strani prsnega koša plevritičnega značaja, bolečine v zgornjem delu trebuha
- ▶ Družinska anamneza negativna na maligne bolezni
- ▶ Brez pridruženih bolezni in redne terapije
- ▶ Redne menstruacije, en porod, en spontan splav
- ▶ Klinični status: PS po WHO 2-3, ikterična, tipna rezistenca v levi dojki (5 cm), jetrni rob sega v desni spodnji kvadrant trebuha
- ▶ CT (prsni koš, trebuh): številne slabo omejene jetrne lezije, tumor v levi dojki (35 mm), tumor v levem jajčniku (izgleda zrelega teratoma)

DIO 2018

Ga. RB, 51 let

- ▶ Debeloigelna biopsija tumorja v levi dojki: invazivni duktalni karcinom, gradus 2, ER 100 %, PR 70 %, MIB-1 5 %, Her-2 status negativen
- ▶ Laboratorij ob sprejemu:
 - ▶ AST 3,06 ukat/l (> 5 x ZMN),
 - ▶ ALT 1,24 ukat/l (> 2 x ZMN),
 - ▶ AF 11,03 ukat/l (> 6 x ZMN),
 - ▶ yGT 30,79 ukat/l (> 48 x ZMN),
 - ▶ celokupni bilirubin 75 umol/l (> 5 x ZMN),
 - ▶ Ca 15-3 > 3.000 kU/l.

Katero zdravljenje bi izbrali pri ge. RB?

1. Kemoterapijo.
2. Nesteroidni zaviralec aromataze v kombinaciji z zaviralcem od ciklina odvisnih kinaz (+ zavora jajčnikov).
3. Zaviralec aromataze (+ zavora jajčnikov).
4. Tamoksifen (\pm zavora jajčnikov).
5. Fulvestrant (+ zavora jajčnikov).
6. Operativno zdravljenje.

Kemoterapija

- ▶ Visceralna kriza je hitro napredujoča bolezen, ki se kaže z ogroženo funkcijo organa in klinično simptomatiko. Prvi izbor zdravljenja v primeru visceralne krize je kemoterapija.
- ▶ Vinorelbin je bil preučevan pri skupini bolnikov z jetrnimi zasevki in povišanimi vrednostmi transaminaz ter bilirubina, glede na izhodiščne vrednosti bilirubina smo začetni odmerek prilagajali.

1. Cardoso F, et al. Ann Oncol. 2018 Aug 1; 29 (8):1634-57.
2. Gong J, et al. J Clin Oncol. 36; 4_suppl (Feb 2018): 432.
3. Jacquet E, et al. Eur J Cancer. 2018; 95: 93-101.

Zdravljenje s kemoterapijo

- ▶ Marec - junij 2017 - 12 x tedenski vinorelbin (3x 20 mg/m², dalje 25 mg/m²)
- ▶ Izboljšanje PS na 1, bolečina dobro urejena ob analgetikih, jetrni rob tipen 4 cm pod desnim rebrnim lokom
- ▶ Laboratorij junija 2017:
 - ▶ AST 1.33 ukat/L, ↓
 - ▶ ALT 1.52 ukat/L, ↑
 - ▶ AF 8.46 ukat/L, ↓
 - ▶ yGT 33.27 ukat/L, ↑
 - ▶ bilirubin total 16 umol/L, ↓
 - ▶ Ca 15-3 >3000 kU/L.
- ▶ CT (prsni koš, trebuh) junij 2017: stagnacija jetrnih zasevkov

Katero zdravljenje bi izbrali sedaj?

1. Nadaljevanje s kemoterapijo.
2. Nesteroidni zaviralec aromataze v kombinaciji z zaviralcem od ciklina odvisnih kinaz (+ zavora jajčnikov).
3. Zaviralec aromataze (+ zavora jajčnikov).
4. Tamoksifen (± zavora jajčnikov).
5. Fulvestrant (+ zavora jajčnikov).
6. Everolimus v kombinaciji z eksemestanom (+ zavora jajčnikov).

Vključitev v klinično študijo

- ▶ Julij 2017 - COMPLEEMENT-1:
 - ▶ Ribociklib 600 mg 1.-21. dan p. o.,
 - ▶ Letrozol 2,5 mg dnevno p. o.,
 - ▶ Goserelin 3,6 mg mesečno s. c.
- ▶ Bolnica asimptomatska, brez bolečin (brez analgetične terapije), tumor v levi dojki 2 cm, razmehčan, jetrni rob ni več tipen
- ▶ Laboratorij novembra 2018:
 - ▶ AST 0,59 ukat/l, ↓
 - ▶ ALT 0,67 ukat/l, ↓
 - ▶ AF 3,30 ukat/l, ↓
 - ▶ Celokupni bilirubin 5 umol/l, ↓
 - ▶ Ca 15-3 274 kU/l, ↓
- ▶ CT (prsni koš, trebuh) november 2018: stagnacija jetrnih zasevkov (najboljši odgovor delna remisija dosežena po 6 mesecih in še traja)

MONALEESA-7: Študija faze III: ribociklib (vs. placebo) + tamoksifen/nesteroidni zaviralec aromataze + goserelin

Stratifikacije glede na jetrne/pljučne zasevke, predhodno zdravljenje s KT, tamoksifen oz. NSAI

Pre- ali perimenopavzne ženske s HR+, Her2-razsejanim rakom dojke, ki predhodno niso bile zdravljene s HT (≤ 1 linija KT za razsejano bolezen) (N = 672)

Ribociklib 600 mg 1.-21. dan, 7 dni pavze+
Tamoksifen/NSAI* +
Goserelin 3,6 mg s.c. /28 dni (n = 335)

Placebo +
Tamoksifen/NSAI* +
Goserelin 3,6 mg s.c. /28 dni (n = 337)

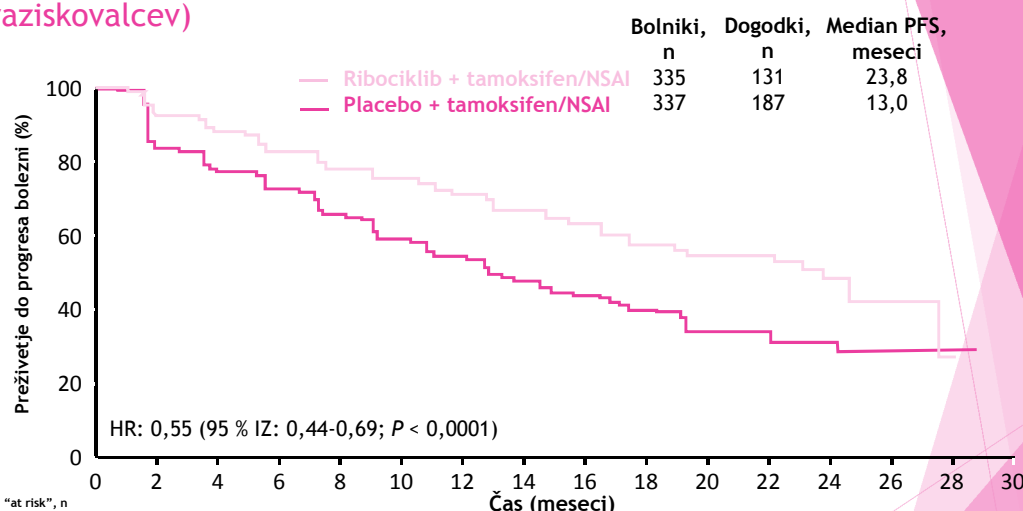
Zdravljenje do
prograsa bolezni,
umaknitve soglasja,
nesprejemljive
toksičnosti ali smrti

- ▶ Primarni cilj: preživetje do progressa bolezni (ocenjeno s strani raziskovalcev)
- ▶ Sekundarni cilji: celokupno preživetje, najboljši odgovor (RECIST v1.1), klinična dobrobit, čas do odgovora, trajanje odgovora, čas do poslabšanja PS, delež odgovorov, varnost, prenosljivost

4. Tripathy, et al. Lancet Oncol. 2018; 19: 904-14.
5. Hortobagyi GN. Ann Oncol. 2018; 29 (7): 1541-47.

Povzeto po: 

MONALEESA-7: čas do progressa bolezni (ocenjen s strani raziskovalcev)




Bolniki "at risk", n

Ribociklib
Placebo

335	301	264	264	245	235	219	178	136	90	54	40	20	3	1	0
337	273	248	230	207	183	165	124	94	62	31	24	13	2	1	0

4. Tripathy, et al. Lancet Oncol. 2018; 19: 904-14.
6. COMPLEMENT-1: An Open-label, Multicenter, Phase IIIb Study to Assess the Safety and Efficacy of Ribociclib (LEE011) in Combination With Letrozole for the Treatment of Men and Pre/Postmenopausal Women With Hormone Receptor-positive (HR+) HER2-negative (HER2-) Advanced Breast Cancer (aBC) With no Prior Hormonal Therapy for Advanced Disease. (NCT02941926)
7. Hortobagyi GN. Breast Cancer Res. 2018; 20 (1): 123.

Povzeto po: 

Katero zdravljenje bi izbrali ob progresu bolezni?

1. Kemoterapijo.
2. Fulvestrant (+ zavora jajčnikov).
3. Raziskava v kombinaciji fulvestranta z zaviralcem PI3K (+ zavora jajčnikov).
4. Zaviralec mTOR in steroidni zaviralec aromataze (+ zavora jajčnikov).
5. Zaviralec mTOR in fulvestrant (+ zavora jajčnikov).
6. Raziskava z nadaljevanjem ribocikliba s priključitvijo zaviralca mTOR in steroidnega zaviralca aromataze (+ zavora jajčnikov).
7. Drugo.

