



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO
DRUŠTVO

Onkološki inštitut Ljubljana
Sektor za internistično onkologijo

Sekcija za internistično
onkologijo

vabita na

5. dneve internistične onkologije

BOLNIKU PRILAGOJENO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA

Petek, 13.11.2009	Sobota, 14.11.2009
12.00-13.00: Satelitno predavanje	8.00-8.30: Skupščina Sekcije za internistično onkologijo
13.00-13.45: Prijava udeležencev in kosilo	
.....	
<i>Plenarno predavanje:</i>	
14.00-14.45: Inhibiting angiogenesis (<i>J. Soria</i>)	8.30-9.30: Antiangiogena terapija (neželeni učinki, podopomo zdravljenje) <i>dr. Borštnar + dr. Ovčariček, dr. Gregorič, dr. Ravnik</i>
14.45-15.00: Discussion	
.....	
15.00-15.30: EGFR status in zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč (<i>T. Čufer</i>)	9.30-10.00: Kava
15.30-15.40: Diskusija	<i>Primer 2:</i>
15.40-16.00: Kava	10.00-11.00: Kolorektalni rak <i>dr. Ocvirk + dr. Boc, dr. Mesti, dr. Ebert</i>
.....	
16.00-16.30: Genski podpisi kot napovedni dejavniki (<i>N. Snof</i>)	<i>Primer 3:</i>
16.30-16.40: Diskusija	11.00-12.00: Rak ledvic (tarčno in bolniku prilagojeno zdravljenje) <i>dr. Škrbinc + dr. Unk, dr. Horvat, dr. Lui Rusjan</i>
16.40-17.10: KRAS - pomen v zdravljenju raka debelega črevesa in danke (<i>J. Ocvirk</i>)	
17.10-17.20: Diskusija	12.00-12.30: Zaključki
17.20-17.50: c-KIT mutacije pri GISTu kot napovedni dejavniki (<i>B. Zakotnik</i>)	
17.50-18.00: Diskusija	

Organizacijski odbor:

Mag.Erika Matos, dr.med.

Doc.dr.Janja Ocvirk, dr.med.

Marko Boc, dr.med.

Andreja Mavec

Strokovni odbor:

Prof.dr.Tanja Čufer, dr.med.

Prof.dr.Branko Zakotnik, dr.med.

Doc.dr.Janja Ocvirk, dr.med.


Doc.dr.Barbara Jezeršek Novaković, dr.med.

Dr.Simona Borštinar, dr.med.


Dr.Breda Škrbinc, dr.med.

Mag.Erika Matos, dr.med.

Inhibiting angiogenesis



Jean Charles SORIA, M.D., Ph.D.
 Departement de Médecine



Angiogenesis is necessary for tumor growth

- To grow the tumor needs energy and oxygen
- This is achieved through neo-angiogenesis



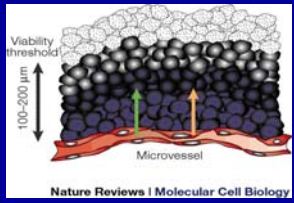
Nature Reviews | Molecular Cell Biology




Angiogenesis

Angiogenesis: development of new blood vessels from existing vasculature and/or circulating EPC, vessel mimicry by tumor cells

Central Hypothesis - any increase in tumor size must be preceded by an increase in tumor vasculature. This increase in tumor vasculature is stimulated by the tumor.

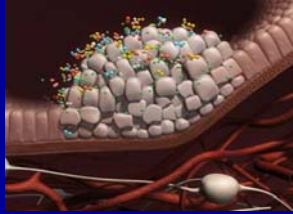


Nature Reviews | Molecular Cell Biology

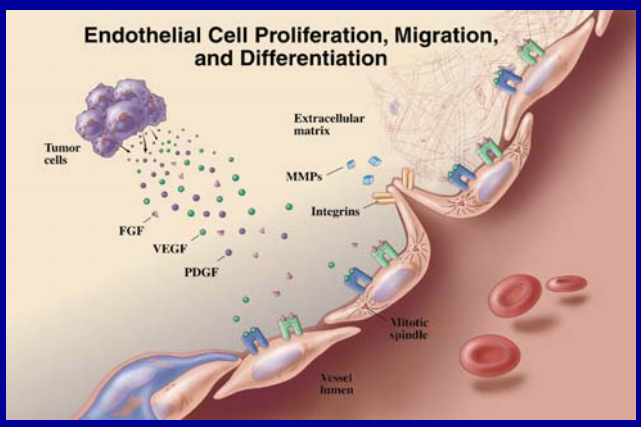


The tumor per se promotes angiogenesis

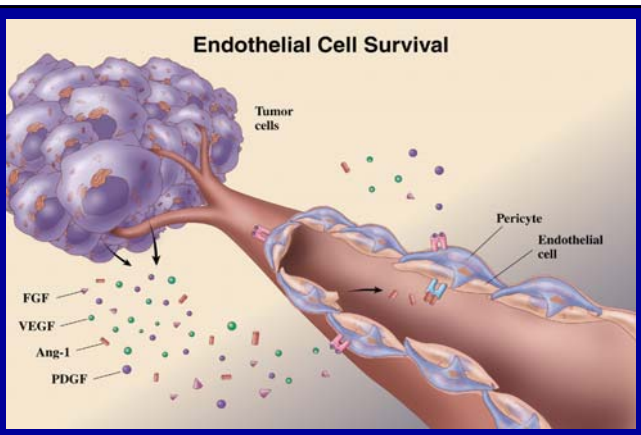
Through production of multiple growth factors and signaling molecules



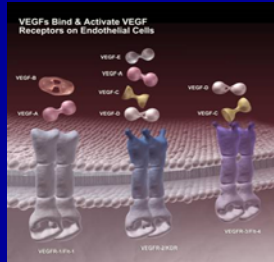
Endothelial Cell Proliferation, Migration, and Differentiation



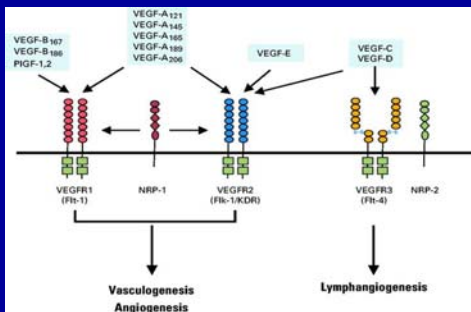
Endothelial Cell Survival



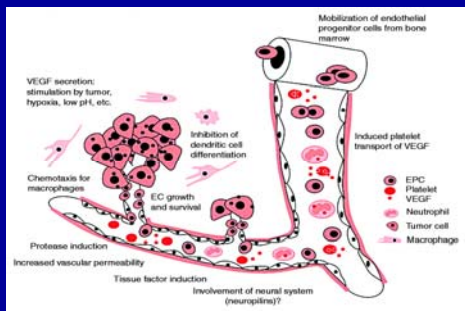
The strongest and best established stimulus is VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).



Binding specificity of various vascular endothelial growth factor (VEGF) family members and their receptors

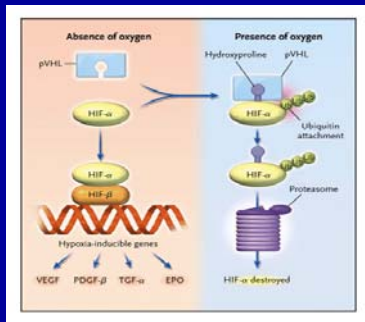


Multiple functions of VEGF

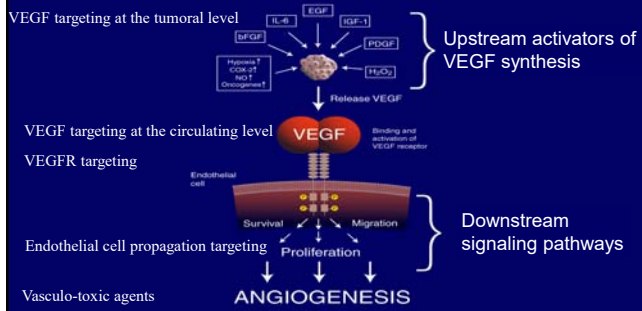


Ferrara, N. Oncologist 2004;9:2-10

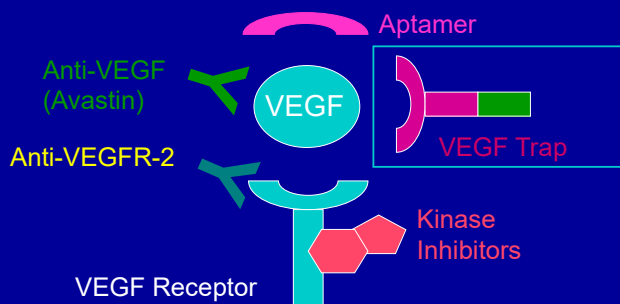
VHL controls HIF and thus VEGF



VEGF is a Key Mediator of Angiogenesis



Targeting the VEGF Pathway



The Mammouths: Antibodies

- Rapid discovery process
- Expensive and difficult to make
- Generics difficult to introduce
- IV requiring expert administration
- Potential immunogenicity
- Currently can only access external targets
- Synergy with Ct

- Trastuzumab - targets ErbB2 in breast cancer
- Cetuximab - targets ErbB1 in colorectal cancer and head and neck cancer
- Bevacizumab - binds to VEGF preventing it binding to the VEGF receptor

The Foxes: Small Molecules

- Long discovery process but specific SAR can be chemically engineered.
- Relatively simple and cheap to make.
- Can access internal targets in the cell.
- Patient convenience – usually oral.
- Compliance might be an issue.
- Drug-drug interaction and metabolism might be an issue.

Human kinome

TK: Tyrosine Kinase

TKL: Tyrosine Kinase-like

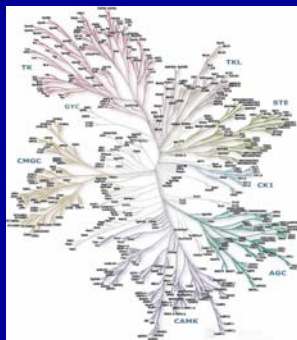
STE: Homologues of yeast sterility genes, MAPK, MEKK inclusions

CK1: Famille Casein Kinase 1

AGC: Familles PKA, PKG, PKC

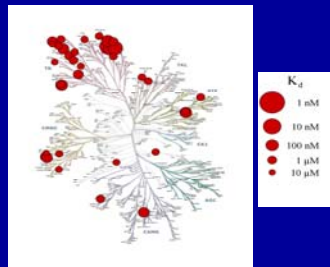
CAMK: Calmodulin-like kinases

CMGC: Familles CDK, MAPK, GSK3, CLK



Structural and chemical issues

A graphical method to represent the action of a drug on kinases

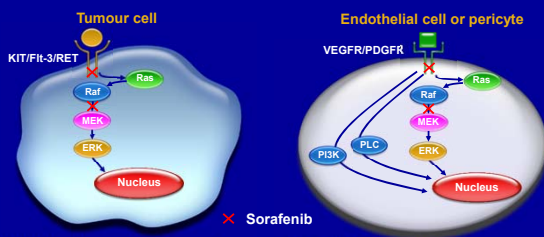


BAY43-9006 (sorafenib)

Fabian et al. *Nat. Biotech.* 2005; 23: 329

Sorafenib (Nexavar®)

An orally active multi-kinase inhibitor



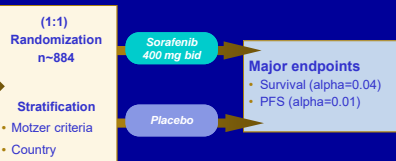
- Inhibits both serine/threonine and receptor tyrosine kinases *in vitro*^{1,2}
- Inhibits cell proliferation *in vitro* and both tumour growth and angiogenesis in tumour xenograft models^{1,3,4}

1. Wilhelm S, et al. *Cancer Res* 2004;64:7099-7109; 2. Levy AP, et al. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2006;47:213-214
3. Carlomagno F, et al. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:326-334; 4. Chang IS, et al. *Clin Cancer Res* 2005;11:9011S

RCC- Bay 43-9006

Eligibility criteria

- Histologically/cytologically confirmed, unresectable and/or metastatic disease
- Clear cell histology
- Measurable disease
- Failed one prior systemic therapy in last 8 months
- ECOG PS 0 or 1
- Good organ function
- No brain metastasis
- Poor risk Motzer group excluded



BAY 43 9006, Sorafenib

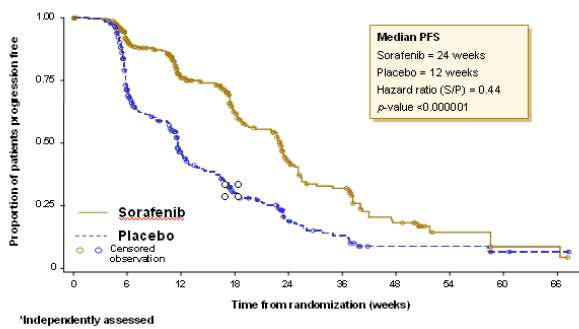
- Multicentric randomized trial versus placebo
- metastatic renal cell cancer, measurable disease, failure to cytokines (low risk patients excluded)
- 884 patients among which 769 evaluables
- Primary objective: response rate

	BAY 43 9006 (n = 335)	Placebo (n = 434)
Partial response	2 %	0 %
Stable disease	78 %	55 %
Treatment interruption	38 %	59 %

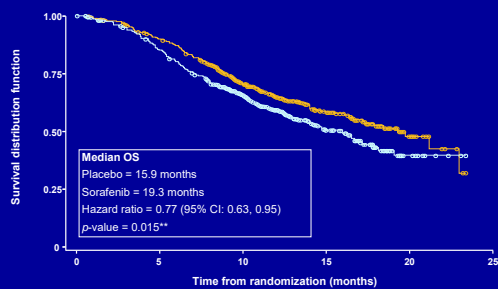
- PFS benefit in all subgroups

Abstract 4510, ASCO 2005, B. ESCUDIER

Progression-Free Survival Benefit*



Overall Survival Analysis 6 months post-crossover*



Of 367 events, a total of 122 deaths were reported in the low-risk and 245 in the intermediate-risk groups

*At 367 events, Nov. 30, 2005

**O'Brien-Fleming stopping boundary for significance was $p < 0.0094$

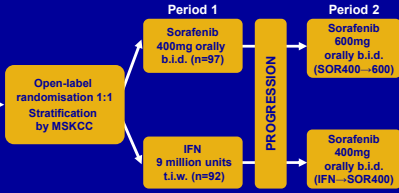
Escudier et al. N Engl J Med. 2007 Jan 11;356(2):125-34.

Study Design

First-line sorafenib versus IFN: randomised phase II trial

ELIGIBILITY CRITERIA

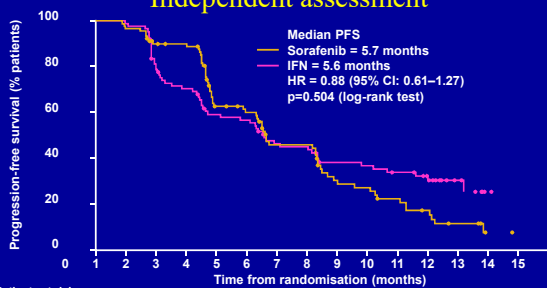
- Unresectable RCC ± metastases
- Clear cell histology
- Measurable disease
- No prior systemic therapy
- ECOG Performance Status 0 or 1
- Good organ function
- No brain metastases
- All MSKCC risk groups



ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group
MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
b.i.d. = twice daily; T.T.w. = three times weekly

Progression-free Survival: Period 1

Independent assessment



Patients at risk

Time (months)	Sorafenib	IFN
0	97	92
3	75	57
6	30	34
9	16	24
12	4	7
15	4	7

HCC: Epidemiology

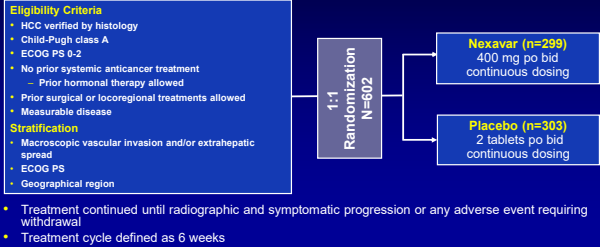
- HCC is the most common primary liver malignancy¹
- 711,000 cases globally in 2007¹; increasing worldwide incidence
 - US²: 8.2 / 3.0 (men/women) per 100,000²
 - Estimated 19,160 new cases in US in 2007
 - Estimated 16,780 deaths due to liver cancer in US in 2007
- Sixth leading cause of cancer globally³
 - Third leading cause of death from cancer¹

¹Age-adjusted incidence in men/women per 100,000 to 20,000 US standard population

¹ Global Cancer Facts and Figures 2007, American Cancer Society; ² Jemal A et al. CA Cancer J Clin. 2007; 57:43-66; ³ Parkin et al.

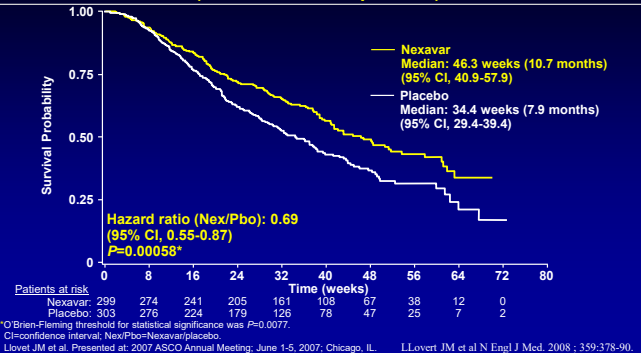
Phase III SHARP Trial: Nexavar in HCC:

- 1^o endpoints: OS, time to symptomatic progression (FHSI8-TSP)
- 2^o endpoints: Time to progression, disease control rate, safety



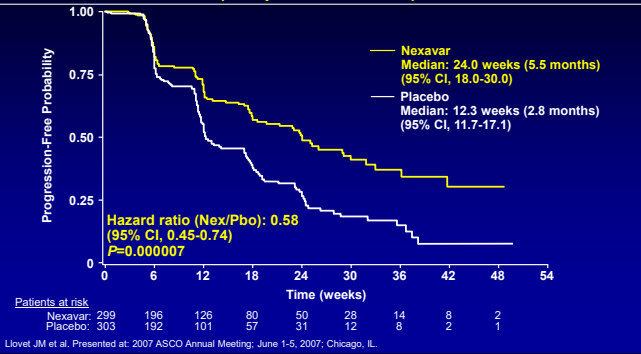
ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status.
Llovet JM et al. Presented at: 2007 ASCO Annual Meeting; June 1-5, 2007; Chicago, IL.

Phase III SHARP Trial: Overall Survival (Intent-to-Treat Population)

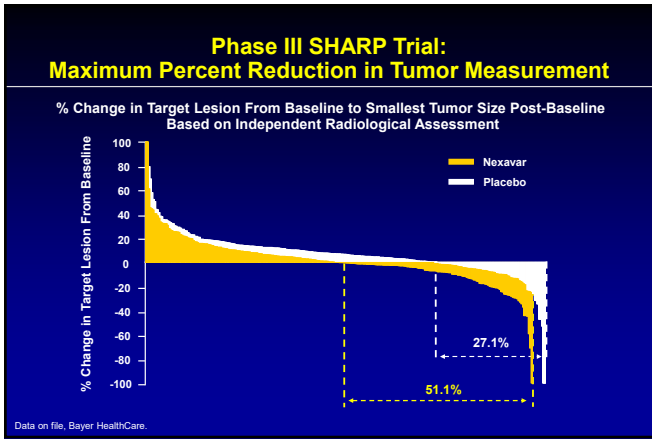


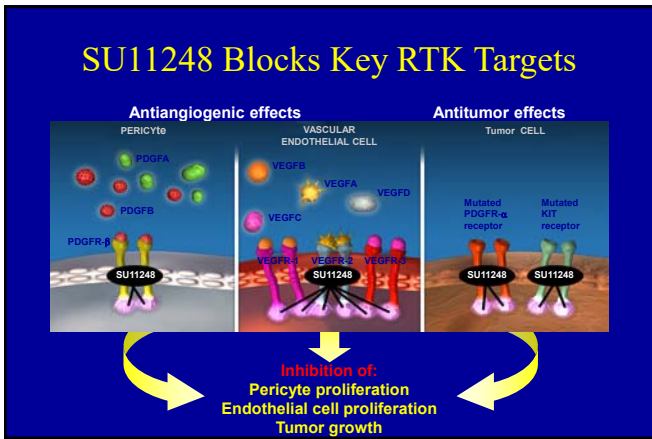
Llovet JM et al. Presented at: 2007 ASCO Annual Meeting; June 1-5, 2007; Chicago, IL. Llovet JM et al N Engl J Med. 2008 ; 359:378-90.

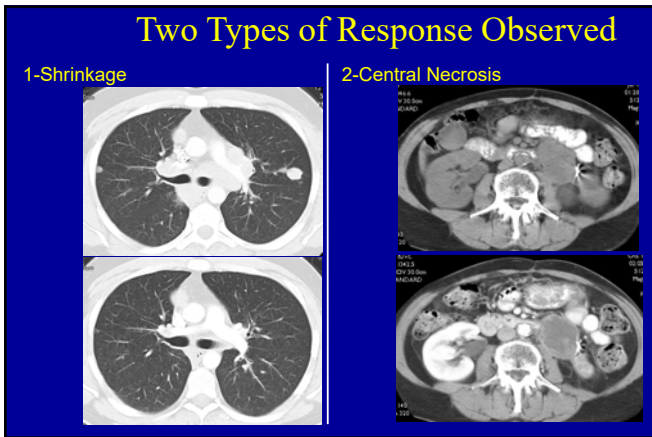
Phase III SHARP Trial: Time to Tumor Progression (Independent Review)



Llovet JM et al. Presented at: 2007 ASCO Annual Meeting; June 1-5, 2007; Chicago, IL.







