

METASTATİK PANKREAS KANSERİNDE GÜNCEL TEDAVİ VE YENİLİKLER

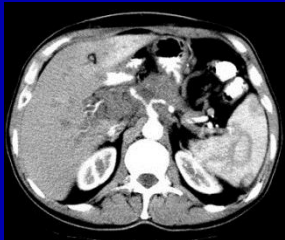
Gençlerle Onkolojiye Bakış Kongresi

Doç.Dr.Lütfiye Demir

Eskişehir Osmangazi Üniv.Tıp Fak.

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Pankreas Kanseri: Evrelere göre sağkalım

Evreler		Tanıda %	5-Yıllık Sağkalım, %
Lokal hastalık		9	29
Bölgesel hastalık		28	11
Metastatik hastalık		53	3

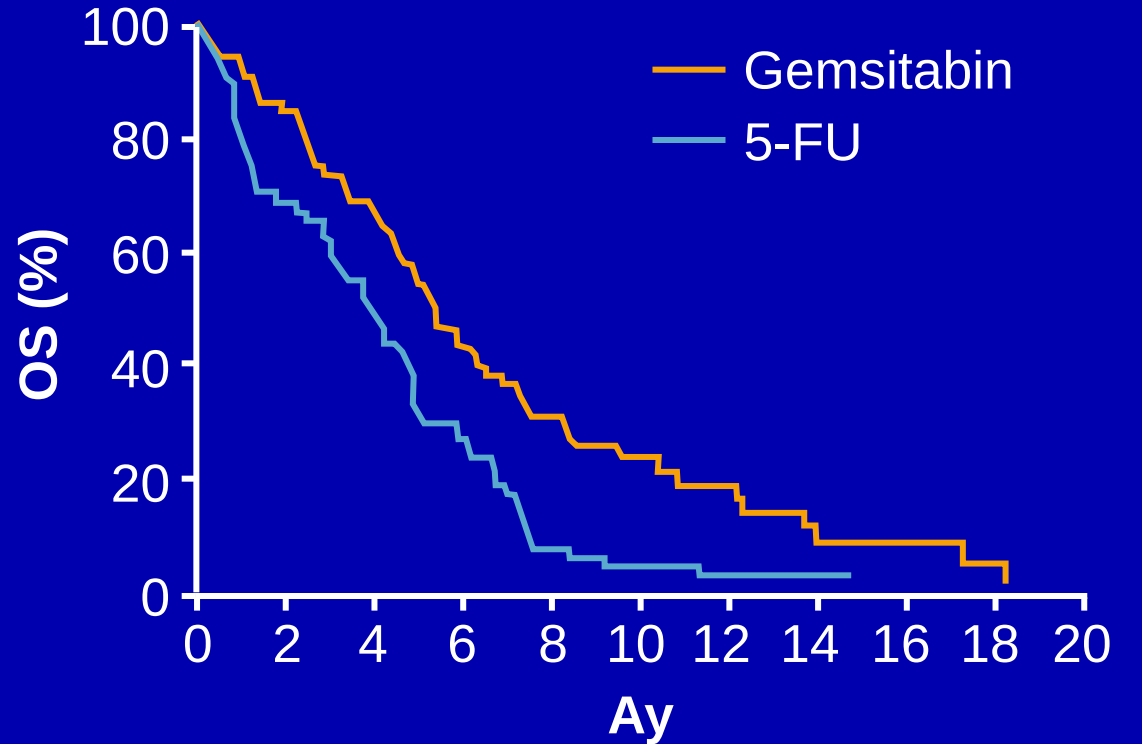
Metastatik pankreas kanserinde KT sağkalım avantajı sağlıyor!

Metastatik pankreas ca

- 1. basamakta KT > en iyi destek bakım
- 5-FU vs en iyi destek bakım: OR 0.37, 1 yıllık sağkalım %58 vs %0

Metastatik pankreas kanserinde 1. basamak tedavi: Gemcitabin

- Gemcitabin vs 5-FU
 - Medyan OS: 5.7 vs 4.4 ay ($p = .0025$);
 - 1-yr OS: 18% vs 2%
 - Klinik fayda oranı (ağrı + performans + kilo): %23.8 vs %4.8 ($p = .0022$)