Progres ob zaviralcih od ciklina odvisnih kinaz - izbor študij v teku

ZAVIRALEC OD CIKLINA ODVISNIH KINAZ V KOMBINACIJI S FULVESTRANTOM				
MAINTAIN (NCT02632045)	Faza II	Ribociclib + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant	I: % živih brez progressa bolezni po 24. tednih	II: celokupni delež odgovorov (ORR)
NCT02738866	Faza II	palbociclib+fulvestrant	Preživetje do progressa bolezni (PFS), prevalenca mutacij ESR in PI3K	
PACE (NCT03147287)	Faza II	Fulvestrant vs. palbociclib+fulvestrant±avelumab	I: PFS	II: ORR, varnost, prenosljivost
ZAVIRALEC OD CIKLINA ODVISNIH KINAZ V KOMBINACIJI Z ZAVIRALCEM mTOR				
TRINITI-1 (NCT02732119)	Faza I/II	Ribociklib+everolimus+eksemestan	I: Toksičnost, varnost, prenosljivost, klinična dobit (CBR)	II: PFS, celokupno preživetje (OS), ORR
NCT01857193	Faza I	Ribociklib+eksemestan ± everolimus	Največji prenosljiv odmerek (MTD), priporočen odmerek, varnost, prenosljivost	
NCT02871791	Faza I/II	Palbociclib+everolimus+eksemestan	Dozo omejujoča toksičnost (DLT), CBR	
PASTOR (NCT02599714)	Faza I/II	Palbociclib+fulvestrant±AZD2014 (zaviralec mTOR)	Število neželenih učinkov, PFS	
ZAVIRALEC PI3K				
SOLAR-1 (NCT02437318)	Faza III	Alpelisib+ fulvestrant vs. placebo+fulvestrant	I: PFS (prisotnost PI3K mutacije)	II: OS, ORR, CBR, varnost, prenosljivost
BYLieve (NCT03056755)	Faza II	Alpelisib+letrozol/fulvestrant	I: % živih brez progressa bolezni	II: PFS, PFS (naslednji red), ORR, CBR, trajanje odgovora (DOR)
NCT02684032	Faza Ib	Palbociclib+gedatolisib +fulvestrant/letrozol	I: DLT, ORR	II: PFS, QTC, odgovor tumorja, DOR
DRUGI				
MORPHEUS (NCT03280563)	Faza I/II	Fulvestrant vs. atezolizumab+entinstat/fulvestrant(F)/ipatasertib(I)/F+I/bevacizumab+HT	I: ORR	II: PFS, OS, DOR
NCT03337724 (IPATunity130)	Faza III	ipatasertib+paklitaksel vs. paklitaksel	I: PFS	II: CBR, OS, DOR, ORR, neželeni učinki

Hvala za pozornost!



Predstavitev kliničnih primerov

Kaja Cankar, Luka Dobovišek, Anja Kovač

Mentorici: dr. Simona Borštnar, dr. med., doc. dr. Erika Matos, dr. med.

Hormonsko odvisen, Her-2 negativen, primarno razsejan rak dojke

Kaja Cankar, dr.med, Luka Dobovišek, dr.med.

Ga. SM, 52 let

Oktober 2014: Prvi pregled

- ▶ Nekaj mesecev pridobiva na telesni teži in oteka v trebuh - ascites
- ▶ CT prsnega koša in trebuha: TU mase v jajčnikih, zasevke na peritoneju, sum na zasevke na perikardu in plevri, ascites
- ▶ Poseg: Bilateralna adneksektomija.
 - ▶ Patohistološki izvid: zasevki lobularnega karcinoma dojke v jajčnikih, ER 100%, PR 60%, HER2-neg.
- ▶ DORA - nediagnostična punkcija spremembe na desni dojki
- ▶ PB: Brez pridruženih bolezni in redne terapije
- ▶ DA: Negativna na maligne bolezni
- ▶ GA: Pomenopavzalna
- ▶ Status: PS po WHO 1, obe dojki palpatorno b.p., priložene bezgavčne lože proste, prisoten ascites, preostali somatski status bp.
- ▶ Laboratorijski izvidi: Ca 125: 79, CA 15-3: 178, ostali laboratorijski izvidi v mejah normale.

KAJ BI UVEDLI KOT PRVI RED ZDRAVLJENJA?

1. Tamoksifen
2. Zaviralec aromataze
3. Fulvestrant
4. Zaviralec aromataze in zaviralec od ciklina odvisnih kinaz
5. Everolimus in steroidni zaviralec aromataze
6. Kemoterapijo

CDK 4/6 inhibitorji v kombinaciji z AI kot prva linija HT

Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer

Gabriel N. Hortobagyi, M.D., Salomon M. Stemmer, M.D., Howard A. Burris, M.D., Yoon-Sim Yap, M.D., Gabe S. Sonke, M.D., Ph.D., Shani Paluch-Shimon, M.D., Mario Campone, M.D., Ph.D., Kimberly L. Blackwell, M.D., Fabrice André, M.D., Ph.D., Eric P. Winer, M.D., Wolfgang Janni, M.D., Ph.D., Sunil Verma, M.D., [et al.](#)

Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer

Richard S. Finn, M.D., Miguel Martin, M.D., Hope S. Rugo, M.D., Stephen Jones, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Ph.D., Karen Gelmon, M.D., Nadia Harbeck, M.D., Ph.D., Oleg N. Lipatov, M.D., Janice M. Walshe, M.D., Stacy Moulder, M.D., Eric Gauthier, Pharm.D., Ph.D., Dongrui R. Lu, M.Sc., [et al.](#)

J Clin Oncol. 2017 Nov 10;35(32):3638-3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155. Epub 2017 Oct 2.

MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer.

Goetz MP¹, Toi M¹, Campone M¹, Sohn J¹, Paluch-Shimon S¹, Huober J¹, Park IH¹, Trédan O¹, Chen SC¹, Manso L¹, Freedman OC¹, Garnica Jaliffe G¹, Forrester T¹, Frenzel M¹, Barriga S¹, Smith IC¹, Bourayou N¹, Di Leo A¹.

[+ Author information](#)

DIO 2018

I. red zdravljenja

- ▶ 11/2014: letrozol 2.5 mg
- ▶ Dobro počutje, brez neželenih učinkov
- ▶ Najboljši odgovor - stabilna bolezen
- ▶ 11/2015: CT - progres bolezni: nova lezija v jetrih, pojav skeletnih zasevkov

2014

2014

2015

2016

2017

2018

2018

KAJ BI UVEDLI KOT 2. RED ZDRAVLJENJA?

1. Tamoksifen
2. Fulvestrant
3. Fulvestrant in zaviralec od ciklina odvisnih kinaz
4. Everolimus in steroidni zaviralec aromataze
5. Kemoterapija

J Clin Oncol. 2016 Apr;17(4):425-439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0. Epub 2016 Mar 3.

Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial.

Cristofanilli M¹, Turner NC², Bondarenko I³, Ro J⁴, Im SA⁵, Masuda N⁶, Colleoni M⁷, DeMichele A⁸, Loi S⁹, Verma S¹⁰, Iwata H¹¹, Harbeck N¹², Zhang K¹³, Theall KP¹⁴, Jiang Y¹³, Bartlett CH¹⁵, Koehler M¹⁶, Slamon D¹⁷.

J Clin Oncol. 2018 Aug 20;36(24):2465-2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909. Epub 2018 Jun 3.

Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3.

Slamon DJ¹, Neven P¹, Chia S¹, Fasching PA¹, De Laurentis M¹, Im SA¹, Petrakova K¹, Bianchi GV¹, Esteva FJ¹, Martín M¹, Nusch A¹, Sonke GS¹, De la Cruz-Merino L¹, Beck JT¹, Pivot X¹, Vidam G¹, Wang Y¹, Rodriguez Lorenc K¹, Miller M¹, Taran T¹, Jerusalem G¹.

J Clin Oncol. 2017 Sep 1;35(25):2875-2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585. Epub 2017 Jun 3.

MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy.

Sledge GW Jr¹, Toi M¹, Neven P¹, Sohn J¹, Inoue K¹, Pivot X¹, Burdaeva O¹, Okera M¹, Masuda N¹, Kaufman PA¹, Koh H¹, Grischke EM¹, Frenzel M¹, Lin Y¹, Barrija S¹, Smith IC¹, Bourayou N¹, Lombart-Cussac A¹.