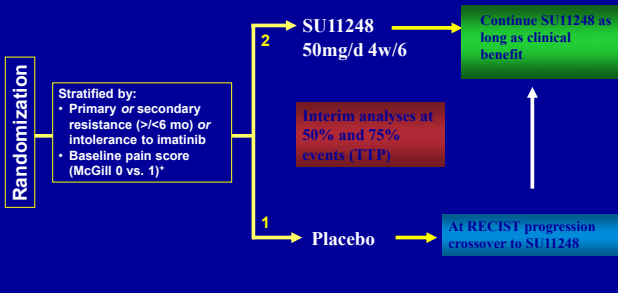
SU11248 Phase I / II Study Treatment response (RECIST)

Response	Patients (N=97)
PR	8 (8%)
SD: Stable disease	
6 weeks – 6 months	32 (33%)
≥ 6 months	36 (37%)
PD or SD < 6 weeks	21 (22%)

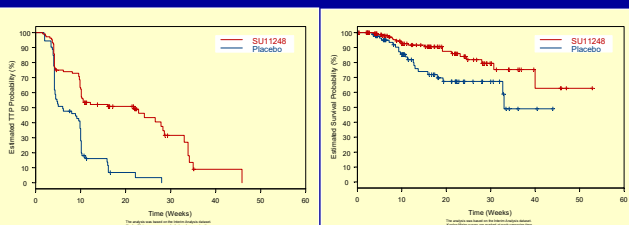
Demetri Asco 2004

Phase III study design

Randomized, multicenter trial conducted at 56 sites in US, Australia, Europe, and Asia (Singapore)

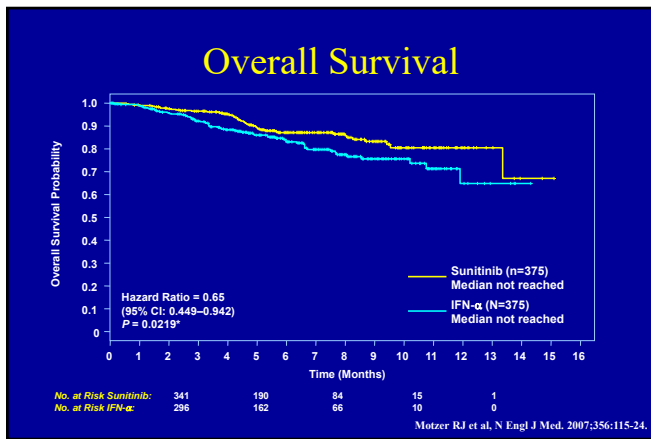


Phase III : TTP and OS by treatment



Median TTP placebo: 1.5 m
Median TTP SU11248: 6.3m
P = 0.00001

P = 0.0067



Outcome Summary

	<i>Sunitinib</i>	<i>IFN-α</i>
<i>Median Progression-free Survival*, mos (95% CI)</i>		
<i>Independent Review</i>	11 (10-12)	5 (4-6)
<i>Investigator</i>	11 (8-14)	4 (4-5)
<i>Objective response*, % (95% CI)</i>		
<i>Independent Review</i>	31 (26-36)	6 (4-9)
<i>Investigator</i>	37 (32-42)	9 (6-12)
<i>Safety</i>	Acceptable	—
<i>Patient-reported Outcomes</i>	Superior	—

***Sunitinib vs IFN-α: P <0.000001**

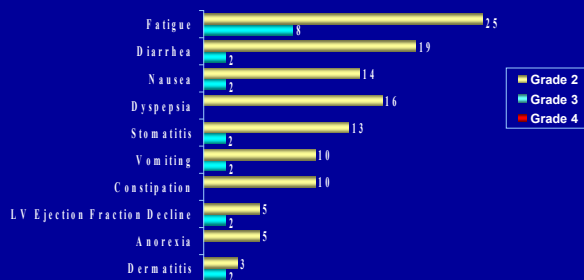
- ### Angiogenic toxicity
- Hypertension
 - Infarctus
 - Thrombosis, embolism
 - Microangiopathy
 - Diarrhea
 - CNS toxicity
 - Hematological toxicity
 - Skin toxicity
 - Oedema
 - Thyroid dysfunction
 - Necrosis
 - Bleeding

Incidence of Grade 3/4 Sorafenib-Emergent Adverse Events* in ≥2% patients

	Sorafenib (n=451)		Placebo (n=451)	
	Any grade	Grades 3/4	Any grade	Grades 3/4
Decreased hemoglobin	34 (8%)	12 (3%)	33 (7%)	20 (4%)
Hypertension	76 (17%)	16 (4%)	8 (2%)	2 (<1%)
Fatigue	165 (37%)	22 (5%)	125 (28%)	16 (4%)
Diarrhea	195 (43%)	11 (2%)	58 (13%)	3 (1%)
Hand-foot skin reaction	134 (30%)	25 (6%)	30 (7%)	-
Tumor pain	29 (6%)	13 (3%)	24 (5%)	8 (2%)
Bone pain	34 (8%)	3 (1%)	35 (8%)	15 (3%)
Dyspnea	65 (14%)	16 (4%)	52 (12%)	11 (2%)

*NCI-CTC Version 3.0

Incidence of Treatment-Related AEs



SU11248 for Renal Cell Carcinoma

Hair-modification



Nail splintering

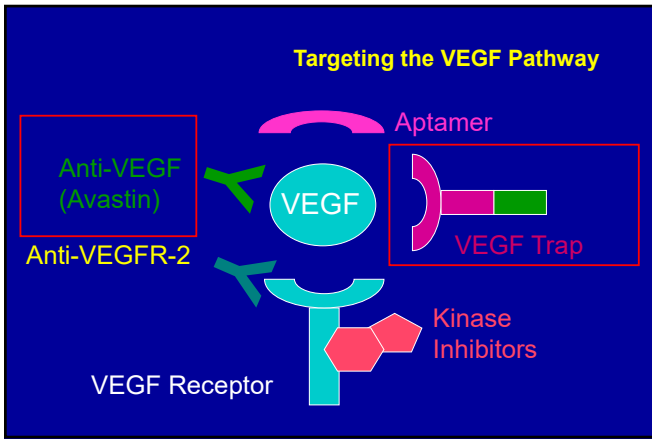


Hand-foot skin reaction




Issues with oral anti-angiogenic agents

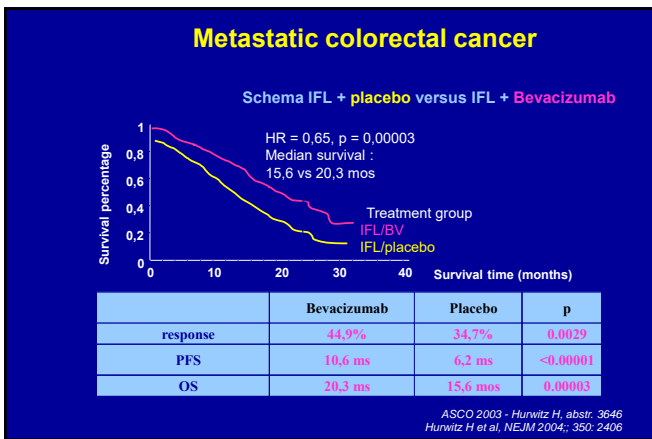
- Acute vs chronic toxicity
- Multi-targeted agents => difficult fine-tuning
- Compliance and dosing
- Drug-drug interaction, PGP inhibition
- Metabolism (CYP3A4)
- Resistance



rhuMab VEGF (Recombinant Humanized Monoclonal Antibody to VEGF)

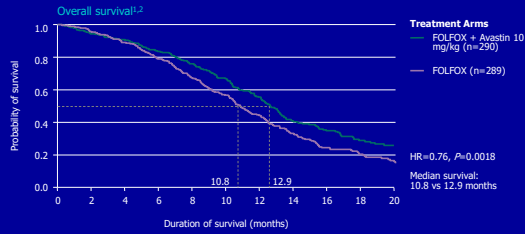


- Humanized to avoid immunogenicity (93% human, 7% murine).
- Recognises all isoforms of vascular endothelial growth factor, $K_d = 8 \times 10^{-10} M$
- Terminal half life 17-21 days



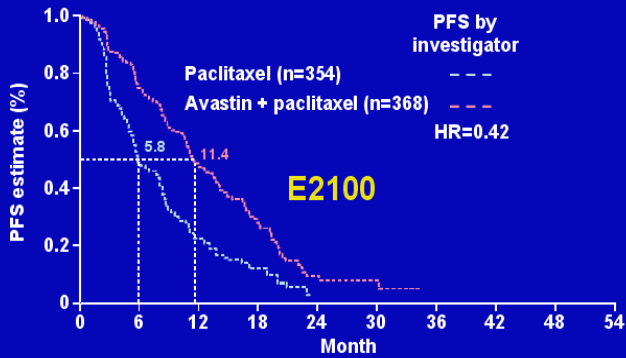
AVASTIN/5FU PLUS OXALIPLATIN (FOLFOX)—AVASTIN SIGNIFICANTLY INCREASED OVERALL SURVIVAL

- Avastin plus FOLFOX significantly increased overall survival vs. FOLFOX alone!



References: 1. Gantchoff BJ et al. *J Clin Oncol.* 23:16, 2005 (suppl; abstr 2). 2. Data on file, Roche.

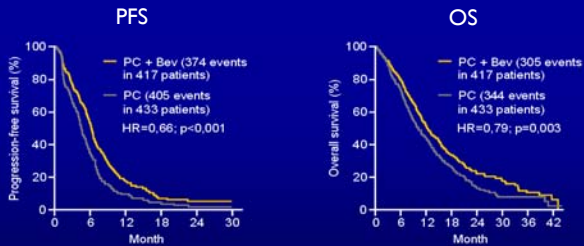
BREAST: PFS increased not OS



Cameron 2008
Avastin SmPC 2008

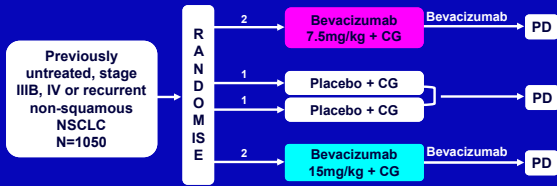


E4599



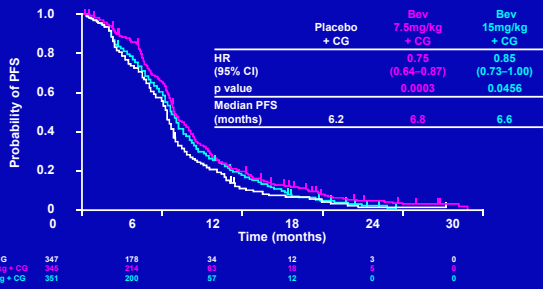
- Non-SCC NSCLC front line

AVAiL: study design

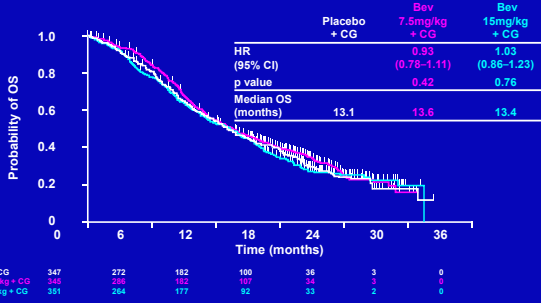


- Cisplatin 80mg/m² D1 + gemcitabine 1,250mg/m² D1 D8 + bevacizumab or placebo i.v. D1 (6 cycles delivered every 3 weeks)
- No protocol-specified crossover to bevacizumab
- Stratification factors: disease stage, ECOG PS, region, gender

AVAiL: significant prolongation of PFS (primary endpoint)



AVAiL: no significant benefit in OS* (secondary endpoint)



Comparative results

	ECOg 4599		AVAiL		
	CP	CP + Bev. 15mg/kg	CG + Placebo	CG + Bev. 7.5mg/kg	CG + Bev. 15mg/kg
n	433	417	324	323	332
Response rate (%)	15	35	21.6	37.8	34.6
PFS (months)	4.5	6.2	6.2	6.8	6.6
HR (IC 95%)		0.66 (0.57-0.77)		0.75 (0.64-0.87)	0.85 (0.73-1.00)
p		<0.001		0.0003	0.0456

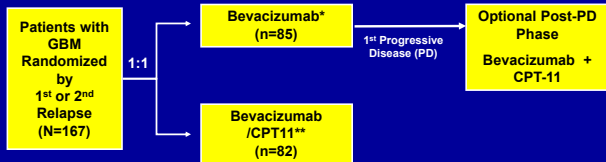
Bevacizumab pooled study

Trial	N	OS		PFS	
		Events	HR (CI 95%)	Events	HR (CI 95%)
AVAiL 7,5 mg*	Control	324			
	Bev.	345	233	0.92 (0.77-1.10)	0.75 (0.64-0.87)
AVAiL 15 mg*	Control	324			
	Bev.	351	242	1.02 (0.85-1.22)	0.85 (0.73-1.00)
E4599	Control	433	344		405
	Bev.	417	305	0.79 (0.67-0.92)	374
Global	Control	1081			
	Bev.	1113		0.89 (0.81-0.99)	0.75 (0.68-0.82)

Bev. = Bevacizumab

* In the AVAiL trial, different control patients were used for arm 7.5 mg and arm 15 mg, so these two arms can be considered as two distinct trials in the pooled analysis.

Phase II, Randomized, Non-comparative Clinical Trial of Bevacizumab Alone or in Combination with CPT-11 Prolongs 6-Month Progression-free Survival in Recurrent, Treatment-Refractory Glioblastoma

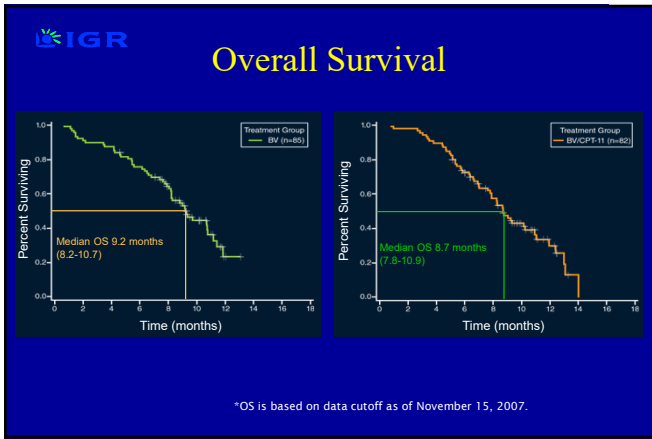


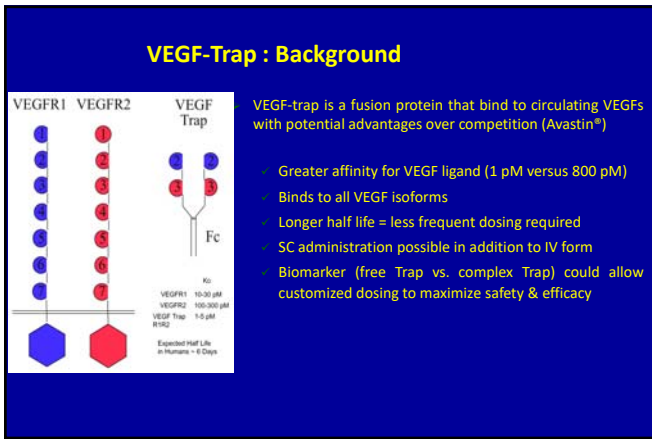
Stratification by:
• KPS: 70-80, 90-100
• 1st, 2nd relapse

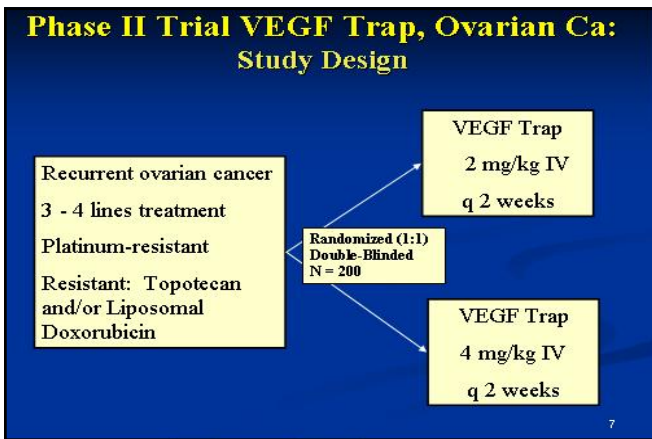
* Bevacizumab: 10 mg/kg every 2 weeks
** CPT-11: EIAED: 340 mg/m² IV over 90 minutes
Non-EIAED: 125 mg/m² IV over 90 minutes
enzyme-inducing anti-epileptic drugs (EIAEDs)

A treatment cycle = 6 week period of therapy

T Cloughesy et al, ASCO 2008



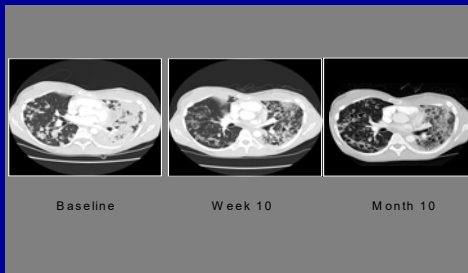




**Preliminary Efficacy:
Blinded Pooled Summary (N=162)**

	n	Percent (%)
Radiological Partial Response (PR)	13	8% 6 responders in primary platinum-resistant pts
50% Decline in CA-125	21	13% 9 patients had radiographic PR
Stable Disease + PR (total)		
at 4 weeks	138	85%
at 14 weeks	67	41% (28 of 67 pts still on study)
at 22 weeks	25	15% (18 of 25 pts still on study)
at 30 weeks	7	4% (All 7 pts still on study)

**VEGF Trap Antitumor Activity
800 mcg/kg SC twice weekly**



- 35-year-old woman with advanced bronchoalveolar carcinoma
- Previous treatment with cisplatin + gemcitabine, docetaxel + bortezomib, and erlotinib

Courtesy F Shepherd



Phase III trials of VEGF-TRAP

DOCETAXEL



2nd line NSCLC (ADK)
1st line HRPC

GEM



1st line Pancreas:
negative

Resistance to anti-angiogenic compounds

- Heterogeneity of the endothelial cells
- Heterogeneity of the angiogenic factors
- Heterogeneity of the tumor cells
- Impact of the tumor environment
- Compensatory response to therapy
- Pharmacokinetic resistance

Hétérogénéité de la cellule endothéliale

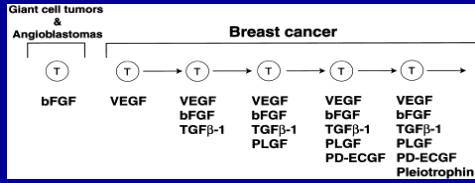
- In theory the endothelial cell is more stable than the tumor cell
- In reality:
 - Great heterogeneity of the vessels involved in angiogenesis
 - Endothelial cells can share same mutations as tumor cells
 - Gene expression can be modulated by environment
 - 15 to 85% of endothelial cells have the same chromosomal alterations as the lymphoma cells

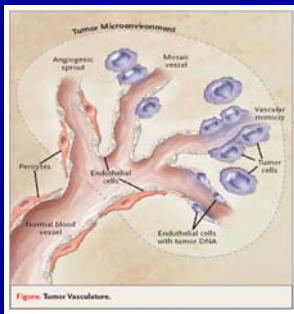
Streubel B, N Eng J Med, 351: 250-9, 2004.

Table 1. Cytogenetic Findings in 27 B-Cell Non-Hodgkin's Lymphomas and the Corresponding Tumor Endothelial Cells.^a

Case No.	Diagnosis	Site	Patient's Age and Sex	Cytogenetic Aberrations		Endothelial Cell Markers	Endothelial Cells with Genetic Aberrations %
				In Lymphoma Cells (Stem-Cell Line)	In Endothelial Cells		
1	FL1 ^b	Lymph node	55 y, M	49,XX,-X,-X,+11,(14)t(14;21)(q32;q21),+21	t(14;21)(q32;q21)	CD11, WF	21
2	FL3 ^c	Lymph node	43 y, M	53,XX,-2,-3,-7,-7,-8,-11,-12,-14,t(14;21)(q32;q21)	t(14;21)(q32;q21)	CD11, UEL	32
3	FL2 ^d	Lymph node	63 y, F	49,XX,-X,-5,-der(9)t(11;9)(q11;q33),+t(9;10)(p14;p13)t(9;2)(q21)	t(14;18)(q32;q21),-X,-5	CD11, WF	28
4	FL2 ^e	Lymph node	83 y, F	47,XX,-7,t(14;18)(q32;q21)	t(14;18)(q32;q21),-7	CD11, CD34	29
5	FL1 ^f	Lymph node	32 y, M	46,XY,t(14;18)(q32;q21)	t(14;18)(q32;q21)	CD11, WF, UEL, CD34	80
6	FL3	Lymph node	60 y, F	t(14;18)(q32;q21)IGH con BCL2-2	t(14;18)(q32;q21)	CD11, WF, UEL, CD34	53
7	FL1 ^g	Lymph node	48 y, M	46,XY,t(14;18)(q32;q21)	t(14;18)(q32;q21)	CD11, UEL	48
8	FL1 ^h	Lymph node	54 y, F	49,XX,-(1;2)(q43;q24),-2,-6,-6,-6,(14;21)(p15;p11),del(6)(q21),-7,-dup(9)(q23),+13,t(14;18)(q32;q21)	t(14;18)(q32;q21),-7,-13,-13,-13	CD11, WF	50
9	FL1 ⁱ	Lymph node	39 y, F	46,XX,-(14;18)(q32;q21)	t(14;18)(q32;q21)	CD11, WF	63
10	FL1 ^j	Lymph node	40 y, M	46,XY,t(14;18)(q32;q21)	t(14;18)(q32;q21)	CD11, CD34	27
11	FL1 ^k	Lymph node	46 y, M	46,XY,t(14;18)(q32;q21),del(13)(q12;q13)	t(14;18)(q32;q21), del(13)(q12;q13)	CD11, WF, UEL, CD34	18
12	FL1 ^l	Lymph node	60 y, F	48,XX,-5,+5,t(14;18)(q32;q21)	t(14;18)(q32;q21),+5,+5	CD11, WF, UEL, CD34	21
13	FL1 ^m	Lymph node	68 y, M	47,XY,-7,t(14;18)(q32;q21)	t(14;18)(q32;q21),-7	CD11, WF, UEL, CD34	29
14	FL1	Rectum	67 y, M	t(14;18)(q32;q21)IGH con BCL2-2	t(14;18)(q32;q21)	CD11, CD34	64
15	MCL	Lymph node	70 y, M	t(11;14)(q13;q32)(BCL1 con IGH-2-3)	t(11;14)(q13;q32)-2-3	CD11, WF, UEL, CD34	77
16	MCL	Lymph node	62 y, M	t(11;14)(q13;q32)(BCL1 con IGH-2)	t(11;14)(q13;q32)	CD11, CD34	41
17	MCL	Lymph node	73 y, M	t(11;14)(q13;q32)(BCL1 con IGH-2)	t(11;14)(q13;q32)	CD11, WF, UEL, CD34	77
18	MCL	Lymph node	76 y, M	t(11;14)(q13;q32)(BCL1 con IGH-2)	t(11;14)(q13;q32)	CD11, WF, UEL, CD34	85
19	MCL	Lymph node	70 y, M	t(11;14)(q13;q32)(BCL1 con IGH-2)	t(11;14)(q13;q32)	CD11, WF	42
20	MCL ⁱ	Lymph node	59 y, M	42,XYY,del(1)(p15-p11)(q12;q12),-16,-7,t(12;21)(q11;q13)-2,t(12;19)(q13;q21),-ve	t(11;14)(q13;q32)-2	CD11, CD34	48

Linear simple vs complex model





Open questions

- ❖ Looking for the 'Angiogenic profile'
 - Clinical, biological or pathological predictors of angiogenesis-dependency have not been established
 - baseline serum VEGF ?
 - Cytokine and angiogenic (CAF) profiling ?
 - Circulating endothelial progenitor cells ?

❖ Cost



VOLUME 27 NUMBER 9 MARCH 20 2009

Institut de cancérologie GUSTAVE ROUSSY
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY EDITORIAL

From Theoretical Synergy to Clinical Supra-Additive Toxicity

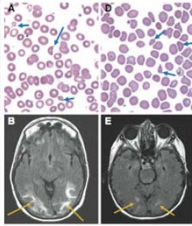
Jean-Charles Soria and Christophe Massard, Université Paris XI, Service des Innovations Thérapeutiques Précoces, Département de Médecine, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France
Hassane Izziène, Service de néphrologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

Phase I Trial of Bevacizumab Plus Escalated Doses of Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma

Daniel R. Feldman, Michael S. Baum, Michelle S. Ginsberg, Hans Hansson, Carlos D. Finkelstein, Suzanne Vidossin, Patricia Fleckner, Eben Bensen, Nancy Adell, Susan Paul, and Robert J. Motzer

- High response rate: 1 CR and 12 PR (RR=52%)
- MTD defined
- But high degree of HYPERTENSION and VASCULAR Pb
- Not recommended +++ because of late toxicities

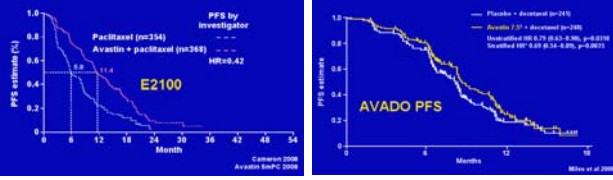


Feldman DR et al, JCO 2009

Institut de cancérologie GUSTAVE ROUSSY
ESMO

Are all backbone CT equivalent with bev. ?

- ❖ **Probably no**, but little preclinical data (difficult to generate)
- ❖ Breast cancer arena: Paclitaxel >> Docetaxel with Bev ?



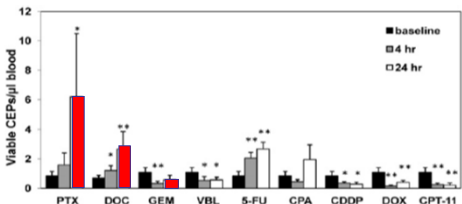
- ❖ Carbo-taxol a weaker backbone but a better partner to Bev?
- ❖ Cis-Gem not the ideal bride ?

Institut de cancérologie GUSTAVE ROUSSY
ESMO

Chemotherapeutics as Vascular Disrupting Agents?

Rapid Chemotherapy-Induced Acute Endothelial Progenitor Cell Mobilization: Implications for Antiangiogenic Drugs as Chemosensitizing Agents

Cell Press



Paclitaxel induces CEP mobilization, not GMZ, twice more than DOC
=> Better synergy with bevacizumab ?