1. Basamak tedavide *Gemsitabin* kombinasyonları

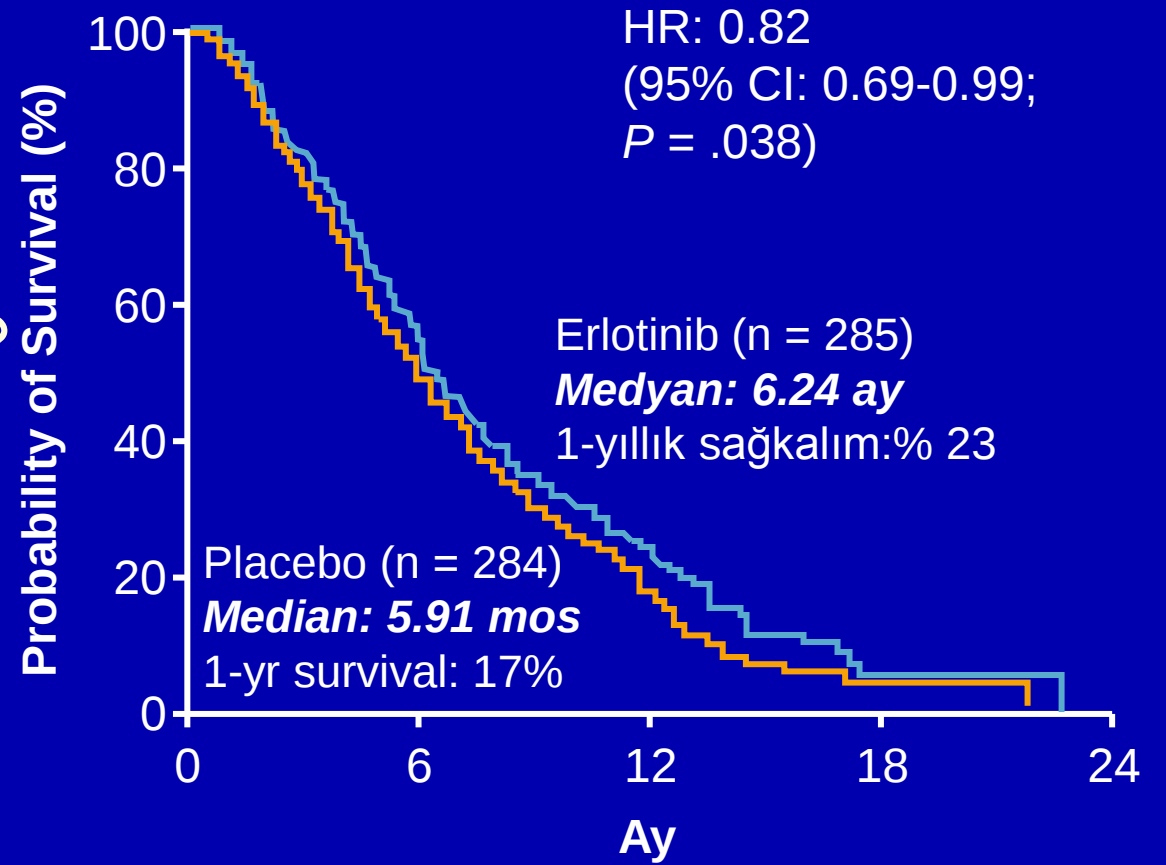
Metastatik pankreas ca Gecnsitabin vs Gecnsitabin bazlı kombinasyon : Faz III alışmalar

Gecnsitabine vs	N	Medyan OS, ay	
		Gecnsitabine	Comparator
Gecnsitabine + cisplatin ^[1]	190	6.0	7.5
Gecnsitabine + oxaliplatin ^[2]	313	7.1	9.0
Gecnsitabine + 5-FU ^[3]	322	5.4	6.7
Gecnsitabine + capecitabine ^[4]	533	6.2	7.1
Gecnsitabine + pemetrexed ^[5]	565	6.3	6.2
Gecnsitabine + irinotecan ^[6]	360	6.6	6.3
Gecnsitabine + tipifarnib ^[7]	688	6.1	6.4
Gecnsitabine + erlotinib^[8]*	569	5.9	6.2
Gecnsitabine + bevacizumab ^[9]	602	5.9	5.8
Gecnsitabine + cetuximab ^[10]	743	5.9	6.3
Gecnsitabine + axitinib ^[11]	630	8.3	8.5
Gecnsitabine + nab-paclitaxel^[12]*	861	6.6	8.7
Gecnsitabine + evofosfamide ^[13]	693	7.6	8.7