Ⓞ Author information

The BOLERO-2 trial: the addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer

[Julia A Beaver](#)¹ and [Ben H Park](#)^{*1}

II. red zdravljenja

- ▶ 11/2015: fulvestrant 500 mg i.m.
- ▶ 03/2016: CT prsnega koša in trebuha: progres ascitesa, drugje stagnacija bolezni

II.
I.

2014 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 2018

III. red zdravljenja

- ▶ 3/2016: everolimus 10 mg + eksemestan 25 mg
- ▶ NU: stomatitis, pogoste okužbe sečil, prehodno zdravljena z nižjim odmerkom (5mg/d)
- ▶ Najboljši odgovor - stabilna bolezen
- ▶ 10/2016: CT prsnega koša in trebuha - progres bolezni: številne nove jetrne lezije

III.
II.
I.

2014 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 2018

IV. red zdravljenja

- ▶ 10/2016: tamoksifen 10 mg 2x/d (ne želi KT)
- ▶ Počuti se dobro, terapijo dobro prenaša
- ▶ Najboljši odgovor: stabilna bolezen
- ▶ NU: GVT
- ▶ 10/2017: CT prsnega koša in trebuha - progres bolezn: progres v jetrih

IV.
III.
II.
I.

2014 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 2018

V. red zdravljenja

- ▶ 10/2017: antraciklini (doksorubicin 20 mg/m² v monoterapiji),
- ▶ 20 ciklov, komulativni odmerek 400 mg/m²
- ▶ 03/2018: CT prsnega koša in trebuha - progres bolezn: jetra - progres 4 merljivih lezij v jetrih

V.
IV.
III.
II.
I.

2014 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 2018

VI. red zdravljenja

- ▶ 04/2018: fulvestrant 500 mg i.m. 1x/m in palbociklib 125 mg/d 3/4t
- ▶ NU: anemija, nevtropenija III. stopnje
- ▶ 08/2018: CT prsnega koša in trebuha - delni odgovor: zmanjšanje jetrnih lezij

VI.
V.
IV.
III.
II.
I.

2014 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 2018

Clin Breast Cancer. 2018 Apr 28. pii: S1526-8209(17)30805-4. doi: 10.1016/j.clbc.2018.04.015. [Epub ahead of print]

Efficacy of Palbociclib Combinations in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer Patients After Prior Everolimus Treatment.

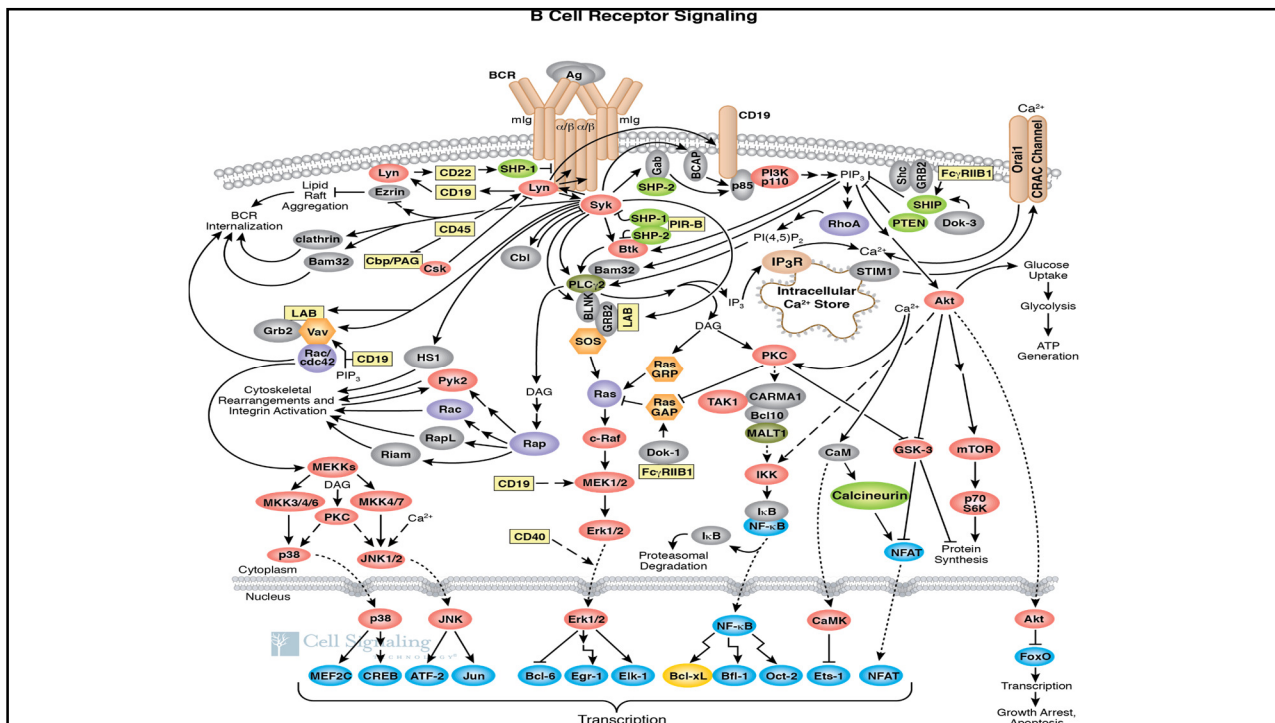
Dhakal A¹, Matthews CM², Levine EG³, Salerno KE⁴, Zhang F⁵, Takabe K⁶, Early AP³, Edge SB⁶, O'Connor T³, Khoury T⁷, Young JS⁶, Opyrchal M³.

Hvala za pozornost!



Signaliziranje preko B celičnega receptorja

Barbara Jezeršek Novaković
Dnevi internistične onkologije november 2018
Onkološki inštitut Ljubljana



Vprašanje

B celični receptor je protein, ki ga kodirajo geni za imunoglobuline in ima pomembno vlogo pri prepoznavi antigenov

1. Da
2. Ne
3. Ne vem

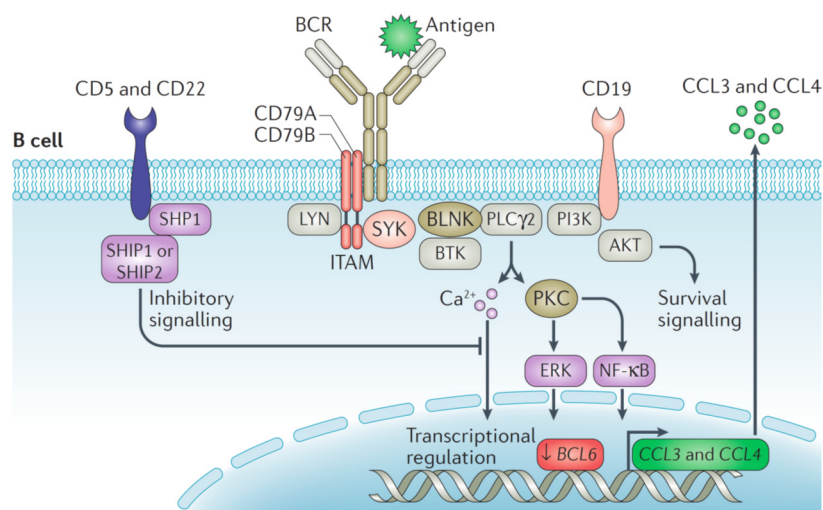
B celični receptor - BCR

- je transmembranski protein na površini B celic
- kodirajo ga geni za imunoglobuline
- raznolikost BCR omogoča prepoznavo številnih antigenov
- signaliziranje preko BCR igra ključno vlogo v razvoju normalnih B celic in adoptivnem imunskem odzivu
- po vezavi antigena na BCR se aktivacijski signal prenese po signalni kaskadi, ki na začetku vključuje aktivacijo submembranskih kinaz kot so splenična tirozinska kinaza (SYK), Brutonova tirozinska kinaza (BTK), fosfatidilinozitol 3 kinaza δ (PI3K), proteinska kinaza C β (PKC)

B celični receptor - BCR

BCR generira dve vrsti signalov:

- kontinuiran tonični signal nizke jakosti, ki je neodvisen od vezave antigena in ga posredujeta PI3K α in PI3K δ in
- aktivirano signaliziranje kot odgovor na vezavo in prepoznavo antigena, ki aktivira številne sledeče (downstream) signalne komponente (med drugimi SYK, BTK, PI3K δ , RAS, MAPK, PKC β , NF κ B, AKT, mTOR) to pa dokončno privede do razmnoževanja ter diferenciacije B celic in omogoča njihovo preživetje

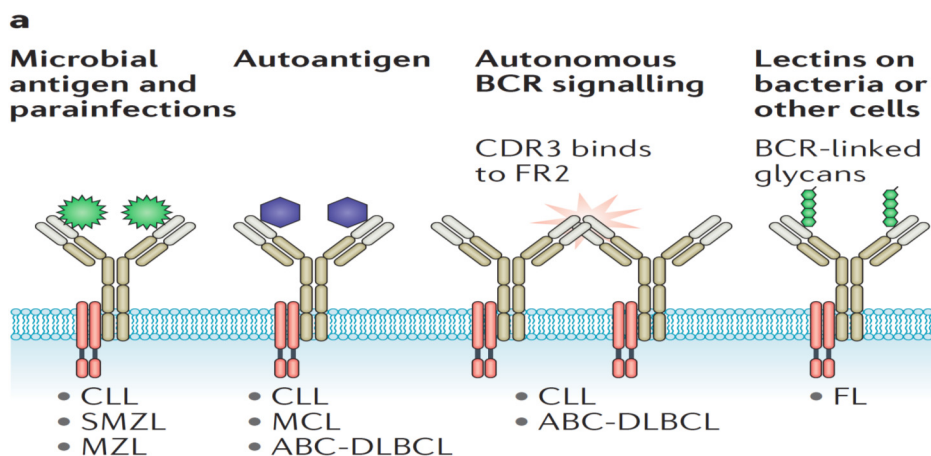


Limfomi

- so malignomi adoptivnega imunskega sistema
- vloga tega sistema je, da omogoča maksimalno raznolikost BCR (in TCR) za vezavo številnih različnih tujih antigenov
- približno 90% limfomov so B celični limfomi
- številni histološki tipi B celičnih limfomov so odvisni od stimulacijskih signalov posredovanih preko BCR - signaliziranje preko BCR omogoča preživetje in razmnoževanje malignih B celic s pomočjo različnih mehanizmov