Shaked Y et al, Sept 9, 2008

Open questions

- ❖ The triplet era : platinum-based combo + Mab
 - Which optimal platinum-based combo (i.e. pemetrexed-cisplatin) ?
 - Which optimal Mab (bevacizumab ? cetuximab ?)
- ❖ The quadriplet era ?
 - More is not always better: the CAIRO study in CRC

SWOG Phase III Study: S0819

NSCLC Adv Stage

Tumor Tissue available (EGFR FISH testing)

1505 patients (618 FISH +)

R A N D O M I Z E

Paclitaxel Carboplatin *Bevacizumab → *Bevacizumab

Paclitaxel Carboplatin Cetuximab *Bevacizumab → Cetuximab *Bevacizumab

PFS is Primary Endpoint

PC: Paclitaxel: 200 mg/m² & Carboplatin: AUC = 6
 Cetuximab: 400 mg/m², then 250 mg/m² weekly
 *In Bevacizumab Eligible: 15 mg/kg every 3 weeks (piloted in S0536)
 Correlative Science: Tumor: EGFR/HER pathways; KRAS
 Genomic DNA: EGFR polymorphisms
 Plasma: Proteomic predictor

Angiogenesis

Angiogenesis contributes to more than 70 disorders

The Two Faces of Angiogenesis

WHEN EXTRA BLOOD VESSELS COULD HELP:

- Baldness
- Stroke
- Heart ischemia
- Fracture
- Limb ischemia

WHEN BLOOD VESSELS GET PART OF THE PROBLEM:

- Blindness
- Cancer
- Arthritis
- Uterus
- Obesity

Jain R, Carmeliet P. Sci Am 2001
 Carmeliet P. Nature Med 2003;9:653-63

EGFR status and treatment of NSCLC

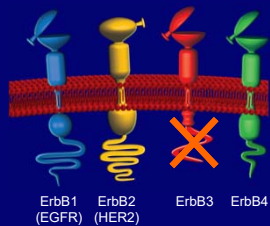
Tanja Cufer, MD, PhD

University Clinic Golnik
Medical Faculty Ljubljana

Ljubljana, 2009

Members of the ErbB or HER family of genes and their receptors

- ErbB1: human epidermal growth factor receptor (EGFR, HER1)
- ErbB2 (HER2): no ligand; receptor protein = p185^{HER2}
- ErbB3: no tyrosine kinase activity
- ErbB4: binds ligands and has tyrosine kinase activity

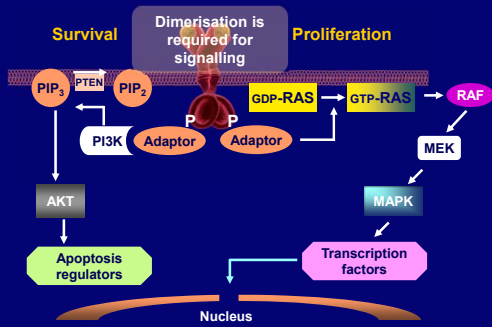


EGFR in NSCLC

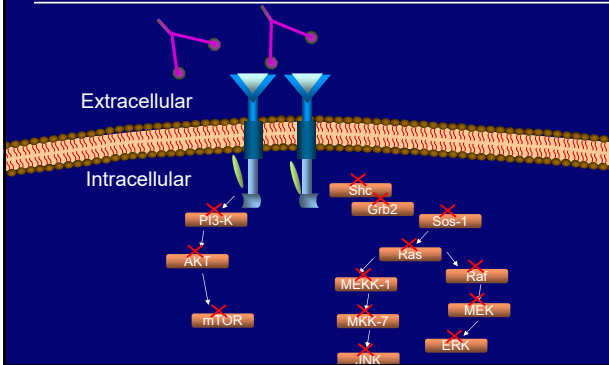
- EGFR is frequently dysregulated in NSCLC
- EGFR activation initiates a signal transduction cascade that promotes tumour-cell proliferation and survival
- Overexpression of EGFR can transform cells in a ligand-dependent manner
- EGFR blockade inhibits tumourigenicity

Arteaga. Semin Oncol 2003

EGFR signalling pathways



Mechanism of action of Anti-EGFR agents: MAb, TKI



Anti-EGFR agents for treatment of NSCLC

- Small molecules
 - Gefitinib
 - Erlotinib
- Monoclonal antibodies
 - Cetuximab

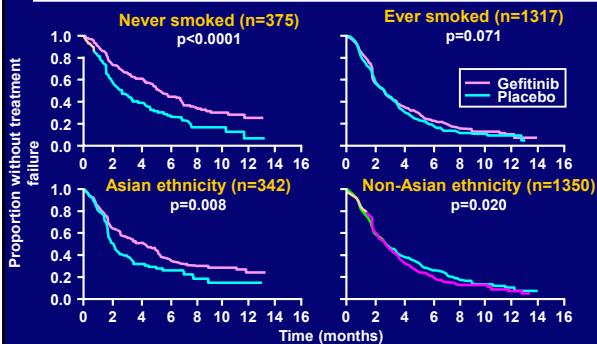
Gefitinib

Gefitinib – Phase II, III trials in heavily pretreated unselected NSCLC patients

- In Phase II trials IDEAL1 and IDEAL2 , gefitinib 250 mg/day was generally well tolerated and demonstrated objective response rates of 12-18% and symptom relief in >40% of symptomatic patients with pretreated, advanced NSCLC^{4,5}
- Accelerated approval by FDA in 2003
- In Phase III ISEL trial , evaluating gefitinib vs. placebo in heavily pre-treated patients, gefitinib resulted in significantly higher RR and TTF without significant difference in OS
- Restriction of use by FDA in 2005

Fukuoka et al 2003; Kris et al 2003; Thatcher et al 2005

ISEL : TTF by smoking history and ethnic origin



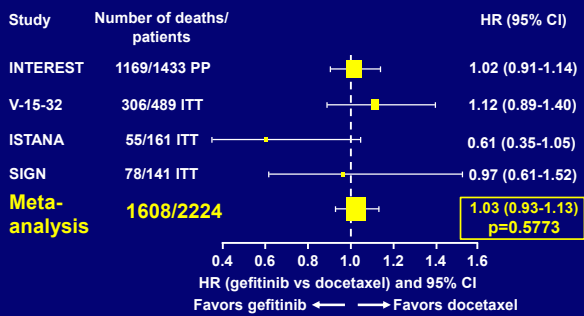
Comparison of gefitinib vs. docetaxel in second line therapy: meta-analysis trials

Four open-label, randomized trials:

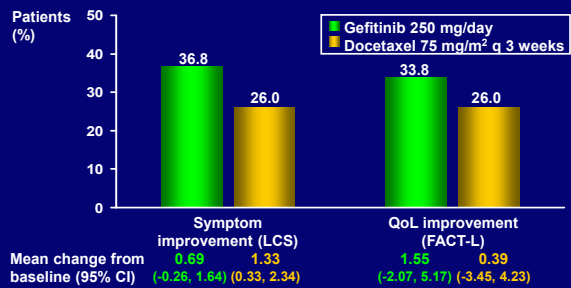
- SIGN (Cufer et al 2006)
- INTEREST (Kim et al 2008)
- V-15-32 (Maruyama et al 2008),
- ISTANA (Lee et al 2008)

F. Shepherd, ASCO 2009

Meta-analysis: Forest plot OS(all patients)



SIGN: clinically relevant improvement in symptoms and QoL



LCS, Lung Cancer Subscale; FACT-L, Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung

Cufer et al 2006

IPASS: Toxicities

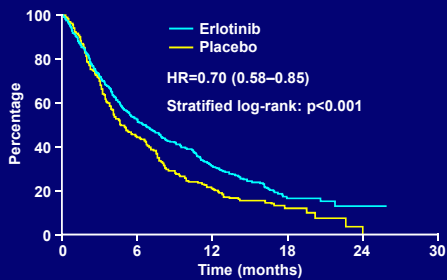
- Gefitinib associated with acceptable toxicity profile
 - AEs more common with gefitinib: rash or acne, diarrhea, elevated liver enzymes
 - AEs more common with carboplatin/paclitaxel: neurotoxicity, nausea and vomiting, hematologic toxicity

Incidence, %	Gefitinib (n = 609)	Paclitaxel/Carboplatin (n = 608)
Any grade 3/4 AE	28.7	61.0
AE leading to discontinuation	6.9	13.6
AE leading to dose modification	16.1	35.2 (carboplatin) 37.5 (paclitaxel)
Serious AE, including death	16.3	15.6

Mok TS, et al. N Engl J Med. 2009

Erlotinib

BR.21 Phase III study: Erlotinib vs BSC in pretreated patients : overall survival



Shepherd F, et al. N Engl J Med 2005

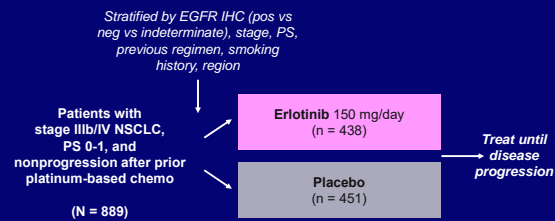
BR.21: time to deterioration of QoL symptoms

	Erlotinib		Placebo		p*
	n	Median months (95% CI)	n	Median months (95% CI)	
Cough	298	4.9 (3.8–7.4)	153	3.7 (2–4.9)	0.04
Dyspnoea	353	4.7 (3.8–6.2)	179	2.9 (2–4.8)	0.01
Pain	348	2.8 (2.4–3)	179	1.9 (1.8–2.8)	0.02

*Unadjusted

QoL = quality of life

SATURN Phase III Study: Erlotinib vs Pbo as Maintenance in Advanced NSCLC

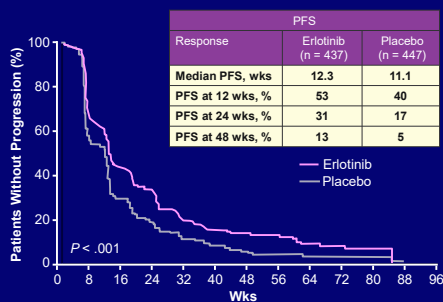


- Primary endpoint: PFS (all patients and in patients with EGFR IHC-positive tumors)
- Secondary endpoints: OS (all patients and in patients with EGFR IHC-positive tumors), safety, TTP, biomarker analyses, QoL

Cappuzzo F, et al. ASCO 2009

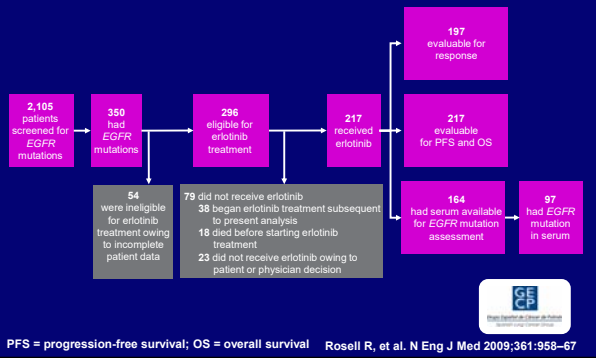
SATURN Phase III Study: Erlotinib Improves PFS as Maintenance in Advanced NSCLC

- PFS significantly improved by 41% vs placebo
- Significant improvements in response and disease-control rates

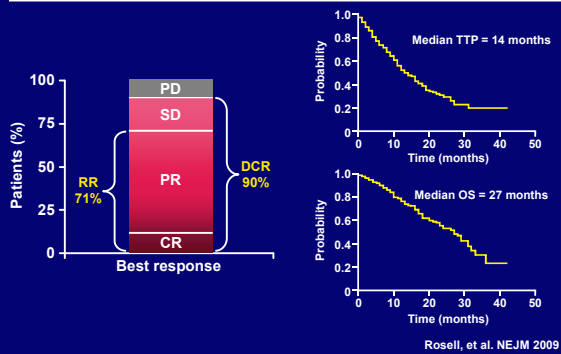


Cappuzzo F, et al. ASCO 2009

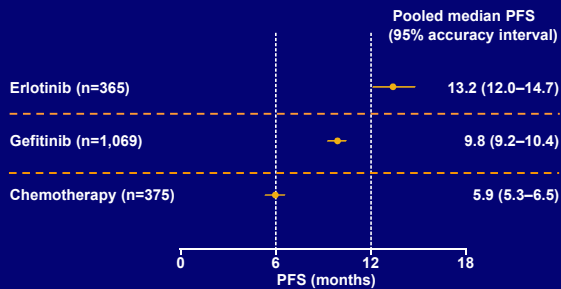
Screening for *EGFR* mutations: the Spanish Lung Cancer Group trial



Erlotinib in *EGFR* mutation+ NSCLC: Spanish Lung Cancer Group (SLCG)



Pooled analysis: patients with *EGFR* mutations treated with an *EGFR* TKI or chemotherapy*



*Any line of therapy; PFS = progression-free survival. Paz-Ares, et al. JTO 2009;4 (Suppl. 1):S352 (Abs. B9.7)

EGFR status

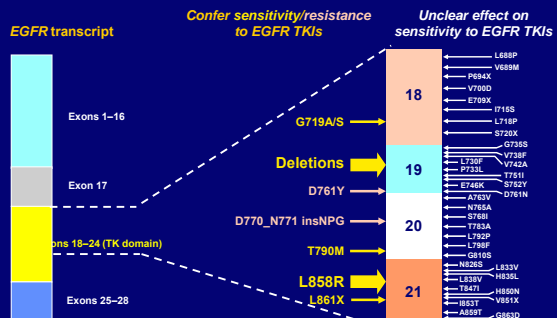
- EGFR protein expression (IHC)
- EGFR gene copy (FISH, CISH)
- EGFR mutations (PCR)
- KRAS mutations (PCR)

Implementation of EGFR testing in Dutch laboratories

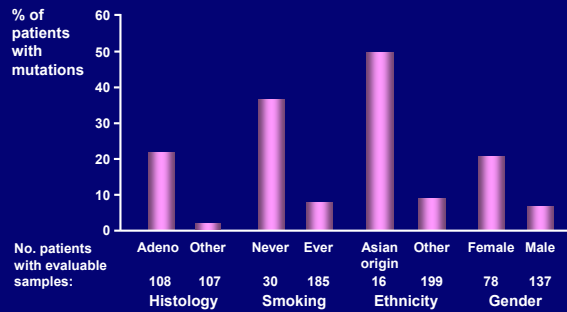
	Mutation detected/total
K-ras mutation	9/10
EGFR deletion exon 19	9/10
EGFR exon 21 mutation	9/10
EGFR exon 20 T790M	9/10
FISH/CISH	12/17 case no amplification in 6-7/8 labs
IHC	8 labs/ 7 antibodies/strong variation

Thunnissen et al. WCLC 2009

Mutations identified in EGFR gene

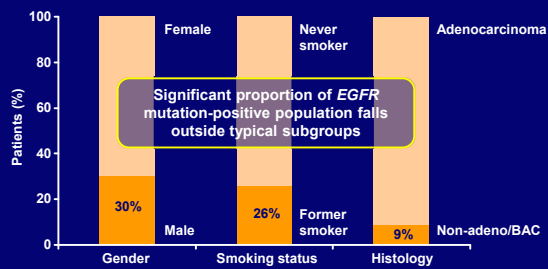


ISEL : EGFR mutations and clinical characteristics



SLCG trial in advanced NSCLC

Mutations found in 350/2105 (16%) of patients



Rosell, et al. NEJM 2009

Resistance to Anti-EGFR therapy

- Additional EGFR mutations
- Mutations in exon 20
- Amplification of MET proto-oncogene

Mechanisms to overcome resistance

- Dual PI3K and MAPK signaling pathways blockade
- Intermittent high dosing of EGFR inhibitors

EGFR-TKI in combination with chemotherapy in NSCLC

- Gefitinib or erlotinib in combination with platinum doublets
 - gemcitabine / cisplatin (INTACT 1¹, TALENT²)
 - carboplatin / paclitaxel (INTACT 2³, TRIBUTE⁴)
- No survival advantage over placebo reported in Phase III trials for either gefitinib (INTACT 1 and 2) or erlotinib (TALENT and TRIBUTE)

¹Giaccone et al 2004; ²Gatzemeier et al 2004; ³Herbst et al 2004; ⁴Herbst et al 2004

Cetuximab

FLEX Phase III Study of Cetuximab in NSCLC

- In FLEX, the addition of cetuximab to standard first-line chemotherapy significantly improved OS in advanced NSCLC, regardless of histology^[1]
 - Median OS: 11.3 vs 10.1 mos with chemotherapy alone ($P = .04$)
 - 1-yr survival: 47% vs 42% with chemotherapy alone
- FLEX biomarker analysis conducted to evaluate molecular and clinical predictors of outcome with cetuximab in NSCLC^[2]
 - Wild-type *KRAS* associated with better outcome vs mutated *KRAS* in CRC^[3]
 - High *EGFR* copy number associated with response in CRC and NSCLC^[4]

1. Pirker R, et al. Lancet. 2009;272:1525-1531. 2. O'Byrne K, et al. ASCO 2009, Abstract 8007. 3. Van Cutsem E, et al. N Engl J Med. 2009;360:1408-1417. 4. Cappuzzo F, et al. Ann Oncol. 2008;19:717-723.

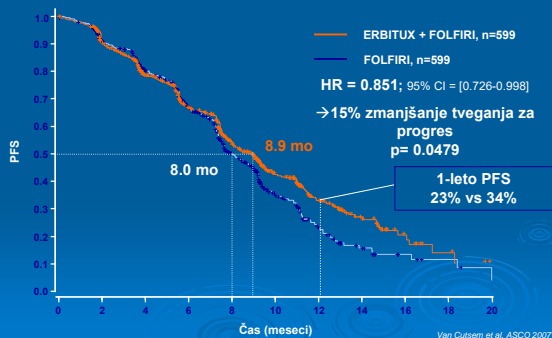
In conclusion,

- Treatment with anti EGFR TKIs, gefitinib or erlotinib, represents an effective therapy in first-, second- or third- line therapy of NSCLC
 - Selection of patients that benefit most from TKIs can be done, based on EGFR mutation status
 - Treatment with EGFR monoclonal antibody cetuximab in combination with chemotherapy might benefit survival of patients with all histological subtypes
 - IN NSCLC efficacy of cetuximab does not seem to be related to KRAS and/or EGFR status
 - More accurate predictors of cetuximab efficacy are warranted
 - The optimal sequences and combinations of anti-EGFR agents with chemotherapy, radiotherapy and other targeted agents still needs to be determined
 - New therapeutic strategies to overcome resistance to anti-EGFR agents are needed
- Translational research is mandatory, molecular subgroups of NSCLC should be segregated when testing novel agents!

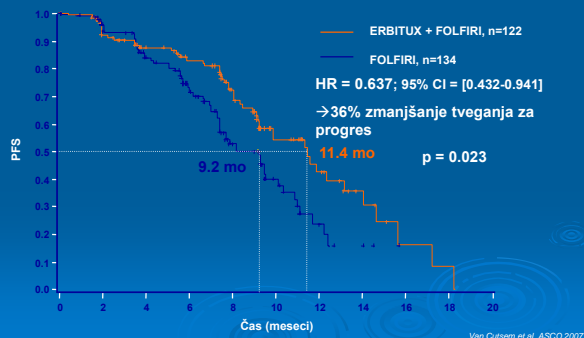
KRAS – pomen v zdravljenju raka debelega črevesa in danke

Janja Ocvirk

Cetuximab v 1. liniji mCRC: CRYSTAL PFS



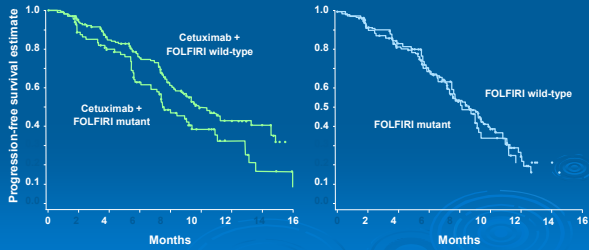
CRYSTAL - bolniki s samo jetrnimi zasevki CRC - PFS



KRAS status in učinkovitost: PFS

Cetuximab + FOLFIRI HR=0.63; p=0.007
 mPFS wild-type (n=172): 9.9 months
 mPFS mutant (n=105): 7.6 months

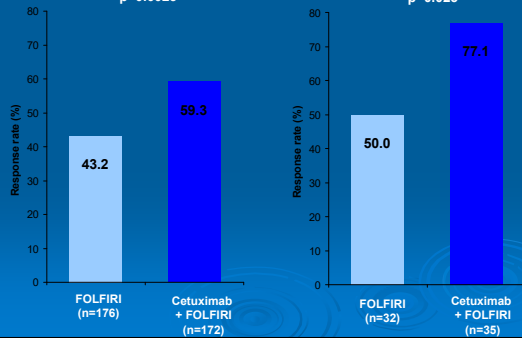
FOLFIRI HR=0.97; p=0.87
 mPFS wild-type (n=176): 8.7 months
 mPFS mutant (n=87): 8.1 months



KRAS status – Odgovor na zdravljenje

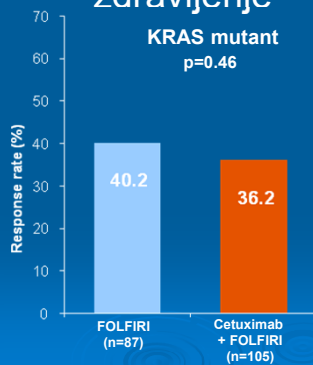
KRAS wild-type
 p=0.0025

KRAS wild-type liver limited
 p=0.025



KRAS status – Odgovor na zdravljenje

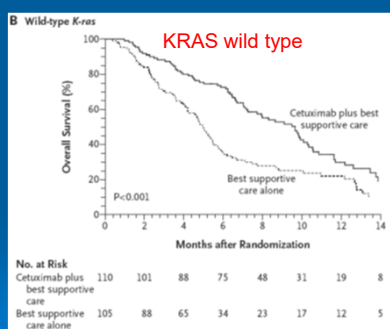
KRAS mutant
 p=0.46



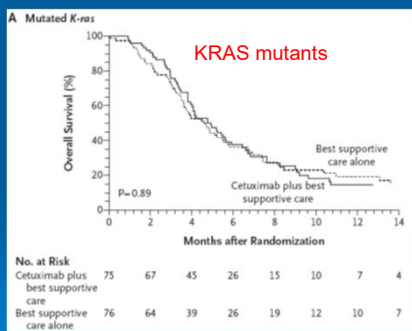
ERBITUX in R0 resekcija

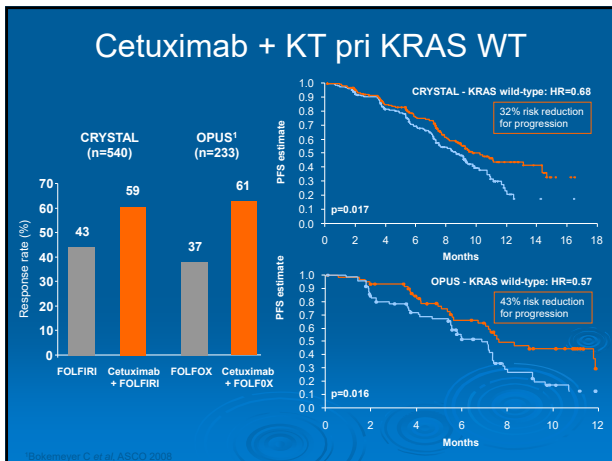


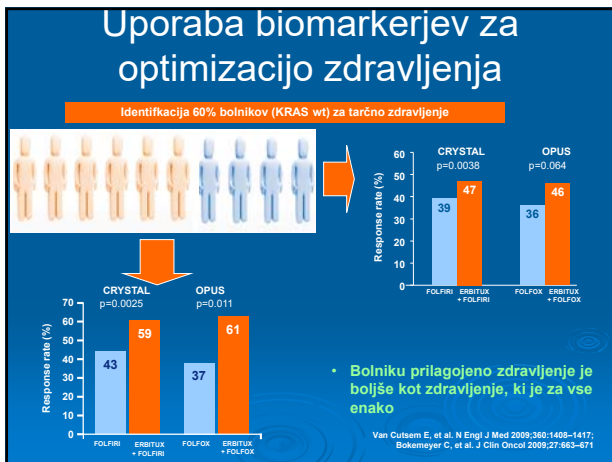
NCIC CTG CO.17: OS

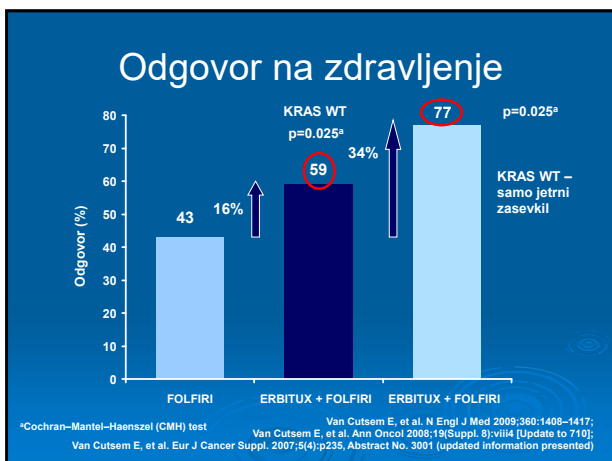


NCIC CTG CO.17: OS





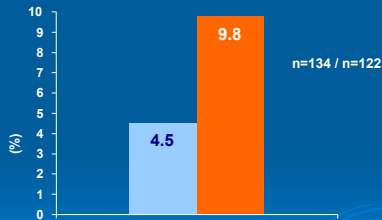




CRYSTAL: resekcije

Bolniki samo z jetrnimi zasevki

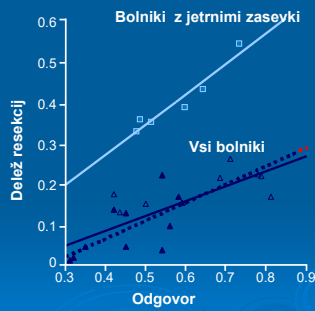
■ FOLFIRI
■ ERBITUX + FOLFIRI



Bolniki brez ostanka bolezni (R0)

Van Cutsem E, et al. Ann Oncol 2006;19(Suppl. 8):viii4 [Update to 710];
Van Cutsem E, et al. Eur J Cancer Suppl. 2007;5(4):p235, Abstract No. 3001 (updated information presented)