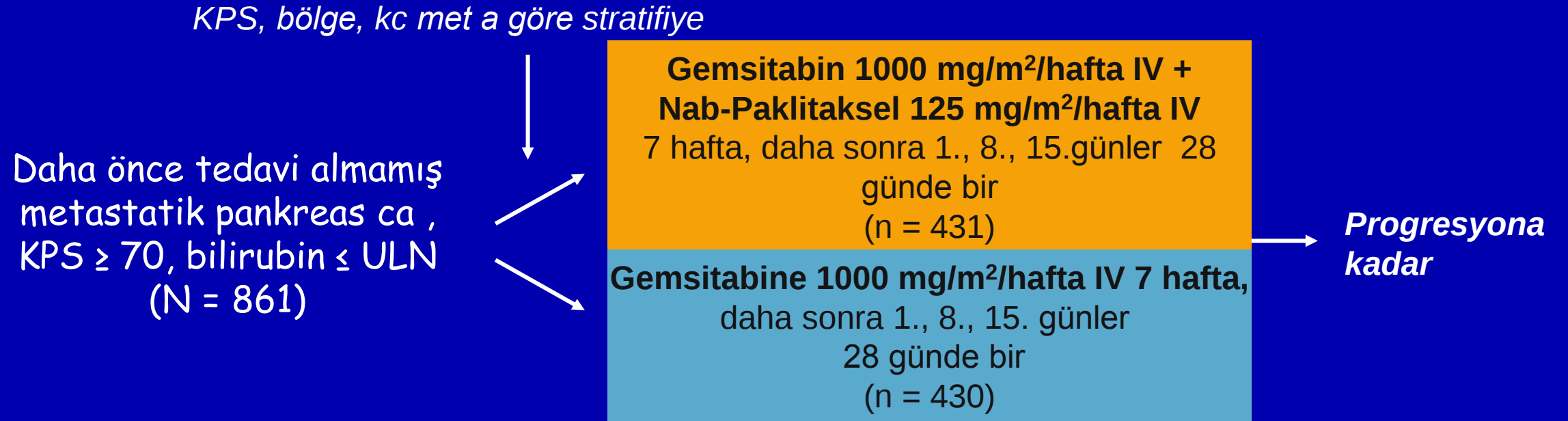
*Medyan OS de anlamlı uzama.

NCIC CTG PA.3: Gemsitabin ± Erlotinib

- Uluslararası, çift-kör, plasebo-kontrollü, randomize faz III çalışma
- (N = 569)
 - İstatistiksel olarak anlamlı olsa da klinik anlam?
 - Medyan PFS: 3.75 vs 3.55 ay ($p = .004$)
 - ORR: %8.6 vs %8.0 ($p = AD$)



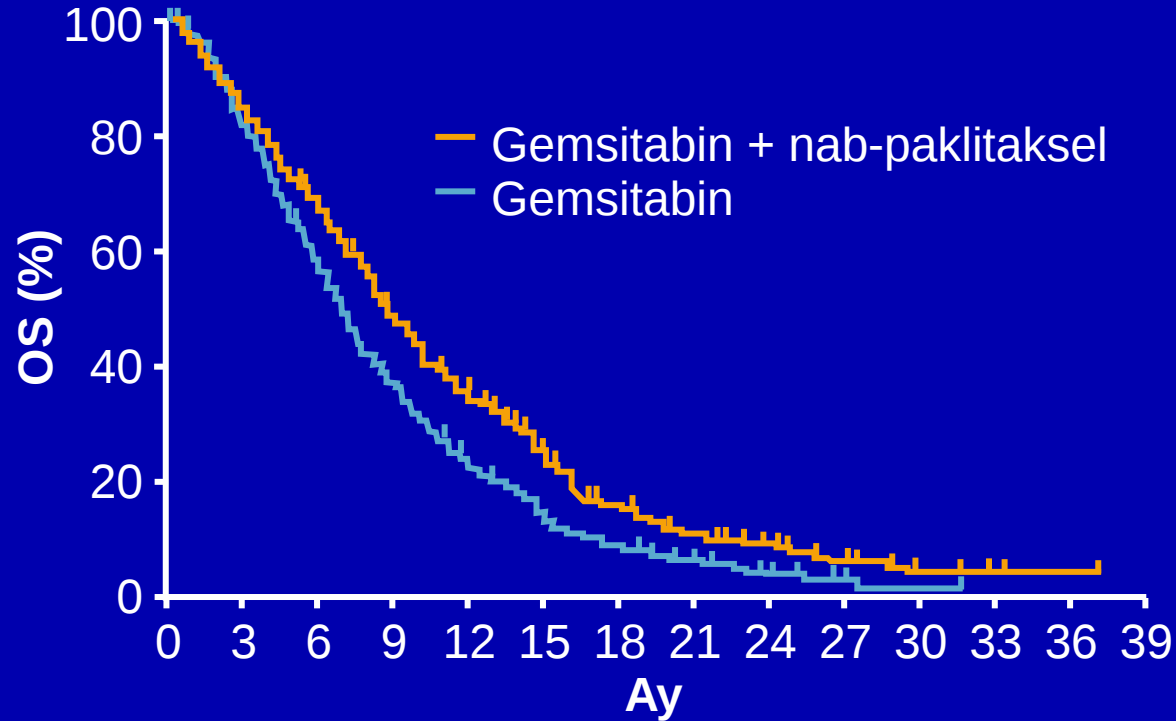
Metastatik Pankreas Ca 1. basamak Gemsitabin ± Nab-Paklitaksel: Faz III MPACT