Mehanizmi

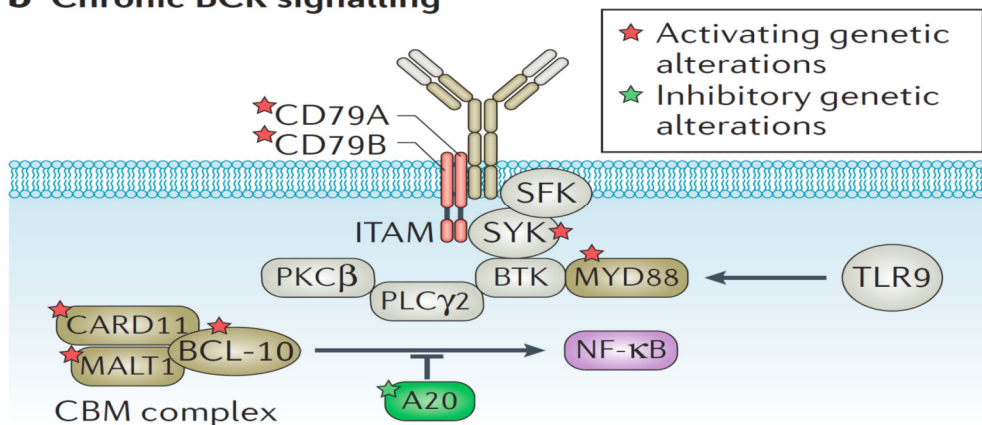
- stalna stimulacija BCR z mikrobnimi antigeni ali avtoantigeni, ki so prisotni v tkivnem mikrookolju



Mehanizmi

- aktivacijske mutacije v BCR kompleksu ali sledečih signalnih komponentah

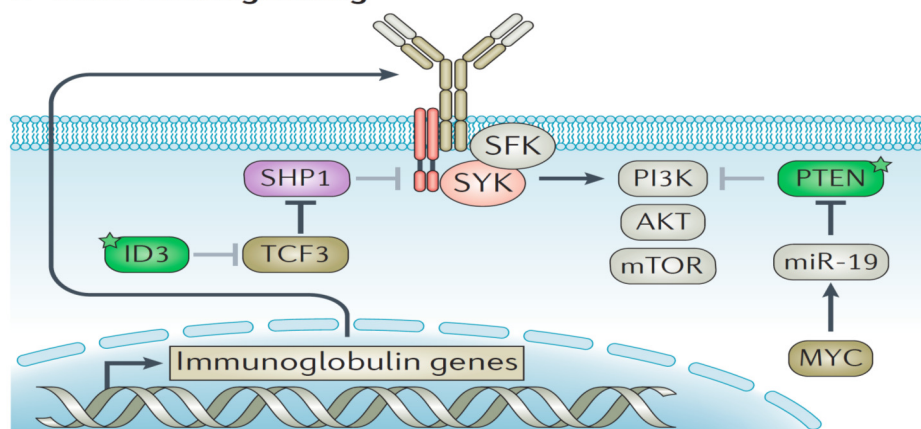
b Chronic BCR signalling



Mehanizmi

- od liganda (antigena) neodvisno tonično signaliziranje preko BCR

c Tonic BCR signalling



Tarčna terapija usmerjena na signaliziranje preko BCR

Način (mehanizem) BCR signaliziranja, ki je značilen za določen tip limfoma, določa občutljivost posameznega tipa limfoma za kinazne inhibitorje

- B celični limfomi, ki so odvisni od preko BCR posredovane aktivacije NF κ B, so občutljivi za delovanje inhibitorjev Brutonove kinaze, IKK (I κ B kinaze), MALT1 (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1) – KLL, MZL, MCL, FL, ABC-DLBCL, WM
- B celični limfomi, ki so odvisni od toničnega signaliziranja, pa so občutljivi za delovanje inhibitorjev SYK in/ali PI3K/AKT poti – BL, GBC-DLBCL

Tarčna terapija usmerjena na signaliziranje preko BCR

- inhibitorji Brutonove kinaze - BTK
- inhibitorji fosfatidilinozitol 3 kinaze - PI3K δ
- inhibitorji splenične tirozinske kinaze - SYK
- inhibitorji proteinske kinaze C β - PKC β

Inhibitorji Brutonove kinaze

- Ibrutinib – registriran za KLL (prvo zdravljenje, ponovitve - samostojno ali z RB), MCL (ponovitve), WM (prvo zdravljenje in ponovitve)
- Acalabrutinib
- Spebrutinib
- ONO/GS-4059
- BGB-3111

Ibrutinib

- peroralni kovalentni inhibitor BTK, ki zavre aktivacijo sledečih (downstream) komponent signalne poti - posledično zavira od BCR odvisno proliferacijo in preživetje limfomskih celic
- zavira tudi signaliziranje drugih površinskih receptorjev vključno s kemokinskimi receptorji in adhezijskimi molekulami – preprečuje naseljevanje limfomskih celic v določenih tkivih (oblika programirane celične smrti – anoikis)
- povzroča redistribucijsko limfocitozo
- zavira tudi ostale kinaze (off-target učinek) – EGFR, interleukin-2 inducibilno tirozinsko kinazo (ITK), JAK3

Ibrutinib

- KLL: prvo zdravljenje preživetje brez napredovanja bolezni 96% pri 30 mesecih, ponovitve 76%, MCL: 69% pri 15 mesecih, WM: 69% pri 24 mesecih
- potencialno učinkovit tudi pri ABC-DLBCL, ponovitvah MZL in FL
- v raziskavah kombinacije s kemoterapijo in/ali CD20 protitelesi in/ali BCL-2 antagonistom venetoklaxsom
- toksičnost: driska, hipertenzija, okužbe (pljučnica), nevtropenija, anemija, trombopenija, atrijska fibrilacija, krvavitve

Inhibitorji fosfatidilinozitol 3 kinaze - PI3K

- Idelalizib – registriran za KLL (v kombinaciji s CD20 protitelesi - ponovitve ali prvo zdravljenje ob del17p ali mutaciji TP53), FL (ponovitve)
- Duvelizib – inhibitor PI3K γ in δ
- Umbralizib – inhibitor PI3K δ
- Kopanlizib – inhibitor PI3K α in δ
- Buparlizib – paninhibitor PI3K

Idelalizib

- peroralni reverzibilni inhibitor PI3K δ – zmanjša fosforilacijo številnih sledečih (downstream) tarč vključno z AKT - posledično zavira od BCR odvisno proliferacijo in preživetje limfomskih celic
- preprečuje migracijo in naseljevanje limfomskih celic v določenih tkivih (homing)
- zavira medcelično komunikacijo med limfomskimi celicami in njihovim mikrookoljem
- redkeje povzroča redistribucijsko limfocitozo

Idelalizib

- KLL: prvo zdravljenje preživetje brez napredovanja bolezni 83% pri 36 mesecih, ponovitve celokupni odgovor 75%, mediano preživetje brez napredovanja bolezni 16 mesecev, FL: celokupni odgovor 57%, mediano preživetje brez napredovanja bolezni 11 mesecev
- potencialno učinkovit tudi pri MZL, WM, HL(!), MCL
- v raziskavah kombinacije z RB, raziskava v kombinaciji z lenalidomidom in R predčasno zaključena zaradi toksičnosti
- toksičnost: resne okužbe (sepsa, pljučnica), pneumocistis jirovecii pljučnica, reaktivacija CMV, nevtropenija, febrilna nevtropenija, driska, kolitis, imunsko posredovana hepatotoksičnost, izpuščaji

Inhibitorji splenične tirozinske kinaze

- Fostamatinib – raziskave na področju revmatoidnega artritisa zaustavljene zaradi toksičnosti
- Entospletinib
- Cerdulatinub

Inhibitorji proteinske kinaze C β

- Enzastaurin – raziskave na področju MCL in DLBCL, ter FL
- Sotrastaurin

Vprašanje

B limfociti imajo pomembno vlogo pri rasti solidnih tumorjev

1. Da
2. Ne
3. Ne vem

Vloga B celic pri solidnih tumorjih

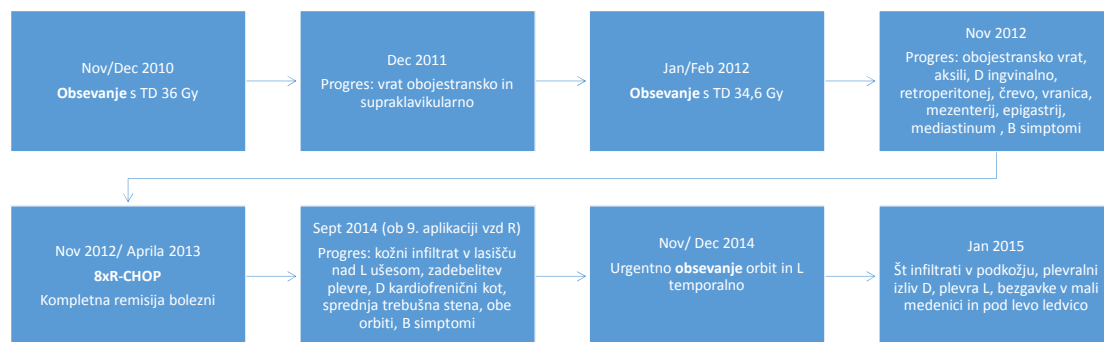
- tumor infiltrirajoče B celice pri solidnih rakih (rak dojke, jajčnika, nedrobnocelični rak pljuč, rak pankreasa, ploščatocelični rak) – pospešujejo rast tumorja in zavirajo protitumorski odgovor
- tumor infiltrirajoče celice B in makrofagi izražajo BTK – potencialne tarče za ibrutinib (v kombinaciji s kemoterapijo)