Delež resekcij v povezavi z odgovorom



Folprecht G, et al. Ann Oncol 2005;16:1311-1319

CELIM: Study design

Patients with technically non-resectable / ≥ 5 liver metastases of CRC without extrahepatic metastases

Randomization

ERBITUX + FOLFOX6

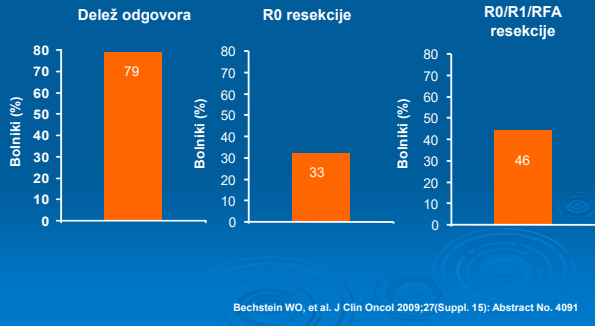
ERBITUX + FOLFIRI

Therapy: 8 cycles (~4 months)

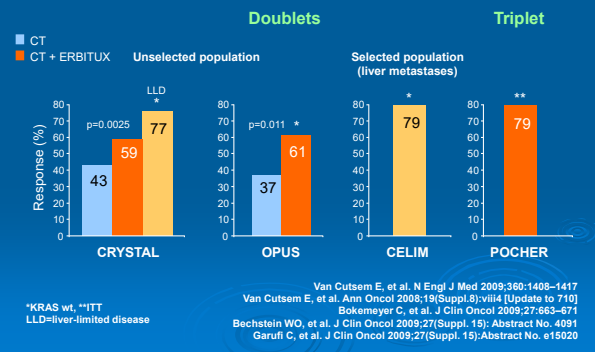
Primary endpoint: Response rate

Bechstein WO, et al. J Clin Oncol 2009;27(Suppl. 15): Abstract No. 4091

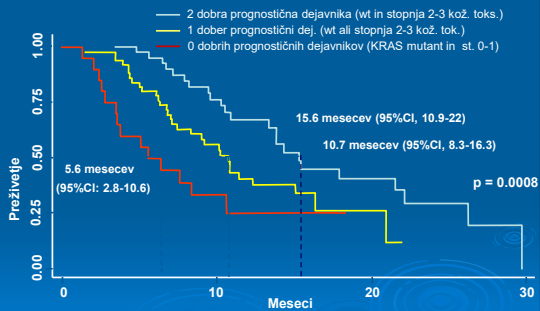
CELIM: višji odgovor in več R0 resekcij pri KRAS WT



Cetuximab poveča odgovor



OS glede na KRAS mutacijo in kožno toksičnost



Uses colours from showfile part 1 in L:\Medi Cine International\Merck - NEW\Erbitux\Completed\Meetings\MK13677 6th EAN, Nov 07\Deliverables\Slides\SHOWFILES AND FINAL SLIDES

Možni mehanizmi rezistence na EGFR inhibitorje pri KRAS mutiranih tumorjih

- Ras-inducirana up-regulacija VEGF
Zachary & Glikli: Cardiovasc Res 49:568-581, 2001
- Aktivacija Ras → ↓ terminalna diferenciacija in ↑ populacija tumorskih zarodnih celic
KM Haigis et al: Nature Genetics 40:600-608, 2008
- K-Ras mutacija → ↑ DNA metilacija → ↓ ekspresija tumor supresor genov in apoptotičnih genov
SK Patra: Exp Cell Res 314:1193-1201, 2008
- KRAS mutacija → ↑ ekspresija ali aktivacija DNA popraviljalnih genov

Prognostični vs napovedni markerji

Prognostic

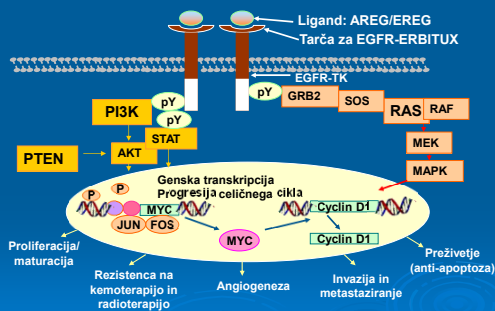
Dajejo informacijo o izidu neglede na vrsto zdravljenja

Napovedni

Dajejo informacijo o izidu glede na vrsto specifičnega zdravljenja

Nakateri markerji imajo lahko tako napovedno kot prognostično vrednost.

EGFR signalna pot



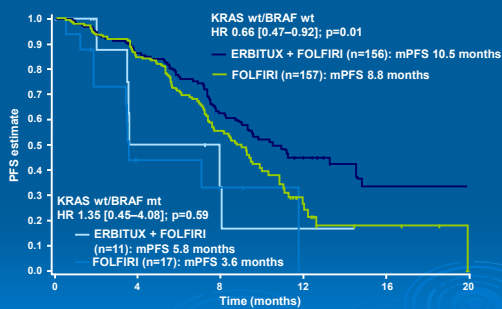
Meyerhardt JA, Mayer RJ. N Engl J Med 2005;352:476-487; Venook A. Oncologist 2005;10:259-261

Drugi potencialni biomarkerji pri mCRC

- BRAF
- PTEN
- PI3K
- p53
- VEGF
- COX-2
- PPARgamma
- Heregulin
- Epiregulin
- Amfiregulin

Trenutno je KRAS edini validiran napovedni biomarker za učinkovitost anti-EGFR učinkovin; uporaba vseh ostalih biomarkerjev je še v stanju raziskav.

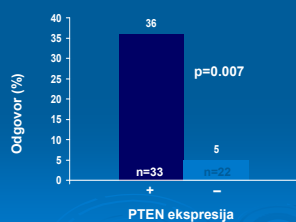
CRYSTAL PFS: KRAS wt/BRAF wt vs. KRAS wt/BRAF mt



Köhne C, et al. J Clin Oncol 2009;27(Suppl. 15):Abstract No. 4068

Potencialni biomarkerji za učinkovitost EGFR inh. pri mCRC: PTEN ekspresija

- Izguba PTEN ekspresije napoveduje rezistenco na zdravljenje s cetuksimabom



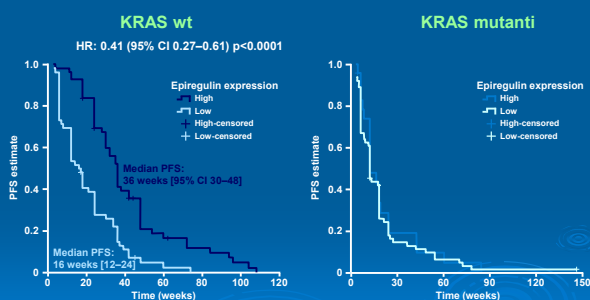
Loupakis F, et al. J Clin Oncol 2009;27:2622–2629

Ekspressija epiregulina v povezavi s PFS in OS pri KRAS WT in mutantih

KRAS Status	Epiregulin Exp.	Median PFS mos	Median OS mos
All	< 0.5233	12	26
	> 0.5233	30	45.9
	Overall	18	36
Wildtype*	< 0.5233	12	31.6
	> 0.5233	36	65.4
	Overall	24	44.3
Mutant	< 0.5233	12	22.9
	> 0.5233	12	29.1
	Overall	12	24.3

Tejpar 2008 ASCO GI abstract #411

Kombinacija KRAS in EREG: PFS



Prenen H, et al. J Clin Oncol 2009;27(Suppl. 15):Abstract No. 4019 (updated information presented)

Drugi potencialni biomarkerji za inhibicijo EGFR učinkovitosti pri mCRC: EGFR ligandi

- EGFR ligandi
 - Ekspresija amfiregulina (AREG) in epiregulina (EREG) ter EGF polimorfizem lahko napovejo učinkovitost cetuksimaba¹⁻³
- Visoka EREG ekspresija je povezana z boljšim OS in daljšim PFS kot nizka ekspresija EREG^{2,4}
- Daljši PFS pri bolnikih z visoko ekspresijo AREG^{2,5}

1. Nagashima F, et al. J Clin Oncol 2007;25(Suppl. 18):Abstract No. 4129;
 2. Khambata-Ford S, et al. J Clin Oncol 2007;25:3230-3237;
 3. Tejpar S, et al. ASCO GI 2008, Abstract No. 4111;
 4. Jenker D, et al. J Clin Oncol 2009;27(Suppl. 15):Abstract No. 4016;
 5. Loupakis F, et al. J Clin Oncol 2009;27(Suppl. 15):Abstract No. 4021

Odgovor na EGFR MoAb: drugi biomarkerji

- BRAF
 - BRAF wt je potreben za odgovor na panitumumab ali cetuksimab¹
- PTEN
 - PTEN izguba napoveduje rezistenco na cetuksimab in panitumumab²

1. Di Nicolantonio, et al. J Clin Oncol. 2009;26:57-5-5712.
2. Heinemann V, et al. Cancer Treat Rev. 2008; [epub ahead of print].

Usmeritve raziskav biomarkerjev

- Potrebno je ugotoviti vlogo alternativnih biomarkerjev
 - Kombinacija biomarkerjev lahko nudi priložnost za bolj prilagojeno zdravljenje bolniku
- Validacija maora biti s prospektivnimi kliničnimi raziskavami
- Podatki za EGFR ligande, EREG in AREG, ter PTEN so samo za pretretirane bolnike
 - **Potrebni so podatki za 1 linijo zdravljenja**

Selektiven pristop zdravljenja v 1 liniji mCRC

- Personalizirano zdravljenje na osnovi uporabljenih biomarkerjev
- KRAS status je edini validiran biomarker za napoved kliničnega rezultata zdravljenja s cetuksimabom
 - **KRAS statu naj bo določen ob diagnozi mCRC za optimalno odločitev o zdravljenju**
- Več podatkov potrebujemo preden bomo pri odločanju o zdravljenju uporabljali še druge biomarkerje

Skupina bolnikov mCRC

1 skupina

Bolniki s potencialno resektabilnimi zasevki

2 skupina

Bolniki z neresektabilnimi zasevki, velika tumorska masa, in simptomi zaradi bolezni

3 skupina

Bolniki z manj agresivno bolrznijo oz. lsti, ki ne tolerirajo agresivne KT

Agresivno zdravljenje

manj agresivno zdravljenje

Schmoll H-J, Sargent D. Lancet 2007;370:105-107
Expert discussion at ESMO/WCGIC June 2009, Barcelona

Zaključki

- Zdravljenje mCRC je čedalje bolj zapleteno, saj imamo na voljo več zdravil in njihovih kombinacij, z različno učinkovitostjo in neželenimi učinki, kar moramo upoštevati pri odločitvi o zdravljenju, ob PS in sočasnih boleznih bolnika. Vsekakor pa odločitev o zdravljenju brez dobrega patohistološkega izvida in informacije o KRAS ni več mogoča.

GIST: mutacije c-KIT kot napovedni dejavnik

Branko Zakotnik
Onkološki inštitut Ljubljana
5. dan internistične onkologije

1

Vsebina

- Kaj je GIST?
- Standardno zdravljenje
- GIST: molekularna patogeneza
- Rezistenca
 - Primarna
 - Sekundarna
- Analiza mutacij: koncepti in strategije
- Mutacije c-KIT kot napovedni dejavnik
- Povzetek in zaključek

2

Kaj je GIST?

- **G**astro **I**ntestinalni **S**tromalni **T**umor
- Cajalove celice
- Incidenca 15/milijon prebivalcev (1/3 malignih)
- 95% tumorjev v trebuhu, ki niso karcinomi so GIST! (pozor: tumor v trebuhu in normalni tumorski markerji!)

3

Zdravljenje

- Standardno začetno zdravljenje razsejanega ali neoperabilnega GIST-a je **imatinib mesilat** z začetno dozo **400 mg/dan**, ob progresu **800mg/dan**. Zdravljenje drugega reda: **sunitinib 50mg/d 4 tedne, 2 tedna 0 mg/dan** ali kontinuirano **37,5 mg/dan**.
- 12-14% bolnikov je primarno rezistentnih na imatinib^{1,2}, pri 40 % se razvije sekundarna rezistenca v 2 letih^{2,3}.
- Srednje preživetje brez progressa 19-23 mesecev in preživetje 49 mesecev⁴ kažeta, da je nujna racionalna obravnava teh bolnikov z upoštevanjem vseh novih dognanj molekularnih mehanizmov rasti in rezistence z možnostjo uporabe novih tarčnih zdravil.
- To potrjuje tudi zadnja analiza podatkov ameriške raziskave kjer poročajo o skoraj 5 letnem srednjem preživetju⁵. Prav tako ugotavljamo, da je srednje preživetje pri bolnikih z razsejanim GIST-om, ki smo jih zdravili v Sloveniji od leta 2001 (n=51) 66 mesecev⁶.

¹Demetri GD et al. NEJM 2002. ²Van Glabekke et al. JCO 2005. ³Verweij J et al. Lancet 2004. ⁴Van Glabekke et al. ASCO 2007, Abs#10004. ⁵Blanke CD et al. JCO 2008. ⁶Repar A et al. Onkologija 2008

4

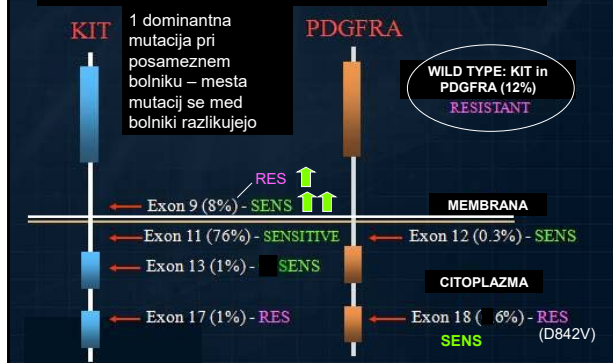
GIST: molekularna patogeneza

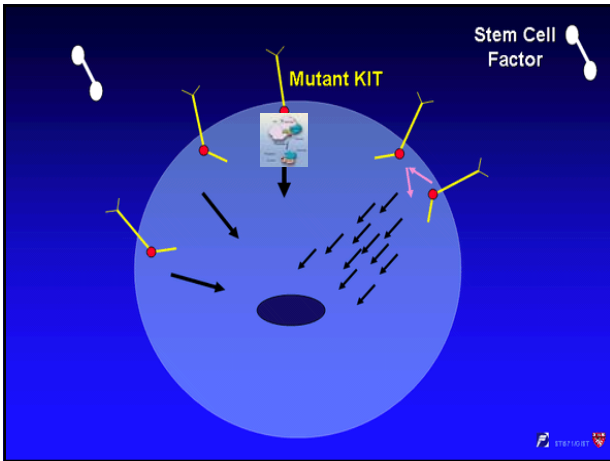
- Ključni dogodek pri maligni transformaciji je v večini primerov mutacija gena^{1,2}
 - KIT*: 80%-85%¹
 - PDGFRA*: 5%-7%²
 - Wild-type: 12%¹
- Rezultat teh mutacij je stalno aktivirana receptorska tirozin kinaza in kot posledica³:
 - Od liganda neodvisna mitogena aktivnost in stimulacija signalnih poti znotraj celice
 - Rast tumorja, metastaziranje

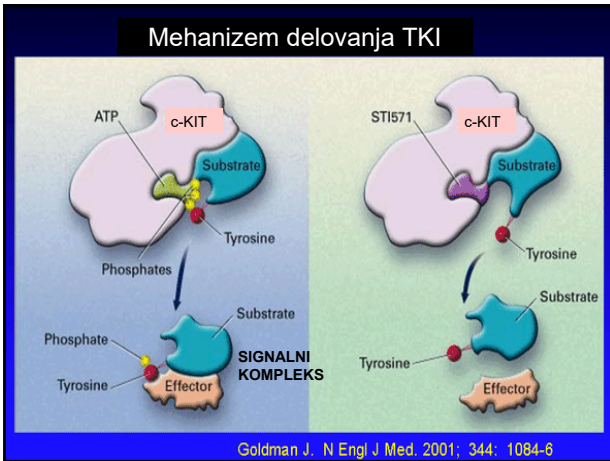
¹ Cortless CL et al. J Clin Oncol. 2004;22:3813-3925.
² Heinrich MC et al. Science. 2003;299:708-710.
³ Trent JC et al. Curr Opin Oncol. 2006;18:386-395.

5

Strukturne variante TK tarč pri GIST-u



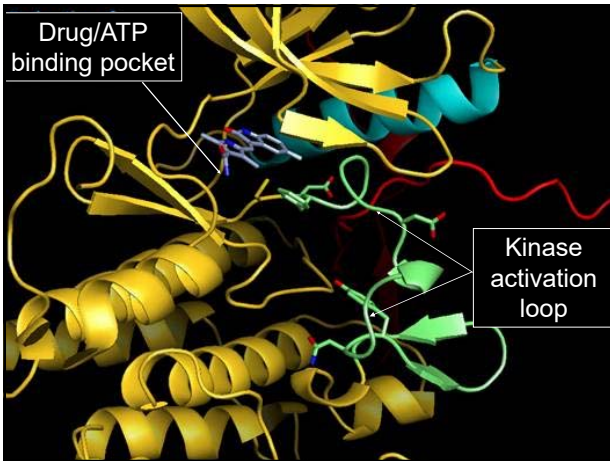


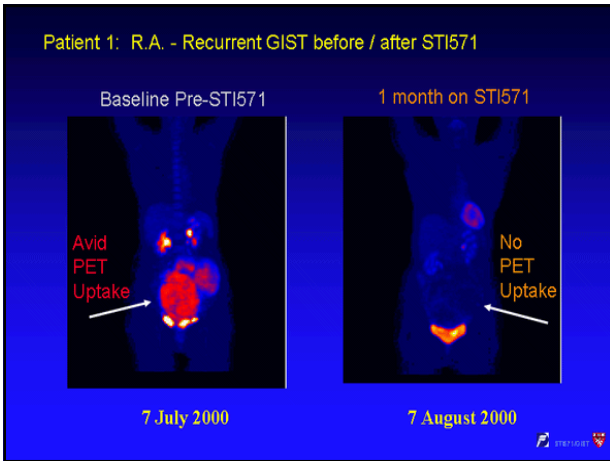


Imatinib

- sorafinib, nilotinib, dasatinib, vatalinib, masatinib, AMG706, PKC412, AZD2171,

Sunitinib





Primarna in sekundarna rezistenca: Definicija

Primarna rezistenca ^{1,2}	Sekundarna (pridobljena) rezistenca ^{1,2}
<ul style="list-style-type: none"> ■ Ni odgovora na zdravljenje ■ Zgodnji progres – V 6 mesecih ■ Pri nizkem odstotku bolnikov 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Odgovor na zdravljenje ■ Progres po 6 mesecih zdravljenja

1. von Mehren M et al. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005;19:547-564.
2. Blay JY et al. *Ann Oncol.* 2005;16:566-578.

12

Možni mehanizmi rezistence na imatinib

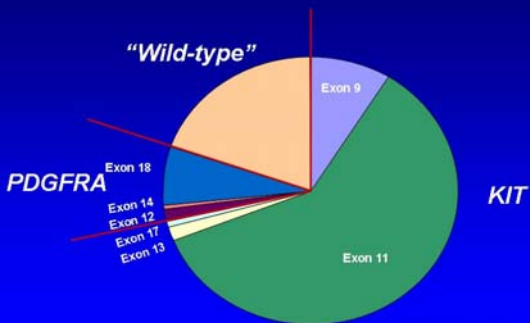
- Primarna rezistenca
 - mutacije *KIT*; exon 9 (odvisna od doze) in 17, *PDGFRA* exon 18; D842V⁶, WT
- Sekundarna rezistenca
 - Mutacije *KIT* ali *PDGFRA* kinaze¹⁻⁵ so najpogostejši vzrok pridobljene rezistence (exoni 9, 11, 13, 14, 17)
 - Prekomerna ekspresija ali amplifikacija *KIT* or *PDGFRA* gena¹⁻³
 - Aktivacija intracelularnih signalnih poti neodvisnih od *KIT/DFRA*¹⁻³

1. Chen LL et al. *Curr Oncol Rep.* 2005;7:293-299. 4. Antonescu CR et al. *Clin Can Res.* 2005;11:4182-4190.
 2. Fletcher JA et al. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:815-816. 5. Debiec-Rychter M et al. *Gastroenterology.* 2005;128:270-279.
 3. Wardelmann E et al. *Clin Can Res.* 2006;12:1743-1749. 6. Heinrich MC et al. *J Clin Oncol.* 2006;24:4764-4774. 13

Analiza primarnih mutacij: koncepti in strategije

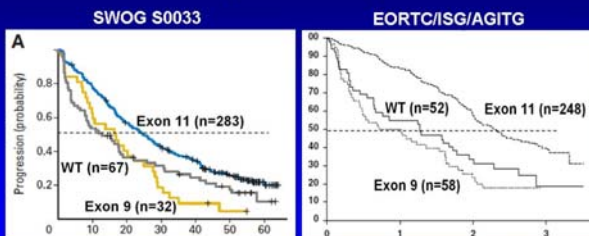
- Pomen primarnih c-KIT in PDGFRA mutacij za:
 - napoved odgovora
 - napoved prognoze
- WT (c-KIT in PGFRA negativen GIST)
 - IGF1R

Mutacije pri GIST-u



Heinrich et al. *J Clin Oncol* 21:4342-4349, 2003
 Agaram et al. *Genes, Chromosomes & Cancer* 47:853-859, 2008
 Agaimy et al. *J Clin Pathol* 2009;62:613-616, 2009

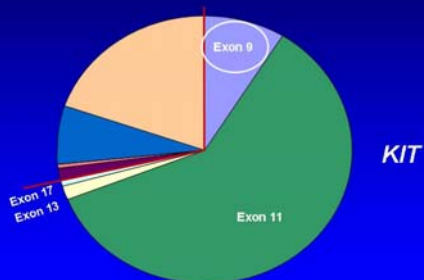
Phase III Trials Genotype vs Progression-Free Survival (All Doses)



Heinrich et al. J Clin Onc
2008, 26(33):5360-7

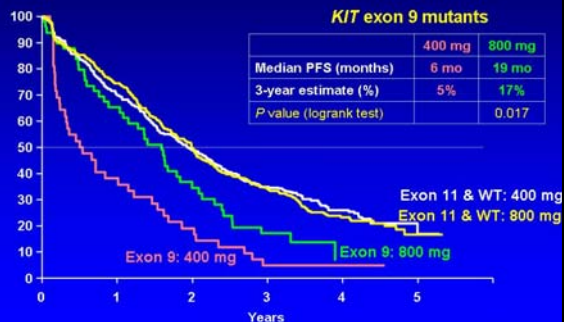
Debiec-Rychter et al. Eur J Cancer
2006, 42(8):1093-103

C-KIT mutacije pri GIST-u Exon 9

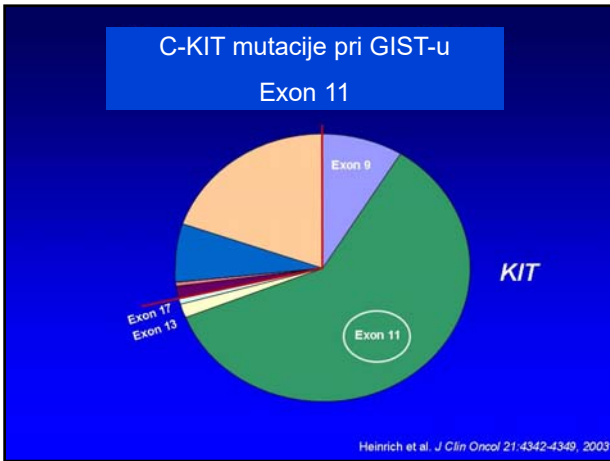


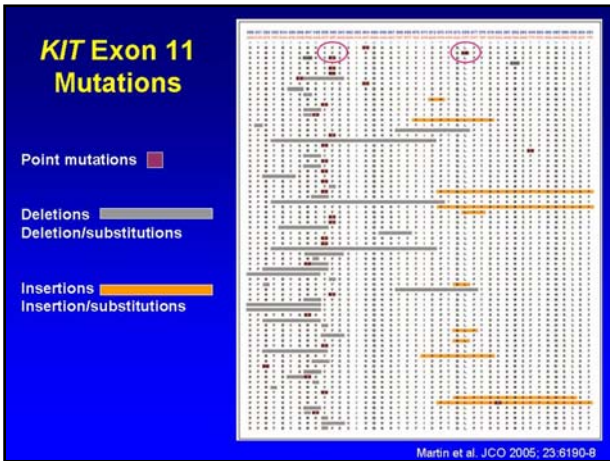
Heinrich et al. J Clin Oncol 21:4342-4349, 2003