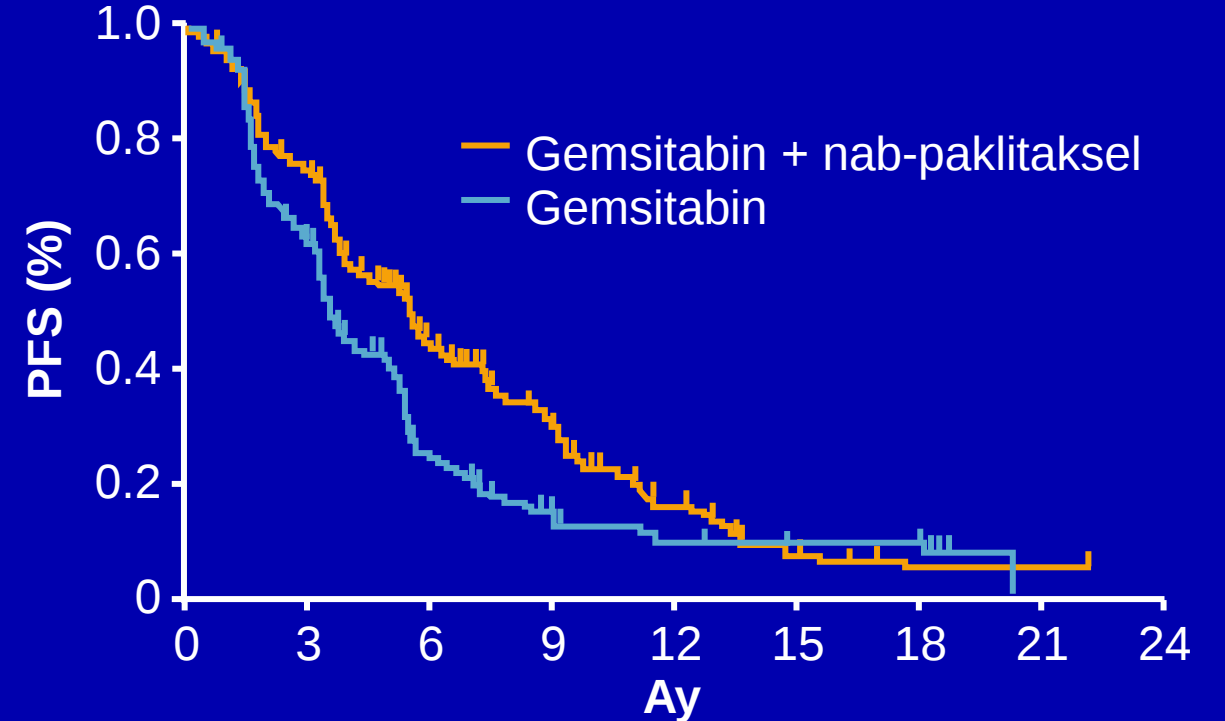
- Primer sonlanım: OS
- Sekonder sonlanımlar: PFS, ORR, güvenlik

MPACT—Gemsitabin ± Nab-Paklitaksel : OS

	Gem + Nab-P (n = 431)	Gem (n = 430)	HR (95% CI)
Medyan OS, ay	8.5	6.7	0.72 (0.62-0.83) <i>P</i> < .001



	Gem + Nab-P (n = 431)	Gem (n = 430)	HR (95% CI)
Medyan PFS, ay	5.5	3.7	0.69 (0.58-0.82) <i>P</i> < .001