Zaključki

- tarčna zdravljenja z inhibitorji BTK in PI3K predstavljajo nov pristop k zdravljenju KLL, MZL, MCL, WM in FL
- primarna tarča teh zdravil je proliferacija in preživetje malignih B celic posredovana preko BCR
- delujejo tudi na signaliziranje ostalih površinskih receptorjev (kemokinskih in adhezijskih molekul), ki regulirajo naseljevanje limfomskih celic v določenih tkivih (homing)
- delujejo tudi na netarčne (off-target) kinaze

1. Klinični primer – Tina Zupančič

Potek bolezni in zdravljenja 2010-2015



Uvedba inhibitorja Brutonove tirozinske kinaze

- Program sočutne uporabe za Ibrutinib
- 22. 1. 2015 uveden Ibrutinib 560 mg (4 caps)
- PS po WHO 1, shujšan, inapetenten, potenje
- Klinično: mehkotkivni infiltrati D submentalno, pred ščitnico, na sprednji strani prsnega koša L, zadaj L na hrbtu, ledveno L, nadlaht L
- Laboratorij ob uvedbi: Normalna krvna slika, LDH, SR, proteinogram, jetrna in ledvična funkcija (L 3,94; Hb 137; Tr 275; Nev 61%; SR 19; LDH 3,45)

Zdravljenje z Ibrutinibom (1)

- Jan/Feb 2015: zdravilo dobro prenaša, kožne spremembe so se zmanjšale
- Feb/Mar: kožne spremembe so povsem izginile, stabilna telesna teža, izboljšanje kondicije, brez potenja, PS po WHO 0
- Apr: zdravilo dobro prenaša
 - *UZ vratu - popolna remisija
 - *UZ trebuha - možnost manjših ostankov ob v. cavi in v srednji tretjini paraortalne regije
 - *CT glava in toraks: odličen regres na jan 2015; manjša zadebelitev mišic v orbitah, slabo omejen infiltrat retrokruralno, mejno povečane bezgavke v zg. mediastinumu ter D hilusu, manjša zadebelitev plevre L ob 4. rebru

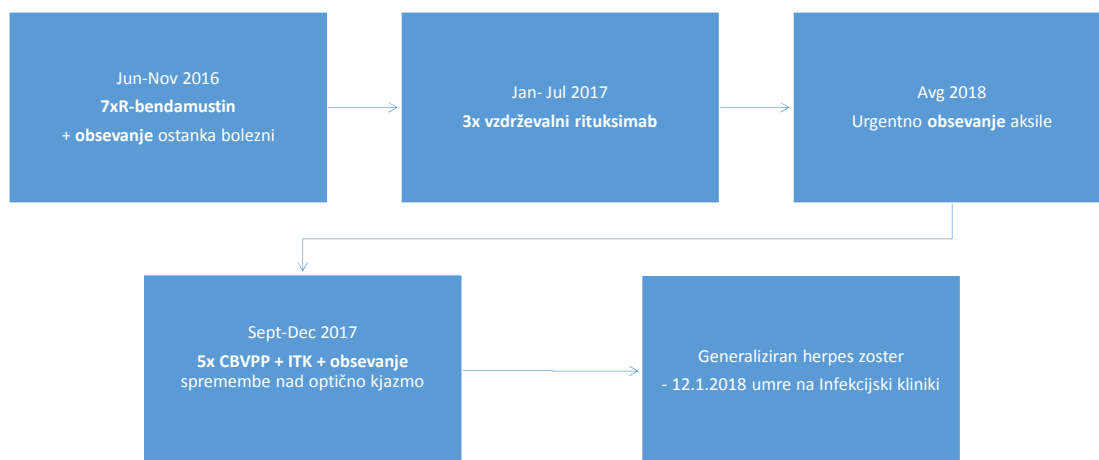
Zdravljenje z Ibrutinibom (2)

- Maj 2015: Suh kašelj, Lab bp, uveden azitromicin 1 tbl/24 , 3 dni, brez zmanjšanja odmerka. Odvzet sputum – C. albicans in tropicalis; uveden flukonazol 2x100 mg, 14 dni, prilagoditev Ibrutiniba, nato ponovno uvedba v polnem odmerku
- Maj/Nov: Dobro počutje, nadaljuje s polnim odmerkom
- PS po WHO 0, pridobivanje na telesni teži, srčna akcija ritmična, normokardna
- Lab ves čas povsem v mejah normale

Zdravljenje z Ibrutinibom (3)

- Nov 2015: CT – progres D posteriorno ob 9. rebru
- Dec: Konzilij: RT ob asimptomatskem progresu ni potrebna, nadaljuje z Ibrutinibom v polnem odmerku
- Mar/Maj 2016: postopen progres z večanjem bezgavk aksilarno, supraklavikularno, kožnim infiltratom pod L mamilo infiltrat 4x5cm, ki pa je ob nadaljevanju zdravljenja izginili, brez B simptomov, brez komplikaciji
- Maj: B simptomi
- Jun: III. linija (R-bendamustin)

Nadaljevanje zdravljenja

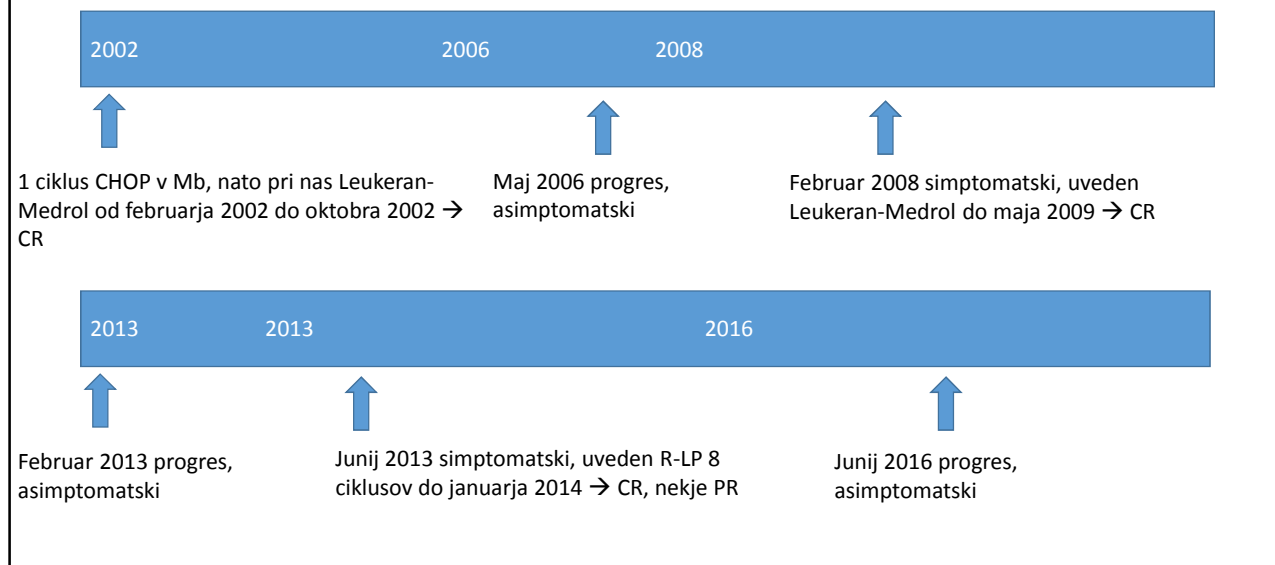


2. Klinični primer – Lučka Boltežar

H.J. ♂, l. 1940

- Se vodi na OI od leta 2002 zaradi KLL, CD20+, izhodiščne lokalizacije: vrat obojestransko, epifarinks, obe nebniči, aksili, retroperitonej, mezenterij in vranica in 30-40% KM;
- Izhodiščni laboratorij: Hb 122, L 6,6, Tr 301, v DKS nevtro 78%, limfociti 11%, monociti 9% in bazofilci 1%, CRP 8, urat 428, LDH 7,0, ostalo v mejah normale.

Njegovo zdravljenje



- April 2017 sprejem zaradi nagle rasti bezgavk, dobil en ciklus R-LP, v tem času smo dobili FISH KLL: pri 87% celic je prisotna trisomija kromosoma 12 in pri 31% celic delecija gena TP53 na kratkem kraku kromosoma 17 (Delecija 17p je napovedno neugodna);
- Kljub temu nadaljeval z R-LP (klinično odličen učinek);
- Ob 5. ciklusu klinično progres, 1.8.2017 uveden **ibrutinib 420mg dnevno**;
- Po dveh tednih jemanja pljučnica – prekinjena terapija za en teden, nato je nadaljeval do progressa novembra 2017 (**3,5 mesecev jemanja**).

Venetoclax

- 17.11.2017 uveden Venetoclax sprva 20mg dnevno;
- od 23.-29.11. prekinjen zaradi pljučnice s hipotenzijo, 30.11. ponovno uveden 20mg → od 1.12. 50mg → od 15.12. 200mg → 22.12. 400mg;
- 19.1.2018 levkopenija 4. stopnje (L 0,99) – prekinjena terapija;
- 2.2. sprejet za razjasnitev hepatopatije → reaktivacija hepatitisa B, s prisotnimi 12×10^6 kopijami DNA HBV → premestitev na Infekcijsko kliniko februar 2018.