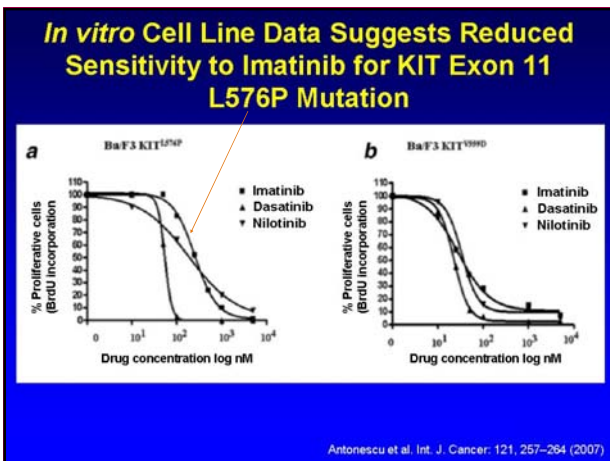
Meta-Analysis Progression-Free Survival vs. Dose



Van Glabbeke et al. J Clin Onc. 25:548S (abstract 10004), 2007







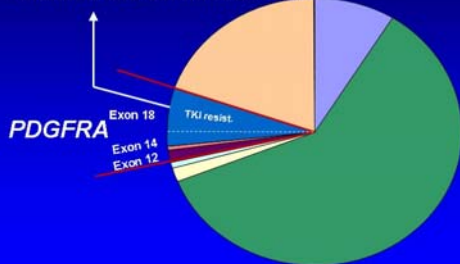
GIST želodca: retrospektivna analiza

	# Cases	% Progressive Disease
<i>KIT</i> Exon 11 deletion	72	15.3%
<i>KIT</i> Exon 11 point mutation	36	0%

Miettinen et al. Am J Surg Pathol 29:52-68, 2005

PDGFRA mutacije pri GIST-u

- PDGFRA D842V
- 5% of GISTs
- Imatinib and sunitinib resistant

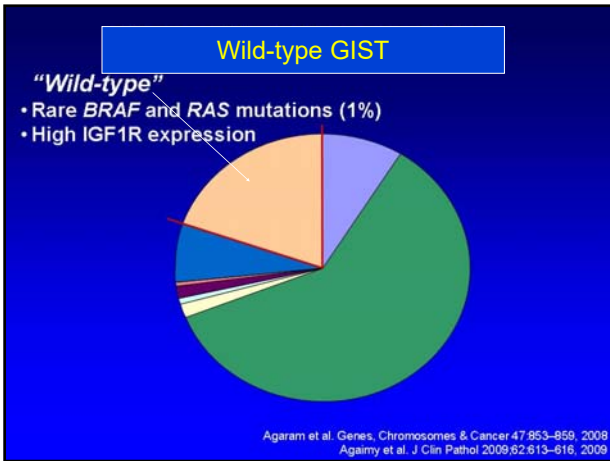


Heinrich et al J Clin Oncol 21:4342-4349, 2003
Dewaele B et al Clin Cancer Res. 2006 Sep 15;14(18):5749-58

Povzetek: Pomen različnih genotipov TK

- Napoved odgovora na imatinib
 - *KIT* exon 11 napoveduje najboljši odgovor
 - Podatki na celičnih linijah (in retrospektivna analiza) kažejo na manjšo občutljivost L576P (delecija)
 - *KIT* exon 9 boljši odgovor in daljši čas do progressa z dozo imatiniba 800mg/dan
 - PDGFRA D842L mutacija je rezistentna na imatinib in sunitinib

24

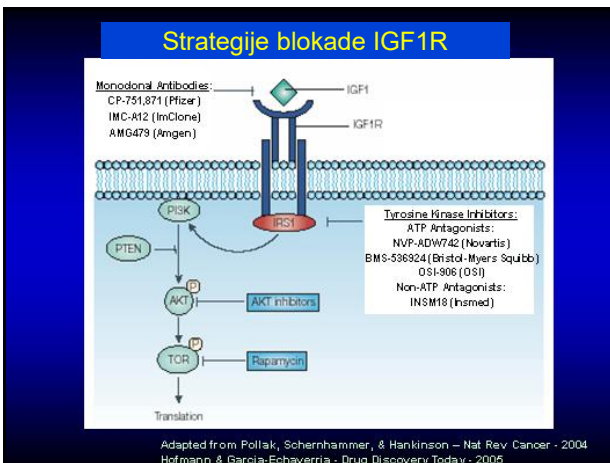


IGF1R pri WT GIST

- IGF1R ekspresija je povečana za faktor 10 pri otroških GIST-ih v primerjavi z odraslimi¹
- IGF1R je izražen in aktiviran pri večini WT GIST odraslih²
- V posameznih primerih amplifikacija IGF1R
- Ni IGF1R mutacij²
- In vitro raziskave kažejo, da je lahko IGF1R terapevtska tarča pri GIST-u²

1. Agaram et al., Clin Cancer Research 2008
2. Tam et al., PNAS 2009

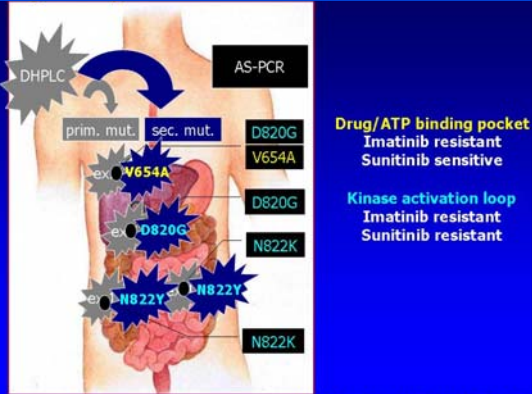
26



SEKUNDARNA REZISTENCA

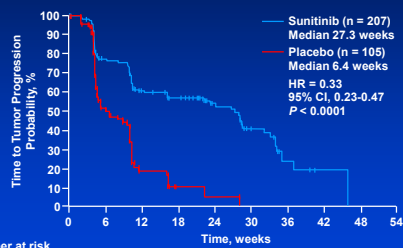
28

Sekundarne TKI mutacije - heterogene



Liegl et al. J Pathol. 2008 Sep;218(1):64-74

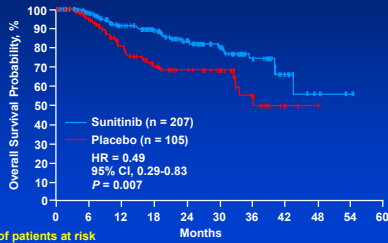
Zdravljenje drugega reda: sunitinib vs. placebo (čas do progressa)



Demetri GD et al. Lancet. 2006;368:1329-1338.

30

Zdravljenje drugega reda: sunitinib vs. placebo (preživetje)

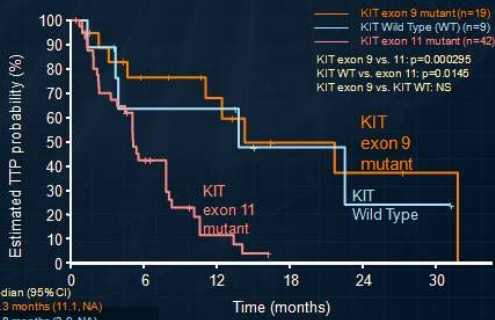


Number of patients at risk		Months										
		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Sunitinib	n = 207	207	167	117	97	71	50	31	11	3	1	0
Placebo	n = 105	105	85	57	43	31	22	13	3	1	0	0

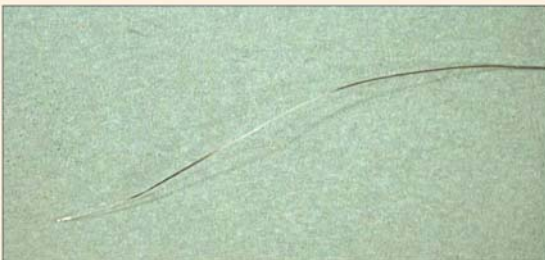
Demetri GD et al. *Lancet*. 2006;368:1329-1338.

31

Čas do progressa med terapijo s sunitinibom glede na primarni genotip kinaze

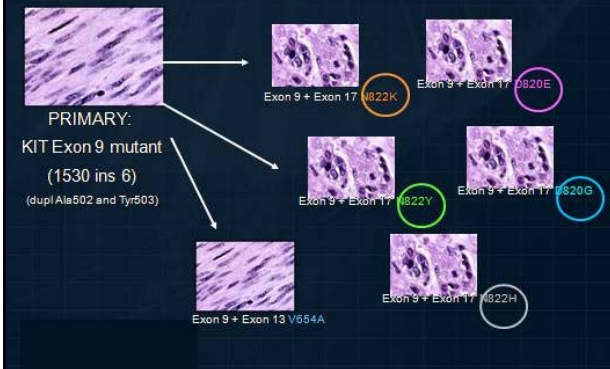


SUNITINIB 4/2 SHEMA



Robert C et al., *Lancet Oncol* 2005;6:491

Heterogenost sekundarnih TKI mutacij pri bolniku s progresom na imatinib in nato na sunitinib

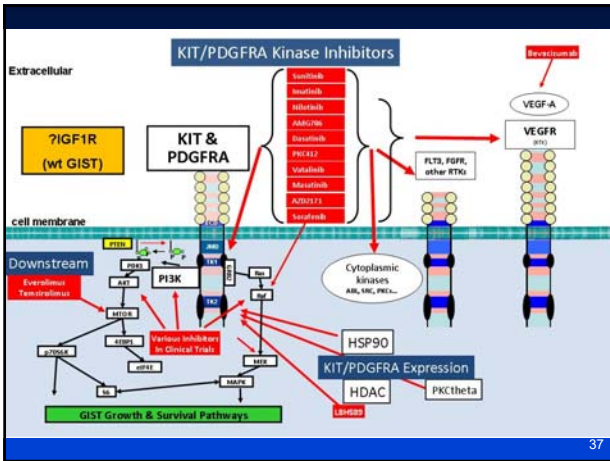


Povzetek: Problem sekundarne rezistence

- Sekundarna mutacija c-KIT 11 exona je pogost vzrok rezistence na imatinib
- Mutacije ATP vezavnega mesta (ATP/drug binding domain) so senzitivne na TKI-je drugega reda
- Vendar imajo taki tumorji lahko poleg te še mutacijo v aktivacijski zanki (activation loop domain)
- Zaradi heterogenosti rezistence bo potrebno uporabiti nove terapevtske strategije^{1,2,3}
 - Kombinacija TKI
 - Inhibitorji KIT/PDGFRA onkoproteinske ekspresije (hsp90)
 - Inhibitorji intracelularnih signalnih poti

1. Blay JY et al. ASCO 2008
2. Dumez H. Et al. ASCO 2008
3. Wagner AJ. J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 10503)

POVZETEK



ZAKLJUČEK

38





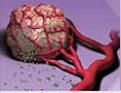
5. Dnevi internistične onkologije
november 2009

ANTIANGIOGENA TERAPIJA

Tanja Ovčariček, Maja Ravnik, Brigita Gregorič

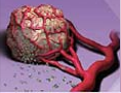
Mentor: dr. Simona Borštnar, dr. med



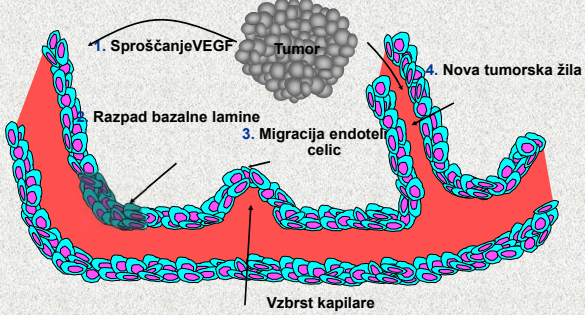


ANGIOGENEZA

- Je proces formacije novih žil iz že obstoječega ožilja
- Brez ožilja zraste tumor 1-2 mm
- VEGF (vascular endothelial growth factor) je ključni rastni dejavnik v procesu angiogeneze
- Vezava VEGF na VEGFR aktivira signalno pot, ki vodi v kaskado procesov, ki rezultirajo v angiogenezi in limfangiogenezi
- Izraža se zgodaj v procesu neoplazije in visoke vrednosti imajo negativen prognostični pomen



ANGIOGENEZA-mehanizem



1. Sproščanje VEGF

Tumor

2. Razpad bazalne lamine

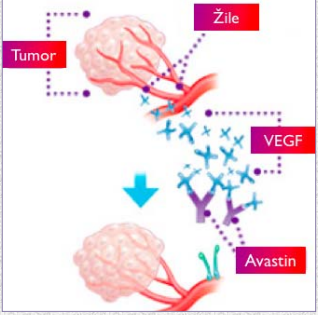
3. Migracija endotel celic

4. Nova tumorska žila

Vzbrst kapilare

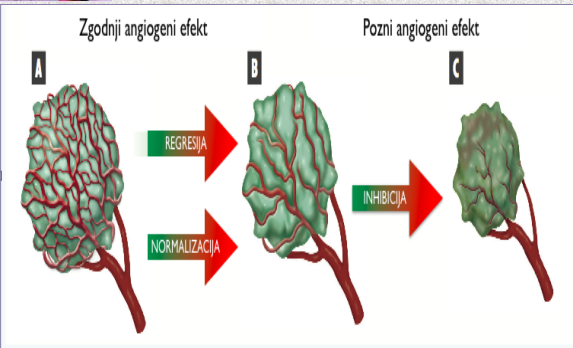
INHIBITORJI ANGIOGENEZE:

1. Monoklonalno protitelo (bevacizumab), ki selektivno veže VEGF
2. Majhne molekule (TKI), katerih tarča je VEGF in drugi receptorji rastnih faktorjev (c-KIT, RET, PDGF): sunitinib, sorafenib



1. Skupina VEGF: VEGF-A, -B, -C, -D, PlGF in VEGFR: VEGFR-1, -2, -3
2. Najpomembnejši VEGF-A in njegov receptor VEGFR-2
3. Bevacizumab je rekombinantno humanizirano monoklonalno protitelo IgG1 proti VEGF-A

Inhibicija angiogeneze



Zgodnji angiogeni efekt Pozni angiogeni efekt

A **B** **C**

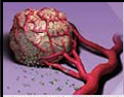
REGRESIJA

NORMALIZACIJA

INHIBICIJA

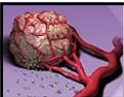
NEŽELENI UČINKI ANTIANGIOGENE TERAPIJE IN PODPORNO ZDRAVLJENJE

- Večinoma blagi in lahko obvladljivi
- Posledica inhibicije VEGF
- Najpogostejši neželeni učinki bevacizumaba: hipertenzija, proteinurija, krvavitve
- Manj pogosti neželeni učinki bevacizumaba: arterijski in venski trombotični, kardiomiopatija, slabše celjenje ran, GIT perforacije
- Neželeni učinki ostalih inhibitorjev angiogeneze, ki niso posledica inhibicije VEGF: kožne spremembe, diareja, utrujenost



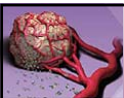
NEŽELENI UČINKI BEVACUZIMABA-OBRAVNAVA IN PODPORNNA TERAPIJA

- V primeru razvoja hudih neželeni učinki po NC CTC-AE kriterijih gradus III,IV NI zniževanja odmerka
- 2 možnosti:
 - začasna prekinitiv zdravljenja
 - trajna prekinitiv zdravljenja



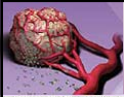
HIPERTENZIJA

- Hipertenzija: NCI-CTCAE porast diastolnega RR za >20 mm Hg oz >150/100 ob predhodno normalnem RR, VEGF poveča sintezo NO, povečana ekspresija PAI-1 → ↑vaskularna rezistenca
- Specifična vrsta antihipertenzivna terapija ni priporočena, gleda na inhibicijo PAI-1 ACE inhibitorji boljša izbira



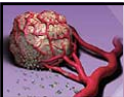
PROTEINURIJA

- VEGF vzdržuje kapilarno mrežo v ledvicah, inhibicija VEGF: glomerulna disfunkcija in proteinurija
- Povečan riziko pri hipertoničnih
- Ukrepi: redno spremljanje proteinurije pred in med zdravljenjem:
 - Proteinurija G II (2+/3+): nadaljevanje zdravljenja, pred naslednjim ciklusom določitev proteinov v 24 urinu:
 - Proteinurija ≥2g/24h začasna prekinitiv zdravljenja do vrednosti <2g/24h, določanje proteinov v 24h urinu do vrednosti <1g/24h pred vsakim ciklusom
 - Trajna prekinitiv ob razvoju nefrotskega sindroma (G IV)



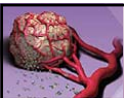
KRVAVITVE

- Inhibicija VEGF zmanjša sposobnost obnove endotelijskih celic po poškodbi in povzroča endotelno disfunkcijo
- Najpogostejše mukokutane krvavitve nižjega gradusa (20-40%) (npr. epistaksa) in s tumorjem povezane krvavitve (hemoptize), bolniki z CŽS boleznijo, na antikoagulantni, antiagregacijski večinoma izključeni iz študij
- Ukrepi: zaustavitev krvavitve, prekinitev zdravljenja ob krvavitvah gradus 3 /4



OSTALI NEŽELENI UČINKI

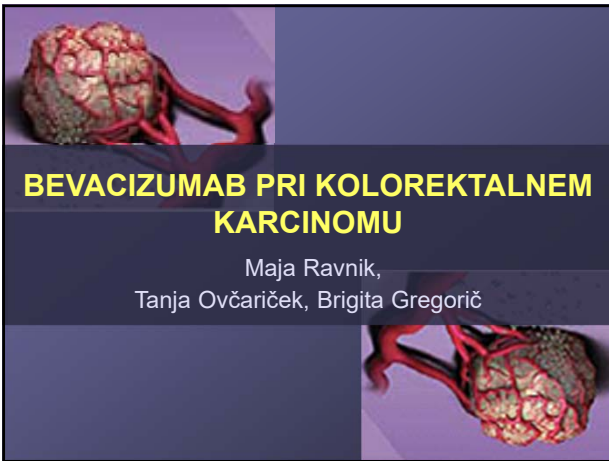
- Arterijski trombolizmi: CVI, MI, TIA so redki; prekinitev terapije, rizični faktorji: anamneza infarkta, starejši >65 let, hipertenzija
- Venski trombolizmi (VTE): GVT, PE; začasna prekinitev zdravljenja ob VTE gradus III za 2-3 tedne, ponovno pričeti ob urejeni antikoagulantni terapiji, gradus IV (simptomatska PE): trajna prekinitev
- Kardiomiopatija: redka, dejavniki tveganja: predhodna terapija z antraciklini, obsevanje prsnega koša, ni potrebno rutinsko spremljanje EF, Ukrepi: Gradus III, IV: trajna prekinitev terapije, bolniki NYHA II-IV večinoma izključeni iz študij
- Zapleti pri celjenju ran: priporočilo: prekinitev terapije 28-42 dni pred elektivno operacijo, pričetek 28 dni po operaciji
- GIT perforacije: dejavniki tveganja: abscesi, divertikli, vnetni procesi, predhodne operacije

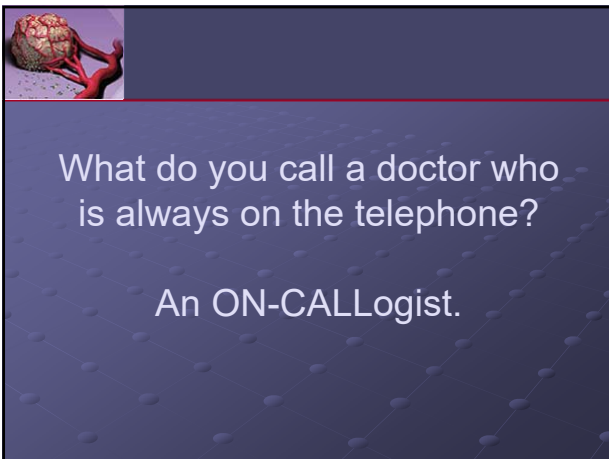


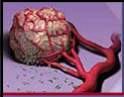
TERAPEVTSKE INDIKACIJE

- Metastatski rak debelega črevesa in danke v kombinaciji s KT na osnovi fluoropirimidina
- 1. linija zdravljenja metastatskega raka dojke v kombinaciji s KT s paklitakselom
- 1. linija zdravljenja inoperabilnega, metastatskega nedrobnoceličnega raka pljuč, brez prevladujoče ploščatocelične histologije v kombinaciji s KT na osnovi platine
- 1. linija zdravljenja napredovalega in/ali metastatskega raka ledvičnih celic v kombinaciji z interferonom alfa 2-a



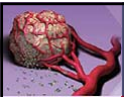






Primer bolnika 1

- Š.J. 65 let
- 2005 zaprtost, bolečine v trebuhu
- UZ trebuha in RTG p.c.: normalen izvid
- Kolonoskopija: na 30-40 cm obilne mase zapirajo lumen
- Biopsija: tubularni adenokarcinom, slabo diferenciran
- Spremljajoče bolezni: AH (enalapril 10mg), hiperholesterolemija



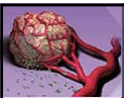
Primer bolnika 1

Maj 05

- OP: v ileusu, hemikolektomija za anastomozo, adenoca. sigme, GIII, pT3 N1(1/20) M0, stadij III
- kapecitabin 1250 mg/m² 6 ciklov

Julij 05

- dvig CEA 9,3
- CT prsnega koša in trebuha: b.p.
- Zaključek kapecitabina **dec.05** nato sledenje 2 leti



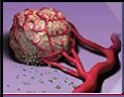
Primer bolnika 1

Junij 07

- CEA 10 IE/l
- UZ trebuha: razširjeni intrahepatalni žolčni vodi do 3mm, brez vidnega vzroka obstrukcije

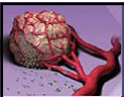
Avgust 07

- CT pljuč in trebuha: v mediastinumu D sumljiva bezgavka 6 mm, v jetrih ciste, intrahepatalni žolčni vodi v III seg. razširjeni, v D režnju jeter difuzen razsoj (V seg. 2cm, IV seg. 5,6 cm lisasta struktura)
- γGT 2,87 ↑, AST 0,62 ↑, CEA 14,3 ↑

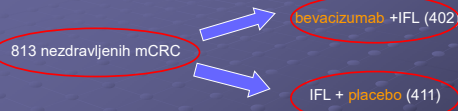


Predlagano zdravljenje

1. FOLFIRI / XELIRI
2. FOLFOX / XELOX
3. FOLFIRI / XELIRI + bevacizumab
4. FOLFOX / XELOX+bevacizumab
5. Bevacizumab
6. Simptomatsko zdravljenje



AVF2107



Primarni cilj: OS

Sekundarni cilj: PFS, delež odgovorov, trajanje odgovora, varnost, kvaliteta življenja

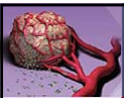
Bevacizumab 5 mg/kg q2w

Irinotekan 125 mg/m² qw

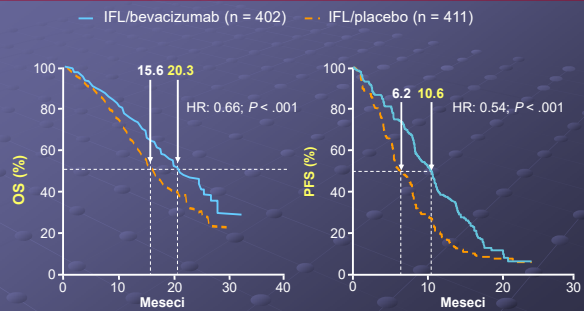
5-FU 500 mg/m² qw

LV 200 mg/m² qw

Hurwitz H, et al. N Engl J Med. 2004;350:2335-2342.



AVF2107



E3200

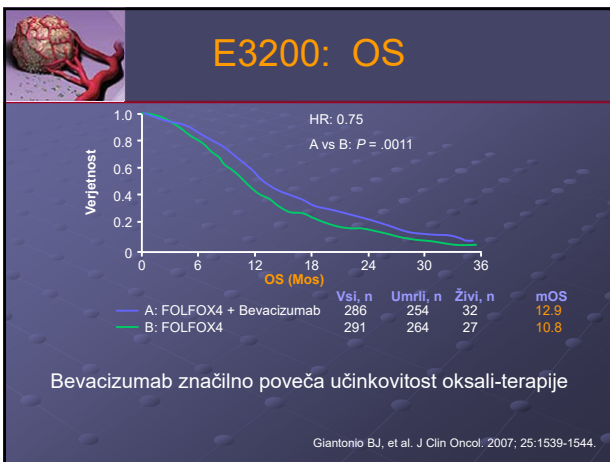
Predhodno zdravljeni bolniki z mCRC (N = 820)

- Roka A**
FOLFOX4 + Bevacizumab (n = 286)
- Roka B**
FOLFOX4 (n = 291)
- Roka C**
Bevacizumab (n = 243)

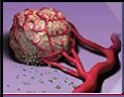
FOLFOX
Oxaliplatin 85 mg/m² Day 1 q2w
5-FU 400 bolus/600 mg/m² IV Days 1 and 2 q2w
LV 200 mg/m² Days 1 and 2 q2w

Bevacizumab
10 mg/kg Day 1 q2w

Giantonio BJ, et al. J Clin Oncol. 2007;25:1539-1544.