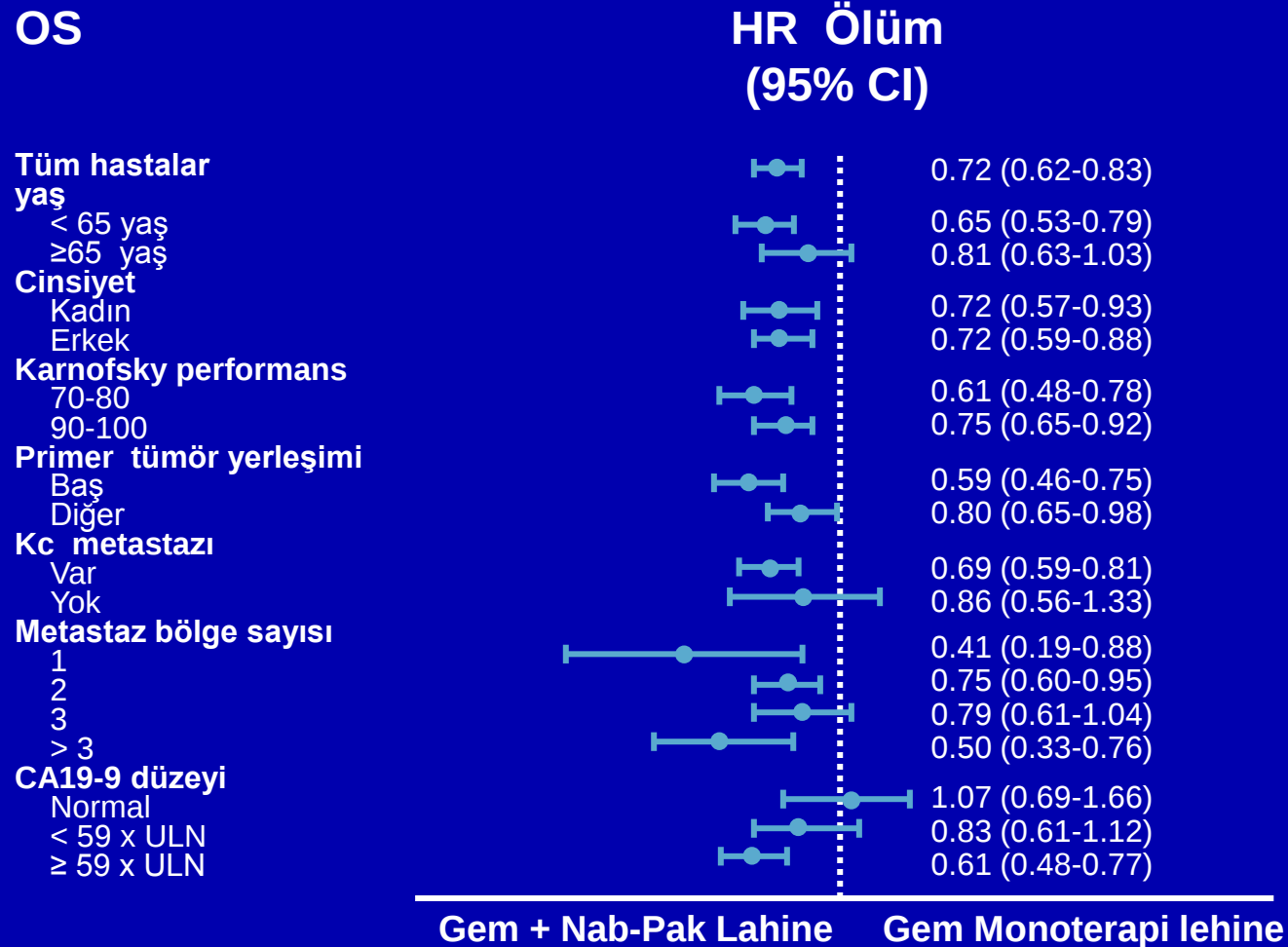


*Bağımsız komite değerlendirmesi.