- V aprilu 2018 pri nas na kontroli, ob Baraclude in Zeffix odličen virološki odgovor za hep.B; še vedno brez venetoclaxa;
- 29.5. CT: progres v aksilah, retroperitonealno ter ekstraperitonealno → predvidena ponovna uvedba venetoklaxa;
- 26.6. ponovna uvedba 20mg dnevno, 3.7. 50mg dnevno, 10.7. dvig na 100mg dnevno, 17.7. dvig na 200mg dnevno, 24.7. dvig na 400mg dnevno;
- Klinično bp, transaminaze normalne;
- Na zadnji kontroli 26.10.2018 še vedno bp.

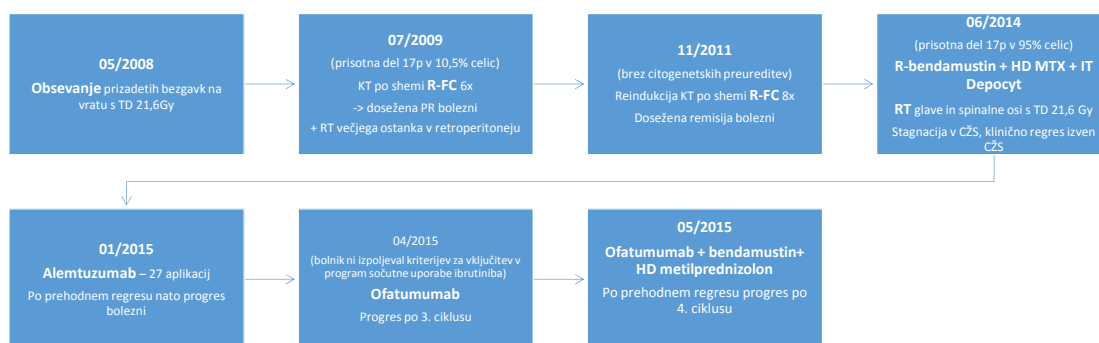
3. Klinični primer – Urška Rugelj

♂, roj. 1961

- Feb. 2008 ugotovljen drobnocelični limfom tipa KLL
- Klinični stadij IV.A. (Ann Arbor), Binet B
 - Veliki paketi bezgavk submandibularno in na vratu
 - Povečane bezgavke aksilarno, ingvinalno in v trebuhu
 - Hepatosplenomegalija, UZ parenhimska okvara jeter
 - 60% infiltracija kostnega mozga s KLL
- Bezgavke na vratu moteče
- Prisotno škodljivo pitje alkohola, slabe socialne razmere

Laboratorijski izvidi ob diagnozi	
Levkociti	22,74 x 10 ⁹ /l
Neutrofilci	19%
Limfociti	64%
Monociti	11%
Eozinofilci	0%
Bazofilci	0%
Blasti	3%
Prolimfociti	3%
Hemoglobin	162 g/l
Trombociti	154 x 10 ⁹ /l
LDH	3,35 µkat/l
Urat	492 µmol/l
V ostalem biokemični izvidi v mejah normale	

Zdravljenje



Oktober 2015

- Pri bolniku je prisoten progres bolezn
 - Izrazita hepatosplenomegalija (UZ v avgustu; jetra v MCL 19cm, vranica do 25cm, nadaljni progres) – za bolnika moteča
 - Progres perifernih bezgavk na vratu, aksilarno in ingvinalno
 - Likvor citološko poz. (KLL), s strani ČŽS bolnik asimptomatski
 - Progres v kostnem mozgu
- Transformacija v agresivno obliko ni dokazana
- Krvavitve iz dlesni in petehije ob trombocitopeniji
- Brez B simptomov ali znakov okužbe

Laboratorijski izvidi ob uvedbi ibrutiniba	
Levkociti	89,85 x 10 ⁹ /l
Nevtrofilci	0,0%
Limfociti	28%
Limfociti – susp. Neoplastični	61%
Hemoglobin	96 g/l
Trombociti	13 x 10 ⁹ /l
LDH	7,14 μkat/l
Urat	344 μmol/l
AF	3,20 μkat/l
GGT	3,47 μkat/l
CRP	21 mg/l

V ostalem biokemični izvidi brez večjih odstopov

Terapija VII. reda

- Uveden **ibrutinib 420 mg/d**
 - Ukinjen ciprofloksacin in vorikonazol
 - Uvedena zaščita s trimetoprim/sulfametoksazolom in valaciklovirjem
- Po uvedbi prehodno porast levkocitov, ki so po mesecu dni pričeli upadati
- Po 14 dneh normalizacija LDH, upad jetrnih encimov
- Zaradi hude trombocitopenije in anemije je potreboval večkratno nadomeščanje krvnih derivatov s transfuzijami
 - Prisotne tudi krvavitve iz dlesni in nosu
- Klinično dober delni regres bolezní – zmanjšanje jeter, vranice in perif. bezgavk
- Izboljšanje splošnega stanja
- Zaradi hudega mukozitisa in ezofagitisa začasno prekinjena terapija in nato ponovno uvedena v **50% odmerku - 280 mg/d**
- Reduciran odmerek je bolnik jemal do progressa 09/16 (11 mesecev)
 - Ob progressu prehodno povišanje odmerka na 100%, vendar brez učinka

Terapija VIII. reda

- 10/2016 progres bolezní v trebuhu – bezgavke, hepatosplenomegalija – jetra v MCL 23cm, vranica 30 cm z infiltrati
- Citološka punkcija ni potrdila transformacije v agresivnejšo obliko limfoma
- Glede na citogenetske preiskave konzilij svetuje uvedbo terapije v kombinaciji **rituksimab - idelalisib**
- Ob sprejemu bolnik v dobri splošni kondiciji, PS po WHO 1, nadaljnji progres bolezní v perifernih bezgavkah
- 11.10. je bolnik prejel prvo aplikacijo rituksimaba in pričel z idelalisib 150mg/12h

Laboratorijski izvidi ob uvedbi idelalisiba	14.10.	
Levkociti	23,27 x 10 ⁹ /l	6,26 x 10 ⁹ /l
Nevtrofilci	5,50%	10%
Limfociti	66%	64%
Limfociti – susp. Neoplastični	25%	21%
Hemoglobin	82 g/l	99 g/l
Trombociti	31 x 10 ⁹ /l	19 x 10 ⁹ /l
LDH	5,78 µkat/l	5,29 µkat/l
Urat	438 µmol/l	360 µmol/l
CRP	53 mg/l	21 mg/l

V ostalem biokemični izvidi brez večjih odstopov, prisotna hipokalcemija

Nadaljnji potek

- Takoj po uvedbi terapije klinično zmanjšanje bezgavk, normalizacija levkocitov
- Zaradi poglobljanja trombocitopenije je bil četrty dan po uvedbi idelalisib prekinjen in ga nato zaradi okužbe ni bilo mogoče takoj ponovno uvesti
- Ob slabšanju stanja v smislu trombocitopenije in močno povečane vranice smo v terapijo dodali metilprednizolon in vranico obsevali s predvideno TD 6 Gy
- Po 14 dneh smo lahko ponovno uvedli idelalisib v reduciranem odmerku 100mg/12h
- Kljub ponovni uvedbi idelalisiba (skupno je terapijo prejemal 14 dni) progres bolezni s transformacijo v agresivnejšo obliko limfoma – DVCBL

Zdravljenje DVCBL

- Uveden R-CHOP, brez vidnega kliničnega učinka
- Huda nevtropenija, kljub antibiotični profilaksi se je pojavila sepsa
- Kemo-refraktarna bolezen – bolnik ni kandidat za intenzivno zdravljenje

- Bolnik 11.11.2016 umre

Vrednotenje koristi novih protirakavih zdravil (*ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale*)

Boštjan Šeruga

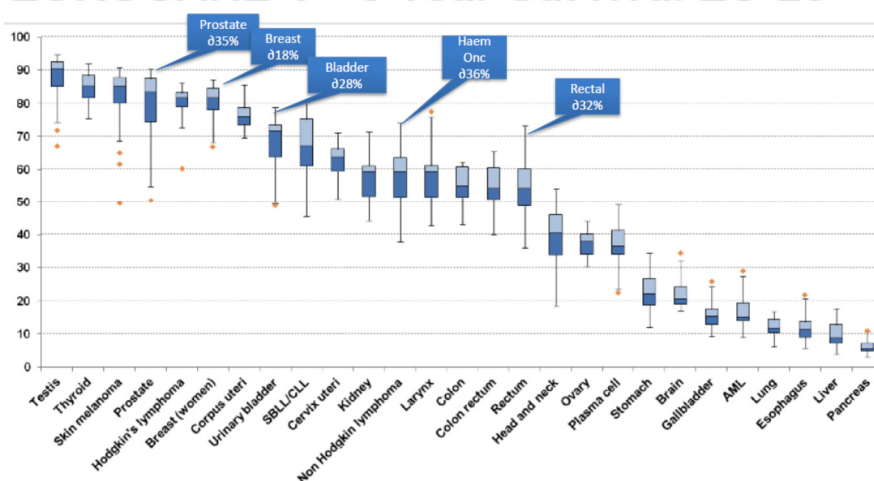
Sektor internistične onkologije

Onkološki inštitut Ljubljana

Dnevi internistične onkologije

Ljubljana, 30.11.2018

EUROCARE V - 5 Year Survival EU-28



Velike razlike v izhodu raka med državami EU-28

Cena novih zdravil

- Povprečni mesečni strošek za nova protirakava zdravila je 9000 €
- Strošek za dodatno leto življenja:
 - 1995: ≈ 50.000 €
 - 2000: ≈ 200.000 €