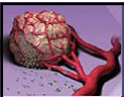


- ## Odločitev
1. XELIRI/FOLFIRI
 2. XELOX/FOLFOX
 3. XELIRI/ FOLFIRI + bevacizumab
 4. XELOX/FOLFOX +bevacizumab
 5. Bevacizumab
 6. Simptomatsko zdravljenje



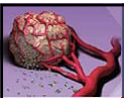
Oktober 07

- Tekoča driska v tednu po kapecitabinu (loperamid, ciprofloxacín, metronidazol)
- Alopecija
- CT abdomna po 3 ciklih: stagnacija
- Ob terapiji – stagnacija do aprila 08 (klinično, laboratorijsko in slikovno)



April 08

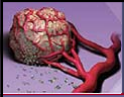
- Zaključek KT (avg.07 – apr.08) → bevacizumab vzdrževalno
- RR do 200mmHg, dvojni vid, brez bolečin (Gradus 3)



GRADACIJA HIPERTENZIJE

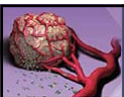
Po NCI-CTCAE: porast diastolnega RR >20mmHg ali >150/100mmHg ob predhodno normalnem RR

- **Gradus 0:** normalen krvni tlak
- **Gradus 1:** asimptomatsko, ne zahteva zdravljenja
- **Gradus 2:** simptomatsko zvišanje, traja več kot 24 h, ureditev ob monoterapiji
- **Gradus 3:** politerapija za ureditev tlaka
- **Gradus 4:** hipertenzivna kriza



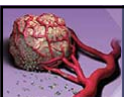
Zapleti zdravljenja Hipertenzija

- incidenca ob bevacizumabu do 34% vs. 14% kontrolna skupina
- obstoječo hipertenzijo je treba pred začetkom zdravljenja ustrezno uravnati
- v večini primerov zadostujejo peroralni antihipertenzivi (ACE inhibitorji, diuretiki in blokatorji Ca kanalčkov)
- začasna prekinitve terapije v primeru nekontrolirane hipertenzije,
- trajna prekinitve v primeru nekontrolirane maligne hipertenzije ali hipertenzivne encefalopatije



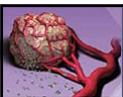
Ukrepi

1. Ukinitve bevacizumaba
2. Znižanje odmerka bevacizumaba
3. Uvedba antihipertenzivov ob bevacizumabu



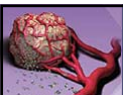
Zdravljenje

- perindopril 4mg, indapamid
 - CT glave: b.p.
 - Zvišanje odmerka antihipertenzivov (perindopril 8mg)– normalen RR
- Redne kontrole – stagnacija do aprila 09 (klinično, laboratorijsko in slikovno)



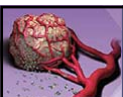
April 09

- CEA: 32,6 ↑ in CA 19-9: 34 ↑, bolečine v sklepih
- CT prsni koš in abdomen - stagnacija



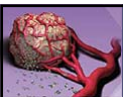
Julij 09

- Hospitalizacija v UKC MB: hemipareza D strani
- CT glave – brez zasevkov, brez CVI
- MR glave – star CVI v BG desno, **svež CVI v okcipitalnem režnju**
- CEA 66 ↑, CA 19-9 80 ↑
- CT abdomna – povečanje zasevkov v jetrih



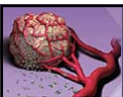
Ukrepi

1. Nadaljevanje bevacizumaba po stabilizaciji stanja bolnika
2. Ukinitvev bevacizumaba
3. Znižanje odmerka bevacizumaba



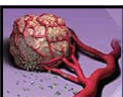
Zdravljenje

1. Nadaljevanje bevacizumaba po stabilizaciji stanja bolnika
2. **Ukinitev bevacizumaba**
3. Znižanje odmerka bevacizumaba



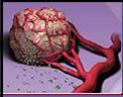
Najresnejši zapleti

- **Arterijska trombembolija** – do 3,8% bolnikov zdravljenih, vs 1,7% kontrolna skupina → takojšnja ukinitve zdravljenja z bevacizumabom
- **Venska trombembolija** – pri 2,8-17,3% bolnikov v primerjavi s kontrolnimi skupinami (3,2-15,6%) gradus 3 in 4



September 09

- CT pljuč – stagnacija
- ni KRAS mutacije
- XELIRI + cetuximab
- spontana ureditev RR
- redne kontrole



Bevacizumab pri mCRC

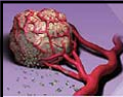
- Bevacizumab statistično pomembno **podaljša PFS** in **OS** bolnikov v 1. in 2. liniji zdravljenja mCRC
- Neželene učinki so obvladljivi in dolgotrajna uporaba bevacizumab ne zvišuje tveganja za resne neželene učinke zdravila



PREDSTAVITEV BOLNICE S KARCINOMOM DOJKE

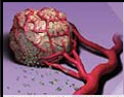
Tanja Ovčariček,
Maja Ravnik, Brigita Gregorič





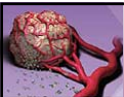
PRIMER 2

- nov 2005: 42-letna, perimenopavzna bolnica s Ca dojke, brez spremljajočih bolezni, po MRM s takojšnjo rekonstrukcijo
- histologija: IDC, 2 tu jedra (43,15 mm), G III, mitoze 3, bezgavke +3/23, ER 90%, PR 70%, Her-2 neg.
- dopolnilna KT po shemi FEC100, 6 ciklov
- dopolnilna HT: tamoksifen 2x1 tbl



PRIMER 2 (nadaljevanje)

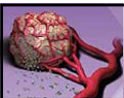
- september 2007: razsoj boleznj v kontralateralno SCL ložo, jetra, kosti (prosti interval- 1leto in 11 mesecev)
- citološki izvid UZ vodene tankoigelne biopsije meta v SCL: ER 50%, PR neg., Her-2 neg.



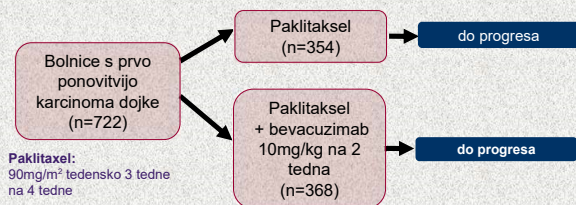
Kaj naj bolnica prejme za zdravljenje prvega razsoja boleznj?

Meta Ca dojke: IDC, ER 50%, PR 0%, Her-2 neg.

1. zamenjava hormonske terapije- uvedba AI
2. KT na osnovi antraciklinov
3. taksani
4. taksani + bevacizumab
5. kapecitabin
6. kapecitabin + taksani



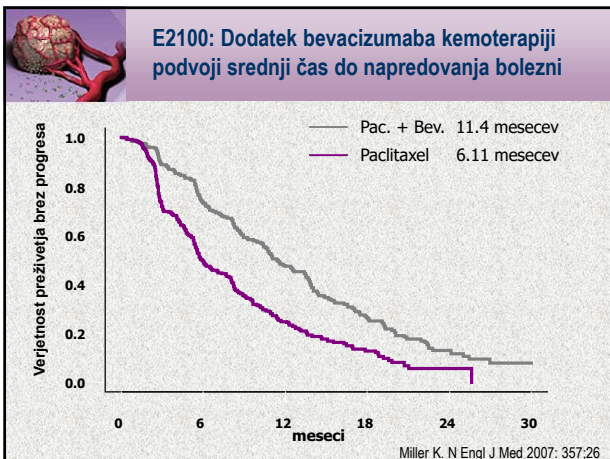
E2100: randomizirana študija, faza III, 722 bolnic s Her-2 negativno boleznijo, 1. linija citotoksične terapije za metastatsko bolezen

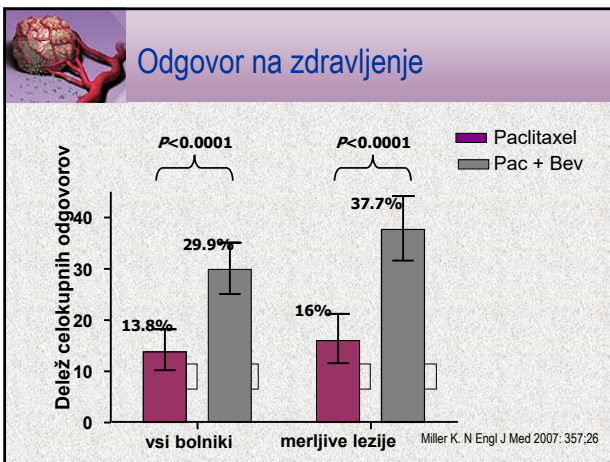


Paklitaksel:
90mg/m² tedensko 3 tedne na 4 tedne

- Primarni cilj: preživetje brez progressa
- Sekundarni cilj: celokupni odgovor in celotno preživetje, kvaliteta življenja

Miller K. N Engl J Med 2007; 357:26

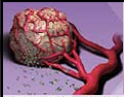




NEŽELENI UČINKI

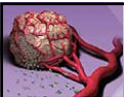
(Miller K. N Engl J Med 2007; 357:26)

Neželeni učinki	Paklitaxel+bevacizumab (n=365)		Paklitaxel (n=346)	
	G3	G4	G3	G4
KRVAVITVE	0.5	0	0	0
HIPERTENZIJA	14.5	0.3	0	0
PROTEINURIJA $p < 0.001$	2.7	0	0	0
TROMBEMBOLIZMI	1.6	0.5	0.6	0.9
GIT PERFORACIJE	0.5	0	0	0
KARDIOMIOPATIJA	0.8	0	0	0.3
CVI ($p=0.02$)	0.8	1.1	0	0



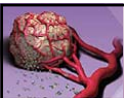
PRIMER 2 (nad.)

- Bolnica ob terapiji s paklitakselom in bevacizumabom asimptomatska, normotenzivna, razen alopecije II st.
- Po 2. krogu KT: ocena učinka zdravljenja: PR (klinično popoln regres metastaze v SCL, UZ delen regres metastaz v jetrih, stagnacija v kosteh)
- Pred naslednjo aplikacijo bevacizumaba: proteinurija 2+



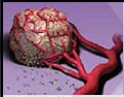
Kakšni so ukrepi ob pojavu proteinurije (GII)?

1. Takojšnja in trajna prekinitev terapije z bevacuzimabom.
2. Nadaljevanje terapije, vendar določitev vrednosti proteinov v 24h urinu pred naslednjo aplikacijo bevacizumaba.
3. Nadaljevanje zdravljenja brez dodatnih ukrepov.



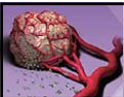
PRIMER 2 (nad.)

- Pred aplikacijo IIIB ciklusa : Biuret 0,1 g/24 h
- Nadaljujemo z IIIC ciklusa: bevacuzimab+paklitaksel
- 2 dni po aplikaciji krvavitev iz nosu G I, nato ponovno epistaksa GIII



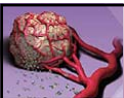
Kako nadaljevati zdravljenje po krvavitvi G III?

1. trajna prekinitvev terapije s paklitakselom in bevacizumabom in uvedba novega citostatskega sistemskega zdravljenja
2. trajna prekinitvev terapije s paklitakselom in bevacizumabom in uvedba hormonskega sistemskega zdravljenja
3. nadaljevanje enakega zdravljenja
4. prekinitvev terapije z bevacizumabom in nadaljevanje zdravljenja z monoterapijo s paklitakselom



PRIMER 2 (nad.)

- Bolnica nadaljuje zdravljenje s paklitakselom v monoterapiji v tedenskih odmerkih, prejme skupno 21 aplikacij, dosežen popoln odgovor v mehkih tkivih in jetrih, uvedena hormonska terapija z letrozolom ter bisfosfonat zaradi skeletnih zasevkov
- Po 6 msc CT potrjen progres v jetrih, uvedeno zdravljenje s kapecitabinom
- Po 5 ciklih porast jetrnih encimov, prekinjena terapija s kapecitabinom



PRIMER 2 (nad)

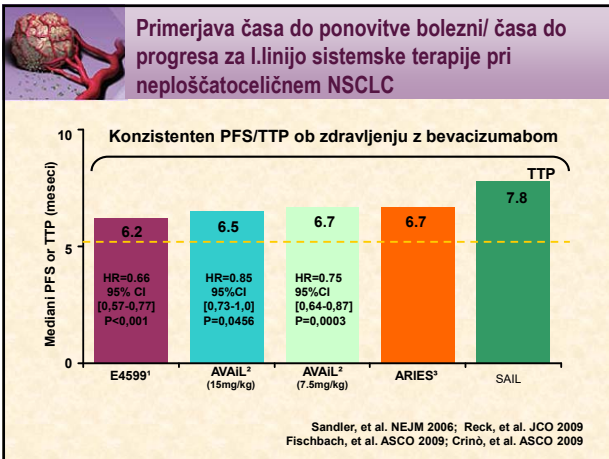
- MRI poleg progressa jetrnih zasevkov pokaže atrofijo levega jetrnega režnja
- uvedeno zdravljenje s fulvestrantom
- smrt zaradi jetrne odpovedi po 3 letih in 4 mesecih zdravljenja

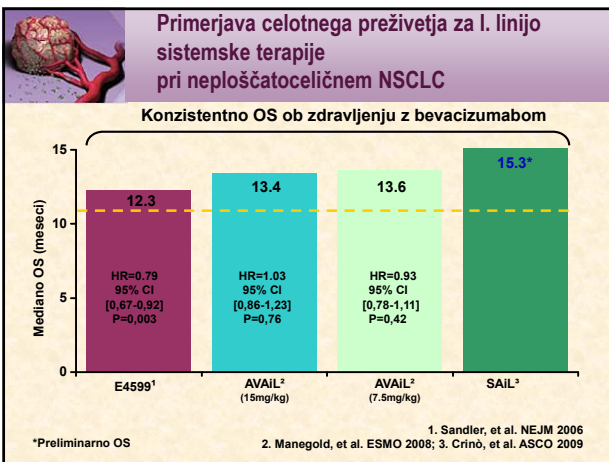
Study Name	Proposed N	Phase	Study Design	Patient Population	Primary Endpoint
Metastatic Breast Cancer					
E2100	650	III	Paclitaxel ± bevacizumab	locally recurrent BC or MBC	TTF
AVADO ¹⁷	755	III	Doxorubicin ± bevacizumab or placebo	HER2 ⁺ locally recurrent BC or MBC	PFS
MO19391 ¹⁸	2300	III	Taxane-based chemotherapy ± bevacizumab	HER2 ⁺ locally recurrent BC or MBC (HER2 ⁺ if previous trastuzumab)	Safety
CALGB 40503 ¹⁹	502	III	Letrozole or tamoxifen ± bevacizumab or placebo	ER ⁺ and/or PR ⁺ MBC	PFS
REBON 150	1200	III	Chemotherapy ± bevacizumab or placebo	Previously untreated locally recurrent BC or MBC	PFS
REBON 210	650	III	Chemotherapy ± bevacizumab or placebo	Previously treated locally recurrent BC or MBC	PFS
AVAREL ²¹ BO20231	410	III	Doxorubicin ± trastuzumab ± bevacizumab	Previously untreated HER2 ⁺ locally recurrent BC or MBC	PFS
E1105 ²²	489	III	Paclitaxel ± trastuzumab ± carboplatin → bevacizumab or placebo	HER2 ⁺ locally recurrent BC or MBC	PFS
Early-Stage Disease					
BEATRICE ²³	2530	III	Standard chemotherapy ± bevacizumab (adjunct)	Triple-negative BC	DFS
BETH ²⁴ NSABP B-44.1	3500	III	Cohort 1: Doxorubicin, carboplatin, trastuzumab ± bevacizumab Cohort 2: Doxorubicin, trastuzumab ± bevacizumab → 5-Fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide ± bevacizumab	HER2 ⁺ BC with definitive breast surgery in last 29-54 days	DFS
NSABP B-40 ²⁵	1200	III	Doxorubicin ± bevacizumab ± docetaxel ± cyclophosphamide ± bevacizumab → surgery ± bevacizumab	Invasive BC	Pathologic complete response
ES103 ²⁶	4950	III	Doxorubicin, cyclophosphamide, placebo → paclitaxel ± placebo vs. docetaxel, cyclophosphamide, bevacizumab → paclitaxel ± bevacizumab vs. docetaxel, cyclophosphamide, bevacizumab → paclitaxel + bevacizumab → bevacizumab (adjunct)	HER2 ⁺ BC with definitive breast surgery in last 29-54 days	DFS

Nedrobnocelični rak pljuč

Brigita Gregorič,
Maja Ravnik, Tanja Ovčariček

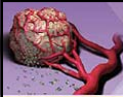
Raziskave z bevacizumabom pri pljučnem raku				
Ime raziskave	ECOG 4599 (N=848)	AVAIL (N=1043)	SAIL (N=2166)	ARIES (N=2000)
Faza raziskave	Faza III	Faza III	varnostna	opazovalna kohortna
Randomizacija	→CP+B →CP	→CG+B-7,5 in 10 mg/kg →CG+Plac.	nerandomizirana	nerandomiz.
Vključitveni kriteriji	• 1.linija, neploščatocelični NSCLC • Stadij IIIB,IV ali recidiv	• 1.linija, neploščatocelični NSCLC • Stadij IIIB,IV ali recidiv	• 1.linija, neploščatocelični NSCLC • Stadij IIIB,IV ali recidiv	• 1.linija, neploščatocel. NSCLC • Stadij IIIB,IV ali recidiv
Izključitveni kriteriji	• hemoptize gr. ≥2 • meta CZS; • RT ≤ 21 dni	• hemoptize gr ≥2 • meta CZS • RT kosti zunaj toraksa ≤14 d.	• hemoptize gr ≥2 • meta CZS • po radikalni RT ≤ 28 dni	
Cilji	OS, PFS, ORR, biomarkerji	TTP, OS, ORR, biomarkerji	varnost, TTP, OS, varnost ob meta CZS	varnost, PFS, OS





**Bevacizumab podaljša celotno preživetje
pri adenokarcinomu na 14,2 mesece**

- Pri raziskavi ECOG4599 se je največja dobitna dodatka bevacizumaba pokazala pri adenokarcinomu.
- Vseh bolnikov z adenokarcinomom je bilo 602 (v roki CP+Bev 302, v roki CP 300)
- Celotno preživetje se je podaljšalo iz 10,3 na 14,2 mesece (HR=0,69; 95% CI: 0,58-0,83)

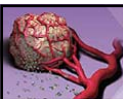


Toksičnost gradusa ≥ 3

Raziskave	ECOG 4599		AVAL			SAIL
	PC (%) N=441	Bev+CB (%) N=427	Plac.+CG (%) N=327	Bevacizumab 7,5mg/kg+CG (%) N=330	Bevacizumab 10mg/kg+CG (%) N=329	Bev+ različne sheme KT (%) N=2166
Krvavitev	1,1	4,7	2	4	4	1,8
Pj. krvavitev	0,4	2,1	2	5	3	0,2
Hipertenzija	0,6	7,7	2	6	9	0,4
Proteinurija	0	3	0	0,3	1	0,1
GVT	3,2	5,6	6	7	7	
Art. tromboembol.	1,4	2,8	5	2	3	4,8
GIT perforacija	0,4	2,3	<1	0	<1	0,9

Krvavitve gradusa ≥ 3 pri podskupinah raziskave ARIES

Toksičnost N(%)	Vsi bolniki N=1518	≥ 75 let N=300	ECOG PS ≥ 2 N=150	Meta CZS N=101	Tr. antikoag. N=77
Krvavitev gr ≥ 3	45 (3)	4 (1,3)	5 (3,3)	6 (5,9)	1 (1,3)
CZS krvavitev	1 (0,1)	0	0	0	1 (1,3)
Pijučna krvavitev	11 (0,7)	1 (0,3)	2 (1,3)	1 (1,0)	0



Zaključki

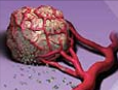
- V dveh randomiziranih kliničnih raziskavah je bevacizumab v kombinaciji s KT statistično značilno podaljšal čas do progressa in v eni izmed obeh tudi celotno preživetje
- Najpogostejši sopojavi povezani z bevacizumabom gradusa ≥ 3 so bili hipertenzija, proteinurija in krvavitev
- V prvih raziskavah z bevacizumabom so bili izključeni bolniki z metastazami v CZS, vendar pa so klinične izkušnje so pokazale, da je bevacizumab varen tudi pri tej podskupini bolnikov.
- raziskava ARIES bo dokončno odgovorila na vprašanje, ali je bevacizumab varen pri
 - > starejših od 75 let
 - > ob PS ≥ 2
 - > ob terapevtskem antikoagulantnem zdravljenju



Rak ledvic

Brigita Gregorič, Maja Ravnik,

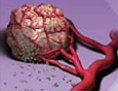
Tanja Ovsčariček



Raziskavi pri raku ledvic

	AVOREN (N=649)	CALGB 90206 (N=732)
Faza raziskave	Faza III	Faza III
Randomizacija	<ul style="list-style-type: none"> ● IFN-α + BEV (N=327) ● IFN-α + plac. (N=322) 	<ul style="list-style-type: none"> ● IFN-α + BEV (N=369) ● IFN-α + plac. (N=363)
Vključitveni kr.	<ul style="list-style-type: none"> ● 1.linija, napredovali RCC ● nefrektomirani 	<ul style="list-style-type: none"> ● 1.linija, napredovali RCC ● brez/z nefrektomijo
Izključitveni kr.	<ul style="list-style-type: none"> ● meta CŽS 	<ul style="list-style-type: none"> ● meta CŽS
Cilji	celotno preživetje, čas brez ponovitve bolezni, čas do progressa, celotni delež odgovorov, varnost	celotno preživetje, čas brez ponovitve bolezni, celotni delež odgovorov, varnost

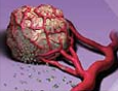
Escudier, et al. Lancet 2007; Rini et al. ASCO2009



Celotni delež odgovorov, čas do ponovitve bolezni in celotno preživetje

	AVOREN		CALGB 90206	
	IFN + B (n=327)	IFN + PI (n=322)	IFN + B (n=369)	IFN + PI (n=363)
Delež odgovorov (%)	31	13	25,5	13,1
<i>p vrednost</i>	<0.0001		<0.0001	
Srednji čas do progressa (mes)	10.2	5.4	8.4	4.9
HR (95% CI)	0.63 (0.52-0.75)		0.71 (0.6-0.8)	
<i>p vrednost</i>	<0.0001		<0.0001	
Srednje preživetje (mes)	23.3	21.3	18.3	17.4
HR (95% CI)	0.86 (0.72-1.04)		0.86 (0.73-1.01)	
<i>p vrednost</i>	0.1291		0.069	

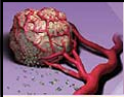
Escudier, et al. Lancet 2007; Rini et al. ASCO2009



Pogostost toksičnosti gradusa 3/4

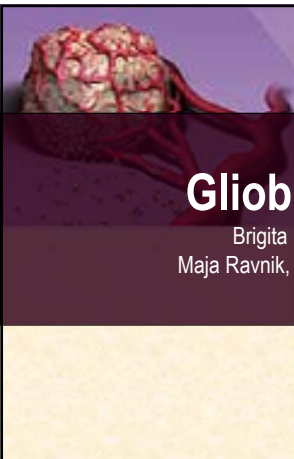
Ime raziskave	AVOREN		CALGB 90206	
	Bev+IFN (n=337)	IFN (n=304)	Bev+IFN (n=366)	IFN (n=352)
Karakerakoli toksičnost gradusa 3/4	63%	46%	79%	61%
Hipertenzija	3%	<1%	11%	0%
Proteinurija	7%	0%	15%	<1%
Krvavitev	3%	<1%	2%	<1%
Utrujenost	12%	8%	37%	30%

Escudier, et al. Lancet 2007; Rini et al. ASCO2009



Zaključki

- V obeh raziskavah se je statistično značilno zvečal delež odgovorov in podaljšal čas do ponovitve bolezni ob kombinaciji bevacizumaba in IFN-a alfa, predvsem pri nizko in sredje rizični skupini, ne pa tudi preživetje
- Najpogostejša toksičnost gradusa ≥ 3 je bila proteinurija, hipertenzija, krvavitev.



Glioblastom

Brigita Gregorič,
Maja Ravnik, Tanja Ovčariček

Raziskavi faze II pri glioblastomu

Avtor	Vredenburgh et al	Clougsey et al.
Faza študije	Faza II	Faza II
Zdravljenje	•prva kohorta (N=23) Bev 10 mg/kg na 14 dni+ Irinotekan •druga kohorta (N=12) Bev 15 mg/kg na 21 dni+ Irinotekan po shemi	---Bev v monoterapiji, ---Bev + Irinotekan
Vključitveni kriteriji	•gliom gradusa 3 ali 4, •progres po primarnem zdravljenju ali 1.recidiv	•progres ali recidiv GBM (prvi ali drugi)
Izključitveni kriteriji	krvavitev vidna na MR pred pričetkom zdravljenja	krvavitev na MR pred pričetkom zdravljenja
Prim. in sek. cilj	6-mesečni čas do ponovitve bolezni , celotni delež odgovorov, mediano celotno preživetje, mediani čas do progressa bolezni,vamost	6-mesečni čas do ponovitve bolezni , celotni delež odgovorov, mediano celotno preživetje, mediani čas do progressa bolezni,vamost

1.Cloughesy, et al. ASCO 2008; 2.Vredenburgh et al. JCO2007

Učinkovitost

Cilj raziskave	Clougsey		Varden.	Wong 1999
	BEV (n=85)	BEV+ iri (n=82)	Bev+ iri (n=35)	(n=375)
Srednje preživetje, meseci (95% CI)	9.2 (8.2–10.7)	8.7 (7.8–10.9)	42 t. (35–60 t.)	6.9
Srednje preživetje brez progressa (95% CI)	NA	NA	24 t. (18-36 t.)	NA
6-mesečno preživetje brez progressa % (97.5% CI)	42.6 (29.6–55.5)	50.3 (36.8–63.9)	46 (32-66)	21 (17–26*)
Celokupni delež odgovorov % (97.5% CI)	28.2 (18.5–40.3)	37.8 (26.5–50.8)	57 (39–74)	9
popolni odgovor	1.2	2.4	0	NA
delni odgovor	27.1	35.4	57	NA

Wong et al., 8 retrospektivnih raziskav faze II, 225 bolnikov z GBM, 150 z AA
 Prim. in sek.cilj raziskave: delež odgovorov, 6– mesečni čas brez ponovitve bolezni, celokupno preživetje
Cloughesey, et al. ASCO 2008; Vredenburgh et al. JCO2007; Wong et al. JCO1999

Toksičnost

Gr. 3/4 dogodek, n(%)	Bev (n=84)	Bev + Irino (n=79) Toksičnost
Vsi dogodki gr ≥ 3	39 (46,4)	52 (65,8)
Krvavitev	0	2 (2,5)
CŽS	0	1 (1,3)
GIT perforacija	0	1 (1,3)
ATE	1 (1,2)	2 (2,5)
GVT	3 (3,6)	7 (8,9)
Rev. post. levkoencefalo.	0	1 (1,3)
Proteinurija	0	1 (1,3)
Slabo celjenje ran	2 (2,4)	1 (1,3)
Infekt	8 (9,5)	11 (13,9)

Cloughesey, et al. ASCO 2008;

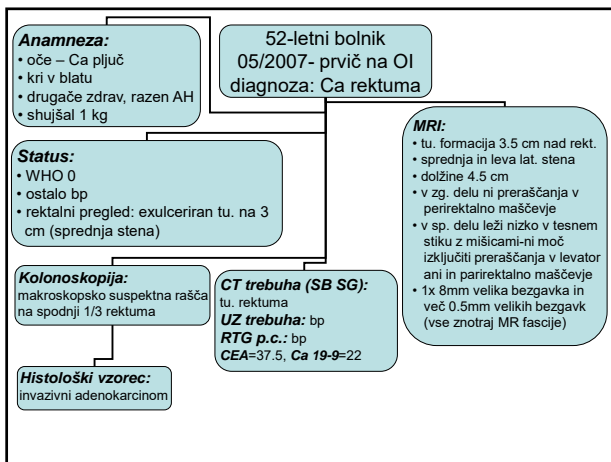
- ### Zaključki
- bevacizumab je pri glioblastomu učinkovit v kombinaciji z irinotekanom in v monoterapiji
 - veliko neželenih učinkov GIII in IV, predvsem ob kombinaciji bevacizumaba in irinotekana
 - v raziskavi Vredenburgh-a, kjer je bila uporabljena komb. bevacizumaba in irinotekana, so zaradi toksičnosti prekinili zdravljenje pri 11 od 35 bolnikov in zaradi progressa pri 13 od 35 bolnikov
 - bevacizumab ni povečal verjetnosti za krvavitev v CŽS

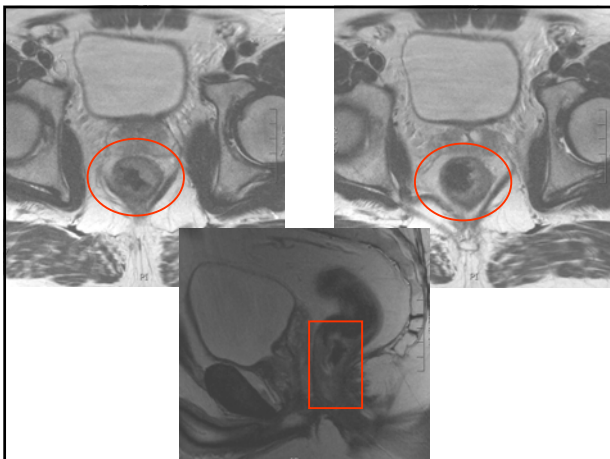


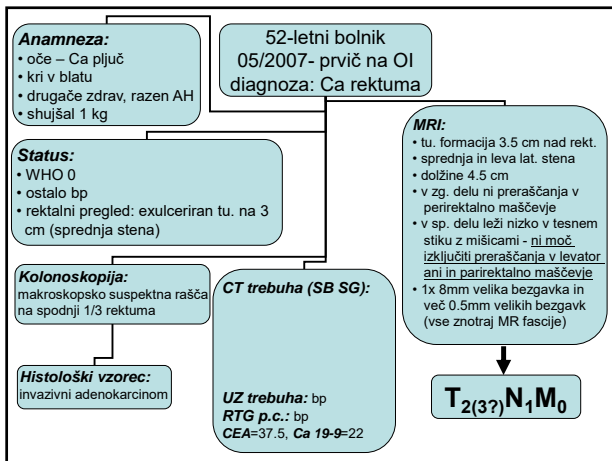
Kolorektalni rak-klinični primer

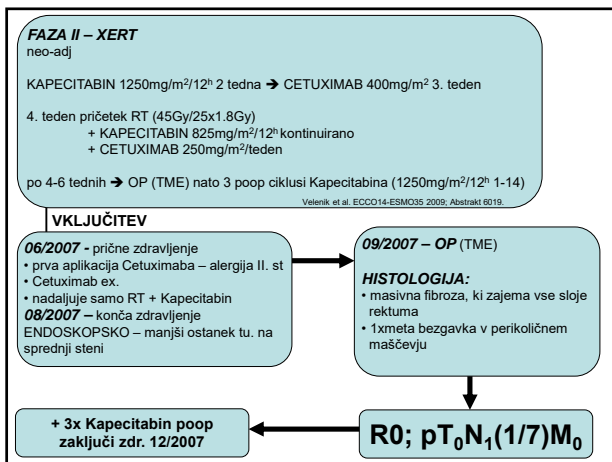
Bolnik zdravljen z Panitumumabom

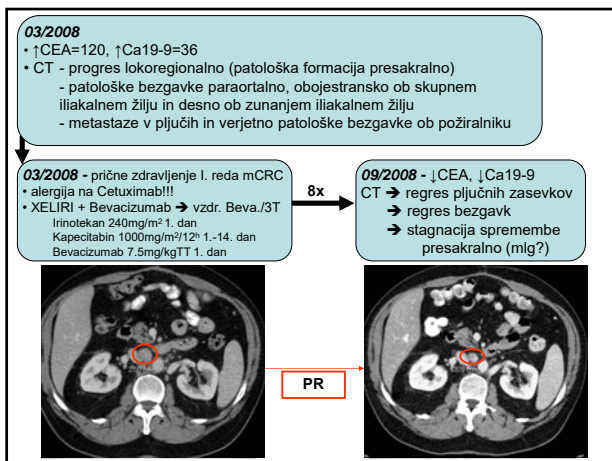
Ljubljana, 14. november 2009











03/2009

- ↑CEA, ↑Ca19-9
- CT - progres v bezgavkah retroperitonealno, mezenterialno
 - zasevek v levi nadledvičnici
 - progres zasevkov v pljučih in mediastinalnih bezgavkah

03/2009 - prične zdravljenje II. reda mCRC

- alergija na Cetuximab!!!
- XELOX + Bevacizumab
 - Oxaliplatin 130mg/m² 1. dan
 - Kapecitabin 1000mg/m²/12' 1-14. dan
 - Bevacizumab 7.5mg/kg TT 1. dan

06/2009 - ↑CEA, ↑Ca19-9

CT → stagnacija v PK in levi NŽ
→ progres bezgavk v trebuhu
→ 2x 0.5mm veliki za zasevke sumljivi spremembi v jetrih

4x →

PD

07/2009

- stanje po adj. KT/RT, II. redih KT mCRC v komb. z Bevacizumabom
- na KT refraktarna bolezen
- alergija na Cetuximab (drugače K-RAS nemutiran)

Možnosti:

1. BSC
2. Panitumumab

- popolnoma humanizirano monoklonsko protiteleso
- anti-EGFR
- raziskave faze II → aktiven z sprejemljivo toksičnostjo
- raziskava faze III

Characteristic	Panitumumab (n = 221)		BSC (n = 221)		All Patients (n = 442)	
	n	%	n	%	n	%
Sex						
Male	140	63	140	64	280	63
Female	80	37	81	36	161	37
Race/Ethnicity						
White	220	99	220	99	440	99
Other	1	0.5	1	0.5	2	0.5
Age (years)						
Median	62		62		62	
Mean (SD)	27	(12)	27	(12)	27	(12)
Primary diagnosis						
Colorectal cancer	153	69	152	69	305	69
Rectal cancer	68	31	70	32	138	31
ECOG performance status						
0	107	49	105	48	212	48
1	94	43	115	52	209	47
2	20	9	15	7	35	8
≥ 3	1	0.5	1	0.5	2	0.5
Cofactors with EGFR mutations						
1% to < 10%	57	26	57	26	114	26
10% to 100%	172	78	164	75	336	76
Intensity of EGFR staining						
1+ staining	47	21	41	19	88	20
2+ (membrane)	122	56	113	51	235	53
3+ (membrane)	48	22	66	30	114	26
0	0	0	0	0	0	0
Fluorescent	0	0	0	0	0	0
Fluor absent	0	0	0	0	0	0
Fluor absent chemotherapy ⁴	60	27	70	32	130	29
Fluor absent chemotherapy ⁵						
≥ 2 lines	250	100	252	100	502	100
≥ 3 lines	84	38	86	39	170	38

Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2007; 25: 1658-1664.

UČINKOVITOST

PFS

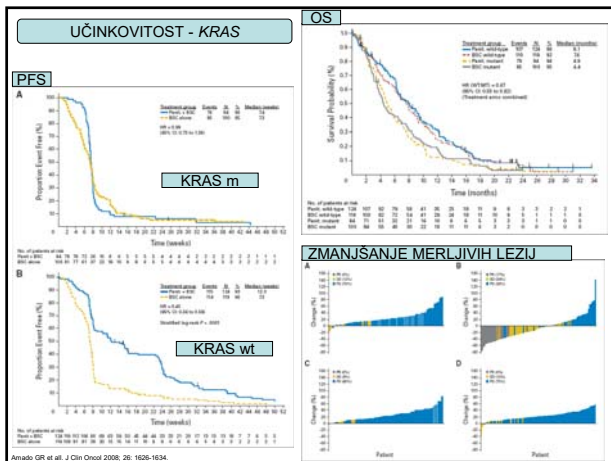
OS

A

B

RR	Panitumumab + BSC	BSC
RR		
• 12m FU		
• p < 0.0001		
PR	22b (10%)	0
SB	62b (27%)	23b (10%)
srednji čas do odg. (t)	7.9 (6.7-15.6)	
srednje trajanje odg. (t)	17 (7.9-76.7)	

Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2007; 25: 1658-1664.



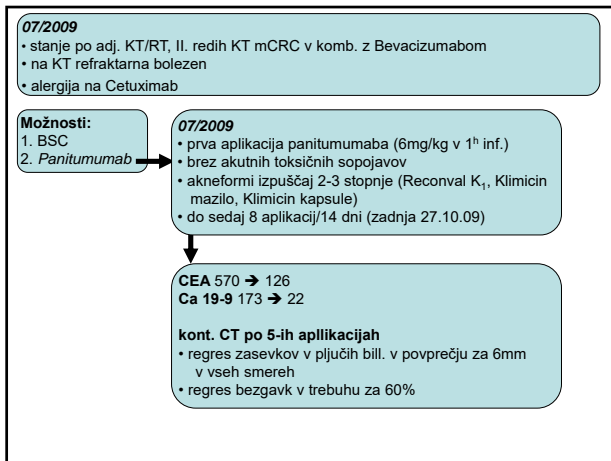
STRANSKI UČINKI

Table 3. Any Grade Adverse Events in at Least 10% of Patients and Corresponding Grade 3/4 Events

Adverse Event	Panitumumab Plus ESC (n = 228)						ESC Alone (n = 234)					
	Any Grade		Grade 3		Grade 4		Any Grade		Grade 3		Grade 4	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Diarrhea with at least one adverse event, n	225	100	75	33	4	2	202	90	41	16	4	2
Erythema	146	64	12	8	0	0	2	1	0	0	0	0
Dermatitis acraliform	142	62	17	7	0	0	2	1	0	0	0	0
Pruritus	130	57	5	2	0	0	5	2	0	0	0	0
Skin induration	95	42	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	55	24	10	4	0	0	34	15	7	3	0	0
Paronychia	55	24	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain	52	22	17	7	0	0	29	12	8	3	1	0
Anorexia	50	22	7	3	1	0	43	18	5	2	0	0
Headache	50	22	2	1	0	0	36	15	1	0	0	0
Constipation	49	21	3	1	0	0	205	91	0	0	0	0
Rash	46	20	2	1	0	0	2	1	0	0	0	0
Skin fissures	45	20	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0
Constipation	44	19	6	3	0	0	21	9	2	1	0	0
Vomiting	42	18	5	2	0	0	28	12	2	1	0	0
Dyspnea	33	14	9	4	2	1	31	13	8	3	0	0
Pyrexia	33	14	0	0	0	0	28	12	4	2	1	0
Asthma	33	14	4	3	1	0	27	11	6	2	0	0
Cough	31	14	1	0	0	0	17	7	0	0	0	0
Back pain	24	10	4	2	0	0	16	7	0	0	0	0
Edema peripheral	24	10	2	1	0	0	13	6	1	0	0	0
General physical health deterioration	23	10	11	5	2	0	6	3	2	1	1	1

1 bolnik – gradus 2 hipersenzitivna reakcija
185b (83%) – brez antipanitumumab protiteles

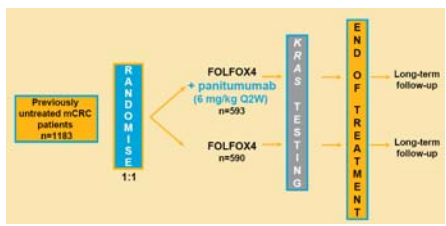
Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2007; 25: 1658-1664.



ZAKLJUČKI

- pri našem bolniku z na KT rezistentnim mCRC je panitumumab učinkovit - ↓CEA, klinično regres sprememb
- kožna toksičnost je vodljiva z kombinacijo topičnih in oralnih agensov (Reconval K1, Klimicin mazilo, Klimicin caps.)
- panitumumab v monoterapiji je učinkovita izbira zdravljenja za bolnike, ki so K-RAS nemutirani in progredirajo po zdravljenju z KT z fluoropirimidini, oksaliplatinom in irinotekanom v različnih shemah
- panitumumab ima sprejemljivo toksičnost, praktično brez možnosti za alergično reakcijo in z majhno verjetnostjo tvorbe protiteles
- učinkovit le pri KRAS nemutiranih tumorjih

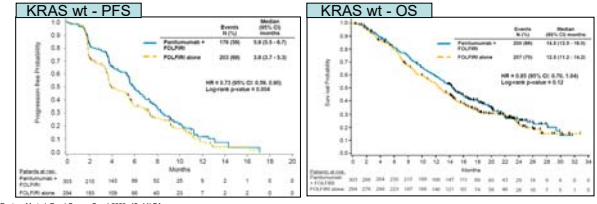
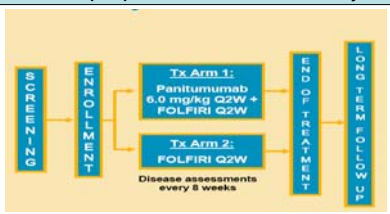
PRIME – prosp. randomizirana faza III – I. linija mCRC



KRAS wt					KRAS m			
Treatment arm	ORR* (%)	Median PFS (months)	p-value	HR (95% CI)	Treatment arm	Median PFS (months)	p-value	HR (95% CI)
Panitumumab + FOLFOX4	55	9.6	p=0.0234	0.80 (0.66, 0.97)	Panitumumab + FOLFOX4	7.3	p=0.0227	1.29 (1.04, 1.62)
FOLFOX4	48	8.0			FOLFOX4	8.8		

Douillard JY, et al. Proc ESMO-ECCO (presidential session 10.8A)

20050181 – prosp. randomizirana faza III – II. linija mCRC



Poonari M et al. Eur J Cancer Suppl 2009; 45: 1418A

KOLOREKTALNI RAK
Bolniku prilagojeno sistemsko zdravljenje

PRIKAZ PRIMERA:

Ženska, 35 let

Do sedaj zdrava, brez redne terapije.

Razvade: -

JANUAR 2006:

ANAMNEZA: kri na blatu

STATUS: bp

IZVIDI:

CEA: 766 ng/l

CT izvid: infiltrativen proces na rektumu (na 10cm), številne jeterne metastaze (8), lokalno povečanih nekaj bezgavk

RTG pljuč: bp

MRI: stadij T3, prizadeta mezorektalna fascia anterolateralno

K-RAS: wild type

ZAKLJUČENO: karcinom rektuma, cT4N+M1

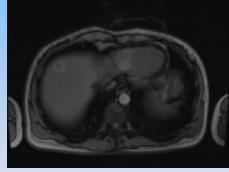
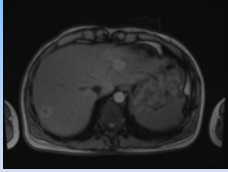


Kako bi zdravili bolnico?

1. Resekcija danke (TME) + metastazektomija?
2. Resekcija danke (TME) + kemoterapija?
3. Resekcija danke (TME) + kemoterapija + cetuximab?
4. Resekcija danke (TME) + kemoterapija + bevacizumab?
5. RT + resekcija danke (TME) + kemoterapija?
6. RT + resekcija danke (TME) + kemoterapija + cetuximab?
7. RT + resekcija danke (TME) + kemoterapija + cetuximab?

ZDRAVLJENJE

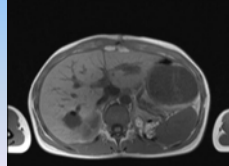
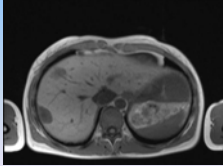
obdobje	zdravljenje	rezultat
januar – junij 2008	XELIRI + cetuximab	PR



CEA= 2,5

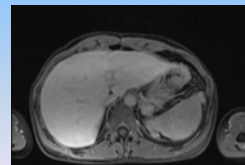
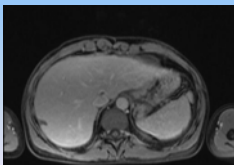
ZDRAVLJENJE

obdobje	zdravljenje	rezultat
januar – junij 2008	XELIRI + cetuximab	PR
junij 2008	operacija	R0



ZDRAVLJENJE

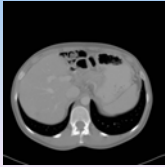
obdobje	zdravljenje	rezultat
januar – junij 2008	XELIRI + cetuximab	PR
junij 2008	operacija	R0
junij - september 2008	XELIRI + cetuximab	



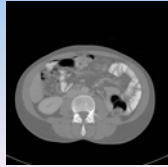
CEA= 3,4

ZDRAVLJENJE

obdobje	zdravljenje	rezultat
januar – junij 2008	XELIRI + cetuximab	PR
junij 2008	opearcija	RO
junij - september 2008	XELIRI + cetuximab	
oktober 2008 – januar 2009	vzdrževalni cetuximab/2 tedna	



CEA=26,6



ZDRAVLJENJE

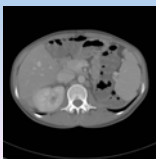
obdobje	zdravljenje	rezultat
januar – junij 2008	XELIRI + cetuximab	PR
junij 2008	opearcija	RO
junij - september 2008	XELIRI + cetuximab	
oktober 2008 – januar 2009	vzdrževalni cetuximab/2 tedna	
PROGRES		

Kako bi zdravili bolnico?

1. metastazektomija?
2. kemoterapija?
3. kemoterapija + cetuximab?
4. kemoterapija + bevacizumab?

ZDRAVLJENJE

obdobje	zdravljenje	rezultat
januar – junij 2008	XELIRI + cetuximab	PR
junij 2008	opearcija	RO
junij - september 2008	XELIRI + cetuximab	
oktober 2008 – januar 2009	vzdrževalni cetuximab/2 tedna	
PROGRES		
januar –junij 2009	XELOX + cetuximab	PR



CEA=5,7

ZDRAVLJENJE

obdobje	zdravljenje	rezultat
januar – junij 2008	XELIRI + cetuximab	PR
junij 2008	opearcija	RO
junij - september 2008	XELIRI + cetuximab	
oktober 2008 – januar 2009	vzdrževalni cetuximab/2 tedna	
PROGRES		
januar –junij 2009	XELOX + cetuximab	PR

Kako bi zdravili bolnico?

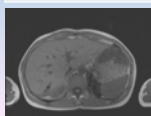
1. metastazektomija?
2. kemoterapija?
3. kemoterapija + imunoterapija?
4. vzdrževani cetuximab?

ZDRAVLJENJE

obdobje	zdravljenje	rezultat
januar – junij 2008	XELIRI + cetuximab	PR
junij 2008	opearcija	RO
junij - september 2008	XELIRI + cetuximab	
oktober 2008 – januar 2009	vzdrževalni cetuximab/2 tedna	
PROGRES		
januar –junij 2009	XELOX + cetuximab	PR
julij 2009	operacija 2	RO

ZDRAVLJENJE

obdobje	zdravljenje	rezultat
januar – junij 2008	XELIRI + cetuximab	PR
junij 2008	opearcija	RO
junij - september 2008	XELIRI + cetuximab	
oktober 2008 – januar 2009	vzdrževalni cetuximab/2 tedna	
PROGRES		
januar –junij 2009	XELOX + cetuximab	PR
julij 2009	operacija 2	RO
avgust 2009	capecitabine + cetuximab	



CEA=4,8

ZDRAVLJENJE

obdobje	zdravljenje	rezultat
januar – junij 2008	XELIRI + cetuximab	PR
junij 2008	opearcija	RO
junij - september 2008	XELIRI + cetuximab	
oktober 2008 – januar 2009	vzdrževalni cetuximab/2 tedna	
PROGRES		
januar –junij 2009	XELOX + cetuximab	PR
julij 2009	operacija 2	RO
avgust 2009	capecitabine + cetuximab	
september 2009	vzdrževalni cetuximab	

VPRAŠANJA, PRIPOMBE in DISKUSIJA!