Salz, ASCO, 2015

Razlike v stroških zdravljenja posameznih rakov v Evropi so velike

	(Euro)		Diff
Blood cancers	7,576 - 38,595		x5
Prostate	6,006 - 34,474		x6
Colorectal	8,421 - 26,215		x3
Bladder	1,117 - 13,370		x12
Breast	5,976 - 32,237		x5
Lung	5,511 - 29,121		x5

Economic burden of cancer in Europe. Lancet Oncology 2013; 14(12): 1165-1174.
Economic burden of bladder cancer across European Union. Eur Urology, 2015 (on line)

Razlike v dostopu do relevantnih novih protirakavih zdravil v Evropi

Razlike med državami v:

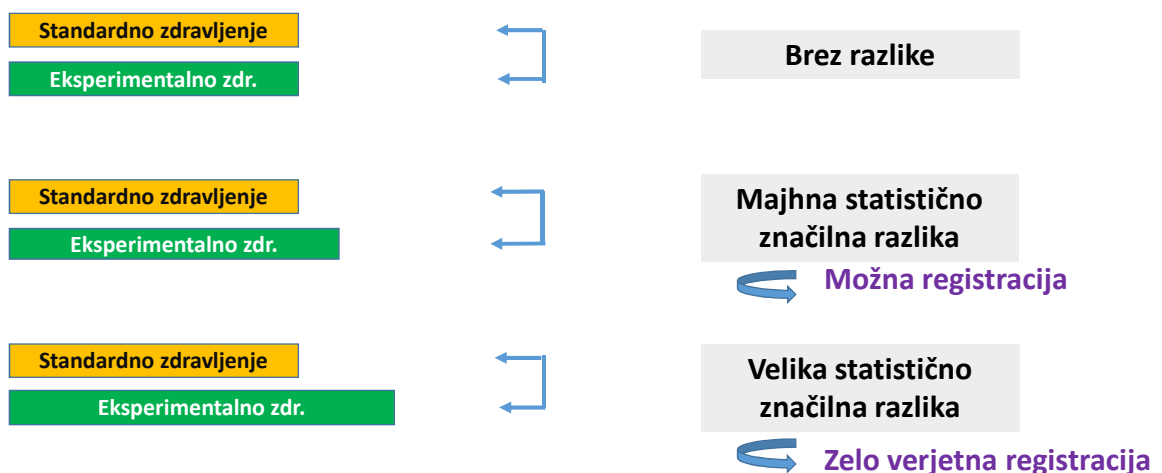
- Z zdravili povezanimi stroški zdravljenja
- Ceni zdravil
- Dostopu do zdravil potem ko jih odobri EMA

Včasih nezadostna oskrba z zdravili v državah, kjer so ta cenejša zaradi paralelnega uvoza v države, kjer so zdravila dražja

Neenakost v dostopu do zdravil znotraj nekaterih držav

- Včasih pacienti morajo (do)plačevati zdravila

Možni scenariji v randomiziranih kliničnih raziskavah faze III



Zakaj ESMO-MCBS?

- Omogočiti dostopno oskrbo vsem, še posebej do učinkovitih zdravil
- Pomoč pri postopkih odobritve dovoljenja za promet (*market authorisation*) in vrednotenju zdravstvenih tehnologij (*health technology assessment*)
- Vpliv na raziskovalne portfelje, dizajn kliničnih raziskav in na "zeitgeist" raziskovalnega dela

Temeljne predpostavke pri oblikovanju ESMO-MCBS

- Ozdravitev ima prednost pred zazdravitvijo
- Neposredni izid kot je npr. OS ali QoL imajo prednost pred nadomestnimi izidi, npr. PFS
- DFS pri ozdravljivi bolezni ima večjo veljavnost kot PFS (ali ORR) pri neozdravljivi bolezni
- Na interpretacijo koristi v nadomestnih izidih (npr. PFS) lahko vplivajo izsledki v sekundarnih izidih

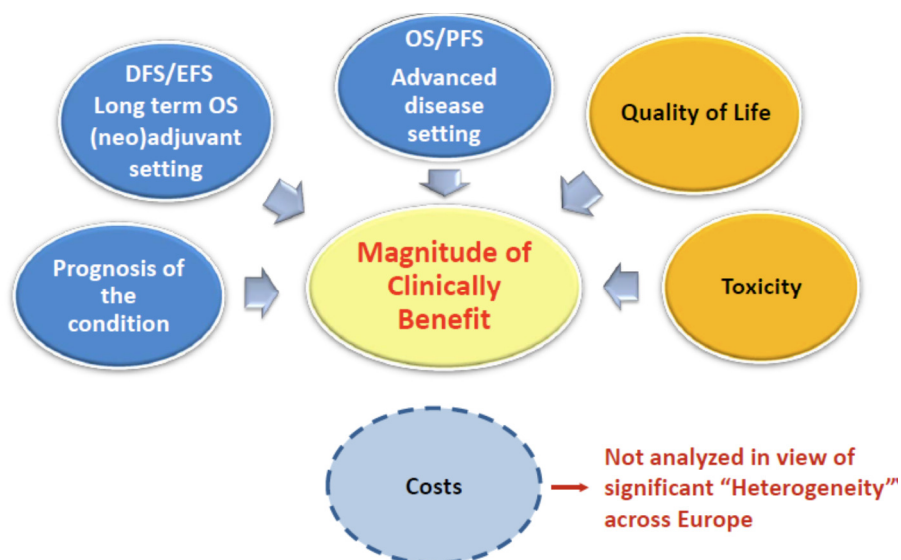
A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)

N. I. Cherny^{1*}, R. Sullivan², U. Dafni³, J. M. Kerst⁴, A. Sobrero⁵, C. Zielinski⁶, E. G. E. de Vries⁷ & M. J. Piccart^{8,9}

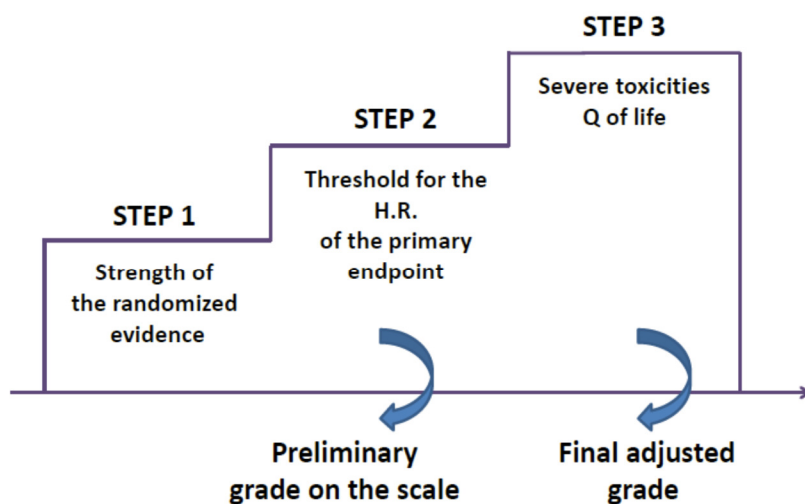
¹Cancer Pain and Palliative Medicine Service, Department of Medical Oncology, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel; ²Kings Health Partners Integrated Cancer Centre, King's College London, Institute of Cancer Policy, London, UK; ³University of Athens and Frontiers of Science Foundation-Hellas, Athens, Greece; ⁴Department of Medical Oncology, Antoni van Leeuwenhoek Hospital; ⁵Department of Medical Oncology, IRCCS San Martino IST, Genova, Italy; ⁶Division of Oncology, Medical University Vienna, Vienna, Austria; ⁷Department of Medical Oncology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ⁸Jules Bordet Institute, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; ⁹Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands



Upoštevani dejavniki za ESMO-MCBS



Uporaba ESMO-MCBS 3 kritični koraki



1. korak

Podatki iz primerjalnih kliničnih raziskav

1. Prioriteta: trdni dokazi o učinkovitost iz randomiziranih kliničnih raziskav faze III

- Manj trdni dokazi iz randomiziranih kliničnih raziskav faze II in raziskav s primerjalnimi kohortnimi skupinami

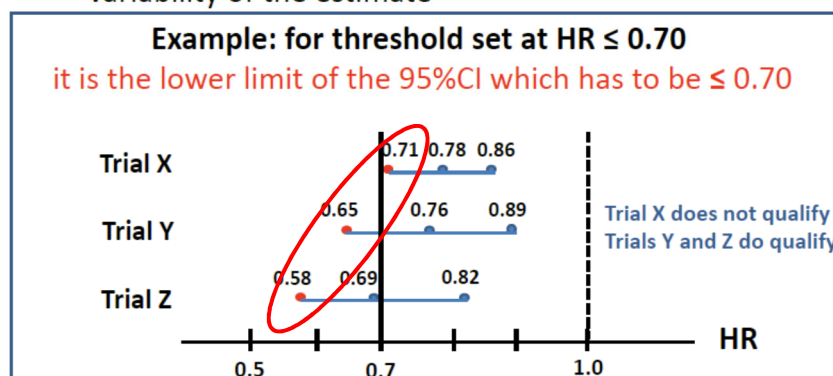
2. Podrobna analiza kontrolne skupine in določitev izidov

3. Analiza podskupin

1. Vnaprej (a priori) načrtovana analiza podskupin
2. Nenačrtovane (post hoc) analiza podskupin

2. korak

- a. More than one outcome may be applicable
- b. For a required HR, not the point estimate but the lower limit of the 95% CI is used to take into account the variability of the estimate



3. korak

Preveri

1. Morebitne pokazatelje hude toksičnosti ali zmanjšano pojavnost toksičnosti G3-4

3. korak

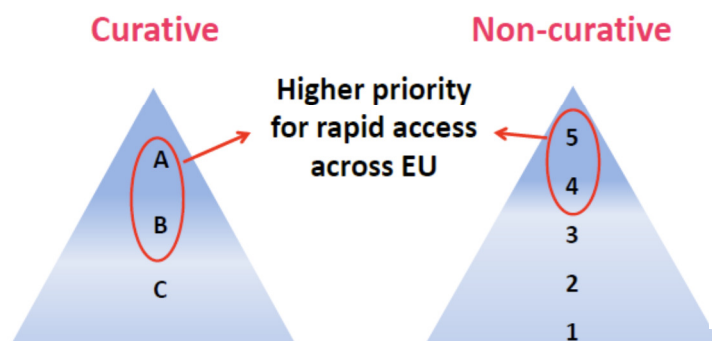
Preveri

1. Morebitne pokazatelje hude toksičnosti ali zmanjšano pojavnost toksičnosti G3-4
2. Eventuelne podatke o izboljšanju globalne kakovosti življenja



ESMO-MCBS pomembnejša izboljšanja

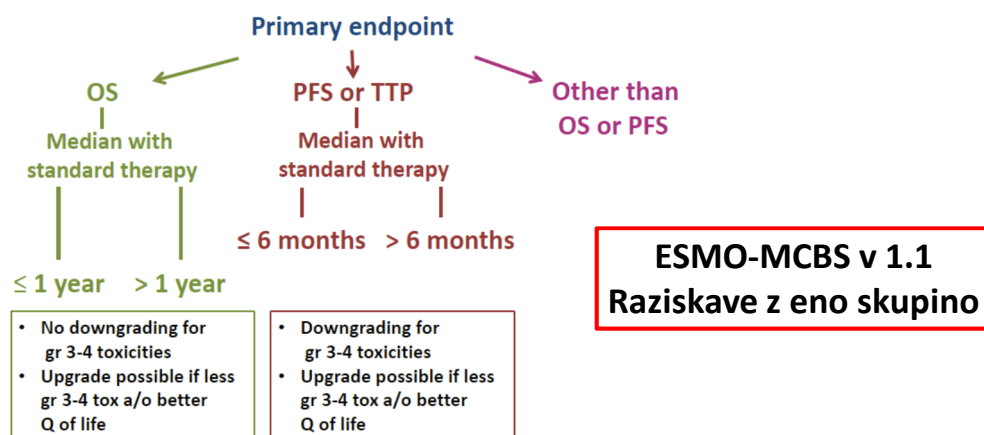
- Curative setting A & B or non-curative setting 5 & 4



Cilj zdravljenja: ozdravitev

	A	B	C
OS @ ≥ 3leta	> 5%	≥ 3% do ≤ 5%	< 3%
DFS (HR) primarni izid	< 0.65	0.65-0.85	> 0.85
pCR	/	/	≥ 30% relativno in ≥ 15% absolutno
Drugo	/	Ne-inferiornost, ↑QoL, nižji stroški	/

ESMO-MCBS pri napredovali bolezni



Cilj zdravljenja: zazdravitev primarni izid: OS

Stopnje	OS ≤ 12 mes	OS > 12 - ≤ 24 mes	OS > 24 mes
Stopnja 4	HR ≤ 0.65 (≥ 3 m) @2 leti: ≥ 10%	HR ≤ 0.7 (≥ 5 m) @3 leta: ≥ 10%	HR ≤ 0.7 (≥ 9 m) @5 let: ≥ 10%
Stopnja 3	HR ≤ 0.65 in (> 2 do < 3 m)	HR ≤ 0.7 (≥ 3 m - < 5 m)	HR ≤ 0.7 (≥ 6 m - < 9 m)
Stopnja 2	HR ≤ 0.65 (≥ 1.5, < 2 m) HR > 0.67-0.7 (≥ 1.5 m)	HR ≤ 0.7 (> 1.5 m - < 3 m) HR > 0.7-0.75 (≥ 1.5 m)	HR ≤ 0.7 (> 4 m - < 6 m) HR > 0.7-0.75 (≥ 4 m)
Stopnja 1	HR > 0.7 (≤ 1.5 m)	HR > 0.75 <u>ali</u> (< 1.5 m)	HR > 0.75 <u>ali</u> (< 4 m)

Final adjusted magnitude of clinical benefit grade

5	4	3	2	1

Cilj zdravljenja: zazdravitev primarni izid: PFS

Stopnje	PFS ≤ 6 mes	PFS > 6 mes
Stopnja 3	HR ≤ 0.65 in (≥ 1.5 m)	HR ≤ 0.65 in (≥ 3 m)
Stopnja 2	HR ≤ 0.65 <u>ampak</u> (< 1.5 m)	HR ≤ 0.65 <u>ampak</u> (< 3 m)
Stopnja 1	HR >0.65	HR >0.65

Final, toxicity and QoL adjusted, magnitude clinical benefit grade

4	3	2	1

Highest magnitude clinical benefit grade that can be achieved grade 4.

Cilj zdravljenja: zazdravitev primarni izid: toksičnost, kvaliteta življenja, neinferiornost

Stopnje	Kriteriji
Stopnja 4	↓toksičnost ali ↑QoL z dokazano neinferiornotjo ali superiornostjo v PFS/OS
Stopnja 3	Izboljšanje nekaterih simptomov, vendar brez dokazanega izboljšanja splošne QoL
Stopnja 2	ORR je povečan za ≥ 20%, vendar ni izboljšanja v toksičnosti, QoL, PFS ali OS
Stopnja 1	ORR je povečan za ≥ 20%, vendar ni izboljšanja v toksičnosti, QoL, PFS ali OS

Final, toxicity and QoL adjusted, magnitude clinical benefit grade

4	3	2	1

Highest magnitude clinical benefit grade that can be achieved grade 4.

Cilj zdravljenja: zazdravitev
primarni izid: PFS, ORR (za raziskave z eno skupino)

Stopnje	Kriteriji
Stopnja 3	PFS ≥ 6 m ORR ≥ 60% ORR ≥ 20% do < 60% in trajanje odg. ≥ 9 m
Stopnja 2	PFS ≥ 3-< 6 m ORR ≥ 40% do < 60% ORR ≥ 20% do < 40% in trajanje odg. ≥ 6 do < 9 m
Stopnja 1	PFS 2 do < 3m ORR ≥ 20% do < 40% in trajanje odg. < 6 m ORR ≥ 10% do < 20% in traianie odg. > 6 m

Final, toxicity and QoL adjusted, magnitude clinical benefit grade

4	3	2	1

Highest magnitude clinical benefit grade that can be achieved grade 4.

LEVELS OF EVIDENCE

I	Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity.
II	Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity.
III	Prospective cohort studies.
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies.
V	Studies without control group, case reports, experts' opinions.

GRADES OF RECOMMENDATION

A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended.
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended.
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional.
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended.
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended.



ER POSITIVE / HER-2 NEGATIVE MBC

The addition of a CDK4/6 inhibitor to Fulvestrant, in patients previously exposed to ET, provided significant improvement in median PFS (6 to 7 months) as well as improvement of QoL, and is one of the preferred treatment options, if a CDK4/6 inhibitor was not previously used.

OS results are awaited.

(LoE/GoR : I/A) (90%)

ESMO-MCBS: 4

* For pre and peri with OFS/OFA, and post-menopausal women and men



ER POSITIVE / HER-2 NEGATIVE MBC

The addition of a CDK4/6 inhibitor to an aromatase inhibitor, in patients naïve or pre-exposed to ET, provided a significant improvement in median PFS (~10 months), with an acceptable toxicity profile, and is therefore one of the preferred treatment options*. Patients relapsing < 12 months from the end of adjuvant AI were not included in the published studies and may not be suitable for this combination.

OS results are still awaited. QoL was comparable to that with ET alone.

(LoE/GoR : I/A) (90%)

ESMO-MCBS: 3

* for pre and peri with OFS/OFA, men (preferably with LHRH agonist) and post-menopausal women



ER POSITIVE / HER-2 NEGATIVE MBC

The addition of everolimus to an AI is a valid option for some patients previously exposed to endocrine therapy, since it significantly prolongs PFS, albeit without evidence of OS benefit.

The decision to treat must take into account the toxicities associated with this combination, lack of statistical significant OS benefit, cost and availability.

(LoE/GoR : I/B) (88%)

Tamoxifen or fulvestrant can also be combined with everolimus.

(LoE/GoR : II/B) (80%)

Adequate prevention, close monitoring and proactive treatment of adverse events is needed, particularly in older patients treated with everolimus due to the increased incidence of toxic deaths reported in the Bolero-2 trial. (LoE/GoR : I/B) (97%)

ESMO-MCBS: 2

* for pre and peri with OFS/OFA, men (preferably with LHRH agonist) and post-menopausal women

ESMO-MCBS

- **Ocena ali je rezultat izvedbe *veljavne klinične raziskave* dejansko *klinično pomembna korist* (kot le to definirajo izbrani evropski onkologi in biostatistiki)**
- **Pomoč pri vrednotenju dizajna klinične raziskave in poročanju izsledkov**
- **Ne gre za pravo oceno vrednosti (stroški niso upoštevani)**
- **Vodil bo v polemiko glede odobritve posameznih zdravil**

SIMPOZIJI SO PODPRLE NASLEDNJE DRUŽBE:

ASTRA ZENECA

MSD

ROCHE

ELI LILLY

MERCK

PFIZER

TAKEDA

AMGEN

EWOPHARMA

BAYER

STADA

NOVARTIS

SERVIER

ABBOTT

LEK

TEVA