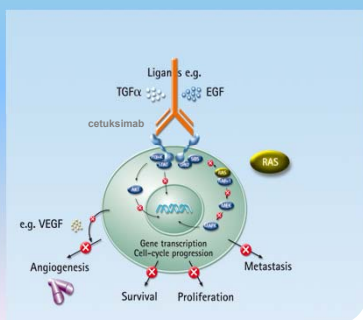
KOLOREKTALNI RAK Bolniku prilagojeno sistemsko zdravljenje

CETUXIMAB

Pripravili:
Tanja Mesti
Maja Ebert

Mentor:
Janja Ocvirk

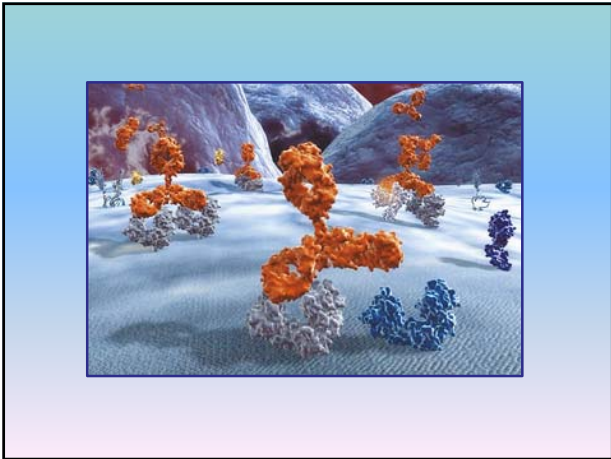
Cetuximab and KRAS

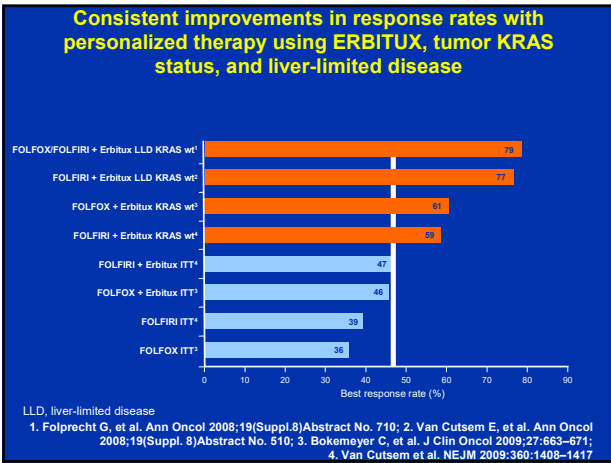


- Cetuximab binding blocks EGFR signal transduction and inhibits downstream intracellular signaling
- Mutation of the KRAS gene results in a constitutively activated KRAS protein, which signals WITHOUT prior EGFR-mediated signaling
- The anti-tumor effects mediated by EGFR blockade are bypassed by mutated KRAS

2

	Delež izraženosti EGFR
Rak debelega črevesa in danke	25-82%
Rak skvamoznih celic glave in vratu	80-100%
Rak pankreasa	30-95%
Nedrobnocelični pljučni rak	40-81%
Rak ledvic	50-90%
Rak dojk	14-91%
Rak ovarijev	35-70%
Gliomi	40-63%
Rak sečnega mehurja	31-48%





CECOG/CORE 1.2.001

	CETUXIMAB + FOLFOX6		CETUXIMAB + FOLFIRI	
	KRAS divji tip	KRAS mutirani	KRAS divji tip	KRAS mutirani
PFS%	53	31	43	23
mOS(mes)	22.5	15.2	19.9	18.9
RR (%)	56	30	50	41

KOŽNE REAKCIJE:



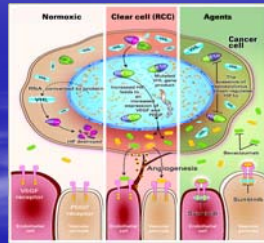


Metastatski adenokarcinom ledvic

- bolniku prilagojeno zdravljenje

Mojca Unk, dr.med.
Matej Horvat, dr.med.

dr. Breda Škrbinc, dr.med



JCO 2006, 24: 5601-5605

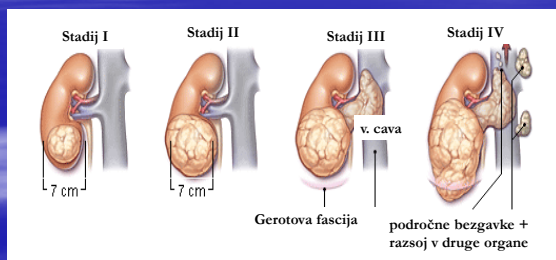
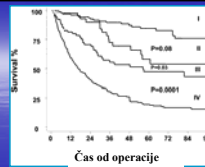
Epidemiologija

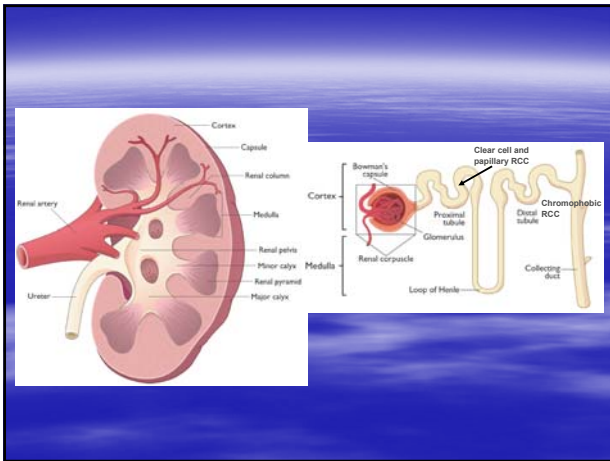
- 2-3 % vseh rakov v svetu in v Sloveniji
- Razmerje moški:ženske 2:1
- Največja pojavnost med 60. in 70. letom
- Rast incidence 2 % letno
- Leta 2006 v Sloveniji:
 - na novo odkritih 256 bolnikov (169 moških in 87 žensk)
 - prevalenca 1656 (2,5 % vseh rakov)
 - umrlo za rakom ledvičnih celic 118 (69 moških, 49 žensk)
- Histološko adenokarcinom
 - ≈ 75% svetlocelični,
 - ostalo papilarni, kromofobni, onkocitom
- v 30% primarno metastatska bolezen

Incidenca raka v Sloveniji 2006. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka Republike Slovenije 2009

Stadiji bolezni (RCC)

Metastatska bolezen brez zdravljenja:
- Srednje preživetje 6 - 10 mesecev
- 2-letno preživetje 10% - 20%





Histološki tipi RCC

Svetlocelični	Papilarni tip I	Papilarni tip II	Kromofobni	Onkocitom
75% VHL	5% Cmet	10% FH	5% BHD	BHD5%

Leinhan WM et al; Clin Res Cancer 2004

Klinična slika RCC

Lokalizirana bolezen (obsežna)

- Hematurija
- Ledvena bolečina
- Tumorska masa v abdomnu (ledveno)

Splošni simptomi

- spl. slabo počutje
- porasti telesne temperature
- anemija

Metastatska bolezen

- Povečane obodne bezgavke
- Otekline sp. okončin
- Varikokela
- Hepatomegalija
- ...

Paraneoplastična simptomatika

- endokrini (AH, policitemija, hiperkalcemija, cushingoidem, motnje presnove glukoze, jetrna disfunkcija)
- neendokrini (amiloidoza, nevromiopatije, vaskulopatije, koagulopatije, ...)

Diagnostika

Osnovne laboratorijske preiskave

UZ trebuha - **solidne** / cistične lezije ledvic

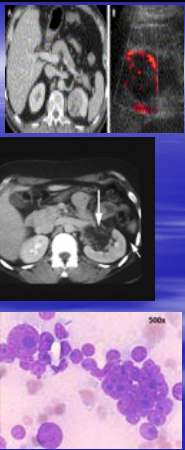
CT trebuha - tumor

- + lokalna razširjenost
- + ev. zasevki v abdomnu

“ citologija urina “

PTH related (CT prsnega koša)
glede na težave / znake bolezni

CT glave, scintigram / RTG skeleta,
.....





PRIKAZ PRIMEROV

PRIKAZ 1.PRIMERA

Mojca Unk, dr. med

MK, rojen 1941

- 1997: tumorska sprememba v 6. pljučnem segmentu desno → segmentna resekcija desnega spodnjega pljučnega režnja; po prejetju histološkega izvida (zasevek svetloceličnega karcinoma ledvice) in dodatni diagnostiki napravljena še desna nefrektomija
- 5-letni interval brez bolezni
- Začetek 2003: suh, dražeč kašelj, težko dihanje ob naporu, občasno zbadajoča bolečina v prsnem košu;
radiološko (RTG pc in CT): difuzni zasevki v pljučih in mediastinalnih bezgavkah, recidiv citološko potrjen s transbronhialno punkcijo
- Spremljajoče bolezni: DM tip II (MixTard 30, NovoRapid)
KOPB (Symbicort, Berodual)
AH (Cardura XL 8 mg, Lorista HD, Lacipil 4mg)

Zdravljenje metastatske bolezni 1.reda

- marec 2003:
uveden IFN α v odmerku 9 mio IE/sc 3x tedensko
- september 2003:
klinično izboljšanje: odsotnost kašlja, dispnoe, zbadajoče bolečine
neželeni učinki zdravljenja z IFN α minimalni: ob 1. tedenski aplikaciji nekaj vročice in splošnega slabega počutja, nato zadovoljivo počutje
kontrolni CT: delna remisija (posamični pljučni zasevki so se zmanjšali z 2 na 1 cm)
→ nadaljevanje zdravljenja z IFN α
- januar 2004:
radiološko stagnacija po začetni delni remisiji
trombocitopenija
→ prilagoditev odmerka 9 mio IE/sc 2x tedensko
- september 2004:
klinično stagnacija
radiološko počasen progres po začetni delni remisiji

Potek bolezni po 2 letih

- **junij 2005:**
stopnjevanje neželenih učinkov zdravljenja, dodatno plevropnevmonija, radiološko nakazan progres v pljučih (po RECIST kriterijih še ne progres)
→ zdravljenje z IFN α po 2 letih zaključimo
- **sledenje:**
splošno počutje brez sprememb, izboljšanje apetita, izboljšana fizična zmogljivost, po pnevmoniji perzistenten dražeč kašelj, zlasti ponoči
→ uvedba DHC
- **januar 2006:**
klinično relativno dobro počutje, občasno hemoptize povezane z NSAR (izzvenijo po ukinitvi Naklofena) in pogoste okužbe dihal
radiološko zasevki v pljučih v nadaljnjem počasnem progresu
- **marec 2006:**
stopnjevanje kašlja, težkega dihanja
→ krioresekcija endoluminalnega zasevka za desni zgornji bronh, ki oži lumen bronha za 80%.

Zdravljenje metastatske bolezni 2. reda

- **Somatski status:**
 - PS po WHO 0-1.
 - RR 150/63, pulz 84/min, v mirovanju evpnoičen, fr. dihanja 12/min, prekomerno prehranjen, acjanotičen, anikeričen, primerno hidriran, periferne bezgavčne lože proste, sčitnica ni tipno povečana, brez pretibialnih edemov.
 - Brazgotina na prsnem košu desno. Nad pljuči desno bazalno do sredine lopatice skrajšan poklop, tam dihanje oslabiljeno.
 - Fizikalni izvid nad srcem v mejah normale.
 - Brazgotina po nefrektomiji desno, trebuh brez tipnih rezistenc.
 - Stanje po poškodbeni amputaciji 2.,3. in 4. prsta leve roke.
- **april 2006:**
→ uvedba sunitiniba 50 mg/dan po shemi 4/2

Učinki sunitiniba po 1. ciklusu

- **Neželeni učinki:** utrujenost z upadom zmogljivosti (predhodno praktično neomejeno dolgi sprehodi po ravnem, sedaj le do ½ h), občasno blaga slabost, slabši apetit, pekoče razjede po ustni sluznici, boleče (pekoče) odvajanje blata, kraste v področju nošne sluznice, neurejen krvni sladkor, motnje spanja. Krvni tlak urejen.
→ Rutacid, Ultop, Daktarin oralni gel, občasno Lekadol
- **Sicer pa :** lažje dihanje (manjša potreba po Symbicortu in Berodualu) brez zbadajočih bolečin v prsnem košu.
- Vse težave v 3 – 4 dneh po prekinitvi jemanja sunitiniba izzvenijo, vključno z utrujenostjo, motnjami apetita, pekočim odvajanjem.

Učinki sunitiniba po 2. ciklusu

- precej manj težav, zadovoljivo splošno počutje, nespremenjen apetit, zmerna sprememba okusa, blaga utrujenost, krvni sladkor in arterijski tlak urejena, občutek lažjega dihanja (občutek dihanja s polnimi pljuči), le občasno blag dražeč kašelj
- prenehanje jemanja Symbicorta
- status:
PS po WHO 0-1, blago rumenkasto obarvanje kože, stanje po desni spodnji lobektomiji

Nadaljevanje zdravljenja s sunitinibom

- občasno pekoča ustna sluznica in vnetne spremembe dlesni pod protezo
→ Gelclair oralni gel in žajbelj
- minimalen sindrom roka noga
→ Rekonval mazilo, higienski ukrepi
- krvni sladkor in arterijski tlak urejena
- proti koncu aktivnega dela ciklusov običajno nekaj zadrževanja vode – blag periorbitalni edem in edem spodnjih okončin
→ po potrebi Edemid

6. cikel

- porast krvnega tlaka do 170/100 mmHg
→ terapiji z Loristo HD, Carduro XL 8 mg in Lacipilom 4 mg dodan Edemid in Nitrolingual pršilo pp
→ napoten na pregled v ambulanto za hipertenzijo Bolnišnice Petra Držaja, kjer Lacipil zamenjajo za Norvasc, podvojijo odmerek Cardure XL, Lorista HD ostaja nespremenjena.
Ob tako prilagojeni antihipertenzivni terapiji krvni tlak nekaj časa urejen do 150/80, nato zaradi postopnega porasta dodan Prexanil (4-8-mg), ki je bolniku povzročal dražeč kašelj, zato ga je kasneje jemal z občasnimi prekinitvami.

Učinki sunitiniba po 6. ciklusu

- več okužb dihal s produktivnim kašljem
→ azitromicin, amoksisilin s klavulansko kislino
- po 6. ciklusu postopno poglobljajoča utrujenost, katero smo sprva pripisali razvijajoči se anemiji (Hb do $\approx 90\text{g/l}$), suha luskasta koža, ki je postajala tudi pastozna, pojav na diuretike neodzivnih oteklin (najprej periorbitalno in pretibialno, potem generalizirano). Dodatno levkopenija z nevtropenijo (L 2.2, N 0,7).
- ščitnični hormoni: TSH 60,38 mE/l, T3 3 pmol/l, T4 9,9 pmol/l
→ Eltroxin

Nadaljevanje zdravljenja s sunitinibom

postopno izboljšanje splošnega počutja (praktično normalizacija), boljša fizična zmogljivost (daljši sprehodi, ki so bili pred tem omejeni le na zelo kratkotrajno »postopanje« okrog domače hiše), postopno izzvenevanje pastoznega izgleda, vztrajanje periorbitalnega edema.

Sunitinib do 17. ciklusa (2 leti)

- zadovoljivo počutje in dobra fizična zmogljivost
- nekoliko bolj intenziven kašelj
- občasno bolečine pod desno lopatico
- minimalni znaki sindroma roka-noga (Linola urea mazilo)
- apetit, prebava brez posebnosti
- urejen krvni tlak
- minimalno rumenkasta koža in otekanje ob koncu vsakega aktivnega dela ciklusa

Ocena uspeha zdravljenja po 17. ciklih sunitiniba (april 2008)

- klinično: stopnjevanje bolečine
- CT prsnega koša: progres v pljučih in mediastinalnih bezgavkah, na novo ugotovljen zasevek v skeletu – osteoliza v korpusu Th 2
→ ukinitiv sunitiniba, analgetska terapija

Operacija (junij 2008)

- MRI hrbtenice: metastaza TH2 z vraščanjem v spinalni kanal ter preraščanjem iv foramna na levi strani
- dekompresija in stabilizacija torakalne hrbtenice
- Postoperativno: zaplet?? Smrt bolnika (junij 2008)

PRIKAZ 2. PRIMERA

Matej Horvat, dr. med

BOLNIK

- 48-letni moški
- Brez rakavih bolezni v družini
- Brez spremljajočih bolezni
- Kadilec, ob začetku zdravljenja pokadil ½ škatlice dnevno
- Alergije na zdravila zanika

SEDANJA BOLEZEN:

- Več let tiščoče bolečine po levi strani prsnega koša in trebuha, občasno tiščoče bolečine za prsnico
- V zadnjem letu dni splošno poslabšanje počutja s pojavom vrtoglavice in občutka težkega dihanja z dušenjem, nenamerno shujšal 7 kg
- PS po WHO 0-1, nekoliko prekomerno prehranjen, ostali klinični status v mejah normale
- Septembra 2005 hospitaliziran na KOPA Golnik zaradi diagnostike omenjenih težav

SLIKOVNE PREISKAVE:

- Obsežen tumor spodnjega pola desne ledvice velikosti 8 x 10 cm
- Trije zasevki v levi ledvici velikosti 1,5 cm
- Zasevek v levi nadledvični žlezi velikosti 6,6 x 8,5 cm
- Številni zasevki v obeh pljučnih krilih in plevri, dva zasevka v trebušni slinavki in eden v jetrih
- Vidna osteoliza II. rebra levo in pedikla telesa 3. ledvenega vretenca levo
- Zasevki v koži

PATOHISTOLOŠKE PREISKAVE:

- Bronhoskopski odščip in biopsija zasevka v področju nadlahti: klasični svetlocelični karcinom ledvice s sarkomatoidno diferenciacijo

LABORATORIJSKE PREISKAVE:

- Hemogram: L 9,0; Hb 147; MCV 80,9; Tr 390; SR 79; DKS v mejah normale
- Biokemijske preiskave: Na 140; K 5,2; Cl 100; kreatinin 100; sečnina 4,8; urat 291; Ca 4,8; AF 2,34; GGT 1,71; bil. 19/4; AST 0,29; ALT 0,37; CRP 92,4; LDH 3,01; PČ 0,91, INR 1,05

POTEK ZDRAVLJENJA:

- Septembra 2005 uvedeno imunomodulatorno zdravljenje z interferonom- α (Roferonom- α ®) v odmerku 3 milijone enot podkožno 3x tedensko, s podvojitvijo odmerka na 6 milijonov enot po dveh tednih in dvigom na maksimalni odmerek 9 milijonov enot po štirih tednih
- Bolnik je dobro prenašal terapijo, od stranskih učinkov v blažji meri prisotna gripozna simptomatika
- Po dveh mesecih terapije na CT viden regres primarnega tumorja in bistveno zmanjšanje metastatskih lezij v prsnem košu in trebuhu
- Nadaljevanje imunomodulatorne terapije

POTEK ZDRAVLJENJA:

- Po osmih mesecih terapije, v maju 2006, radiološko viden zelo dober regres primarnega tumorja na 5 x 3,6 cm in zasevka levo na nadledvičnici na 4,4 x 4,3 cm, praktično remisija zasevkov na pljučih
- Nadaljevanje imunomodulatorne terapije
- Po enem letu terapije, v septembru 2006, radiološko vidna stagnacija bolezni glede na maj 2006
- Nadaljevanje imunomodulatorne terapije

POTEK ZDRAVLJENJA:

- V decembru 2006 opravljena visofrekvenčna ablacija primarnega tumorja v desni ledvici
- V marcu 2007 progres bolezni-povečanje primarnega tumorja v desni ledvici
- V aprilu 2007 bolnik doživi epileptični napad, radiološko viden progres bolezni z zasevkom v ČŽS-solitarna metastaza levo frontalno, opravljena metastazektomija

POTEK ZDRAVLJENJA:

- V maju 2007 začne bolnik z zdravljenjem s sorafenibom (Nexavar) v odmerku 2 x 400 mg dnevno (polni odmerek)
- Izraženi stranski učinki zdravljenja: arterijska hipertenzija, driska, hand-foot sindrom, izpadanje las
- V avgustu 2007 UZ nakazan progres primarnega tumorja in metastatske bolezni-manjše povečanje lezij ob začetku zdravljenja s tarčnimi zdravili ne pomeni nujno progressa bolezni
- V decembru 2007 radiološko nedvomen progres primarnega tumorja, metastatske lokacije v stagnaciji

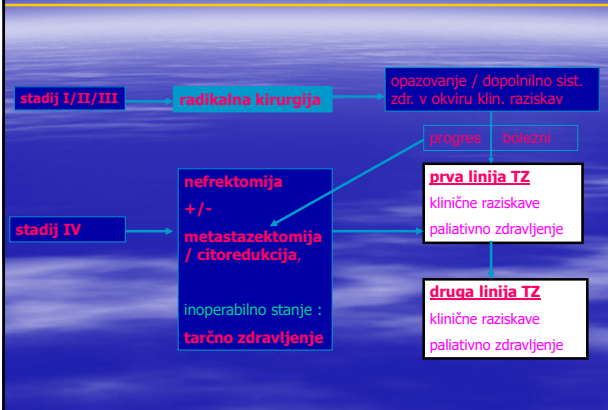
POTEK ZDRAVLJENJA:

- V januarju 2008 zamenjava tarčnega zdravljenja s sorafenibom s sunitinibom (Sutent) v odmerku 50 mg dnevno 28 dni, s 14 dni presledka
- Od stranskih učinkov izraženi: driska, suha koža in arterijska hipertenzija
- V maju 2008 ob zaključku V.cikla zdravljenja s sunitinibom radiološko viden postopen počasen progres, predvsem primarnega tumorja
- V juliju 2008 embolizacija primarnega tumorja
- Prehodno izraziteje izraženi stranski učinki sistemskega tarčnega zdravljenja

POTEK ZDRAVLJENJA:

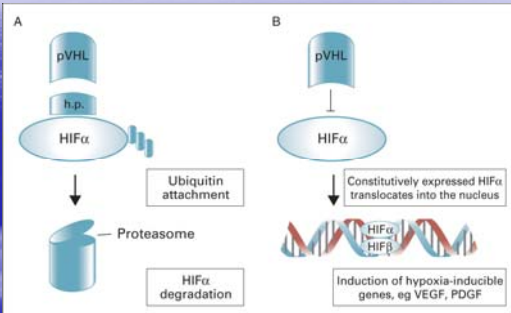
- Ob terapiji s sunitinibom zmanjšanje primarnega tumorja
- V oktobru 2009 predvidena operativna odstranitev primarnega tumorja

Zdravljenje bolnikov z RCC - priporočila



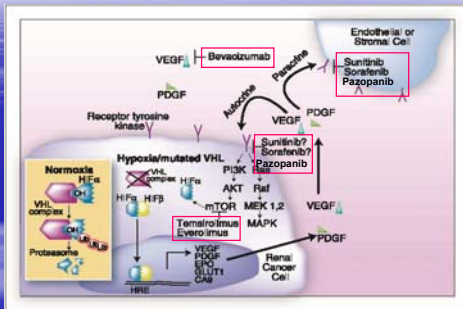
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE mRCC

- V zadnjih letih se izboljšuje razumevanje biologije ledvičnega raka
- Ob kemorezistentnih in "radiorezistentnih" lastnostih ledvičnega raka se je sprva razvilo imunomodulatorno zdravljenje in v zadnjih letih zdravljenje s tarčnimi zdravili



Rini BI et al (2009). Journal of clinical oncology, 23: 1028-43.

Tarčno zdravljenje adenokarcinoma ledvic



Priljeno po: Patel PH et al. Clin cancer res 2006; 12(24): 7215-20.

sunitinib	sorafenib
diareja	diareja
utrujenost (fatigue)	kožni izpuščaj
nauzea	utrujenost (fatigue)
stomatitis	HFS
bruhanje	alopecija
art. hipertenzija	nauzea
HFS	pruritus
mukozitisi	art. hipertenzija
kožni izpuščaj	inapetenca
astenija (fizična nemoč)	bruhanje
hipotireoza	?

SchmidingerM, Cancer Treatment Reviews, 2009



MSKCC napovedni dejavniki RCC	
Stanje zmogljivosti (Karnofski)	+/- 80 %
Časovni interval od diagnoze do pričetka zdravljenja (IF α)	+/- 12 mesecev
Hemoglobin	znižan
LDH	+/- 1.5 x N
Korigirani serum. kalcij	+/- 10 mg / dL

*Memorial Sloan Kattering Cancer Center napovedni dejavniki

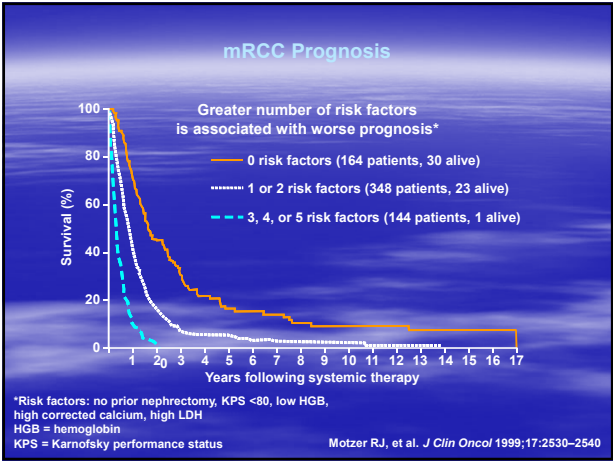
Prognoza

Ugodna – brez napoved. dej. → srednje preživetje 22 mesecev

Zmerna – 1-2 napoved. dej. → srednje preživetje 11.9 mesecev

Neugodna – 3 + napoved. dej. → srednje preživetje 5.4 mesecev

Motzer RJ et al. J Clin Oncol 2002;20:289-296, Motzer RJ et al. J Clin Oncol 2004;22:454-463,







Učinkovito obvladovanje neželenih učinkov tarčnega zdravljenja

- **Osnovni ukrepi še pred uvedbo zdravljenja**
 - Skrbna ocena pričakovane dobiti in tveganja zaradi možnih neželenih učinkov zdravljenja
 - Čim boljša stabilizacija spremljajočih bolezni
 - Optimalna kombinacija potrebnih spremljajočih zdravil
 - Dobra poučenost bolnika
- **Ukrepi po uvedbi tarčnega zdravljenja**
 - Intenziven nadzor bolnikov, zlasti neposredno po uvedbi zdravljenja
 - Ustrezno podporno zdravljenje za lajšanje neželenih učinkov in izboljšanje kvalitete življenja

Priporočila za sistemsko zdravljenje bolnikov z metastatskim RCC

	Bolniki	Zdravljenje izbora	Druge možnosti
Nezdravljeni	Dobra in srednje dobra prognoza	sunitinib bevacizumab + IFN- α (pazopanib)	HD IL-2 sorafenib Klinične raziskave Opazovanje
	Slaba prognoza	temsirolimus	sunitinib Klinične raziskave
Progres po primarnem zdravljenju	S citokini	sorafenib	sunitinib, bevacizumab + IFN- α
	VEGF-TKI mTOR	everolimus Klinične raziskave	? sunitinib ? sorafenib