MPACT—Gemsitabin ± Nab-Paklitaksel : Etkinlik

Sonlanım	Gemsitabin + Nab-Paklitaksel (n = 431)	Gemsitabin (n = 430)	HR (95% CI)
ORR, %	23	7	p< .001
Median PFS, ay	5.5	3.7	0.69 (0.58-0.82) p < .001
Median OS, ay	8.5	6.7	0.72 (0.62-0.83) p < .001
1-yıllık sağkalım, %	35	22	

MPACT—Gemsitabin ± Nab-Paklitaksel : OS alt grup analizi



MPACT—Gemsitabin ± Nab-Paklitaksel : advers olaylar

Advers olay, %	Gemsitabin + Nab-Paklitaksel (n = 421)	Gemsitabin (n = 402)
Ölüme yol açan ADVERS OLAY	4	4
Hematolojik olaylar grade ≥ 3		
▪ Nötropeni	38	27
▪ Lökopeni	31	16
▪ Trombositopeni	13	9
▪ Anemi	13	12
Büyüme faktörü kullanımı	26	15
Febril nötropeni	3	1
Non-hematolojik -grade ≥ 3 hastaların ≥% 5		
▪ Yorgunluk	17	7
▪ Periferik nöropati	17	1
▪ Diyare	6	1

Gemcitabin dışı 1. basamak tedaviler

Metastatik Pankreas Kanseri: FOLFIRINOX vs Gemsitabin, Faz II-III PRODIGE/ACCORD 11 çalışması

*ECOG PS (0 vs 1), merkez,
tümör lokalizasyonuna (baş vs diğer) göre
stratifiye*

Daha önce tedavi almamış;
ECOG PS 0/1; yeterli kiloyu
rezervi, kc ve böbrek fonk olan
metastatik pankreas ca lı
hastalar
(N = 342)

FOLFIRINOX
Oxaliplatin 85 mg/m² + LV 400 mg/m² +
Irinotecan 180 mg/m² + 5-FU bolus 400 mg/m²,
2400 mg/m² IV 46 st
(n = 171)

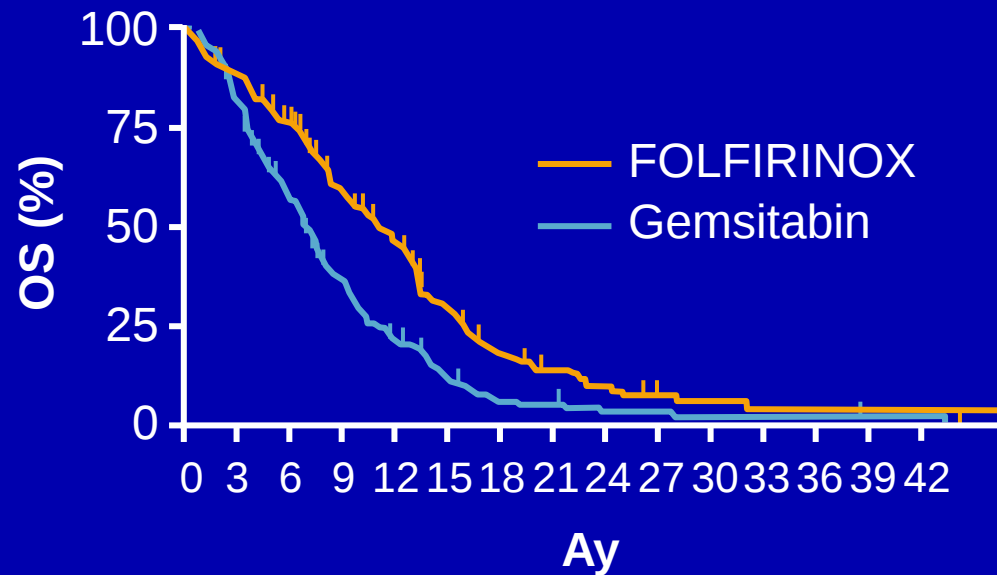
Gemsitabin 1000 mg/m²
hft x 7 / 8, daha sonra hftx 3 / 4
(n = 171)

FOLFIRINOX vs Gemsitabin: Bazal özellikler

Özellik	FOLFIRINOX (n = 171)	Gemsitabin (n = 171)
Median yaş,	61 (25-76)	61 (34-75)
Erkek, n (%)	106 (62.0)	105 (61.4)
ECOG PS, n (%)		
▪ 0	64 (37.4)	66 (38.6)
▪ 1	106 (61.9)	105 (61.4)
Pankreatik tm yerleşimi, n (%)		
▪ Baş	67 (39.2)	63 (36.8)
▪ Gövde	53 (31.0)	58 (33.9)
▪ Kuyruk	45 (26.3)	45 (26.3)
Bilyer stent, n (%)		
▪ Hayır	144 (84.2)	149 (87.1)

FOLFIRINOX vs Gemsitabin: OS ve PFS

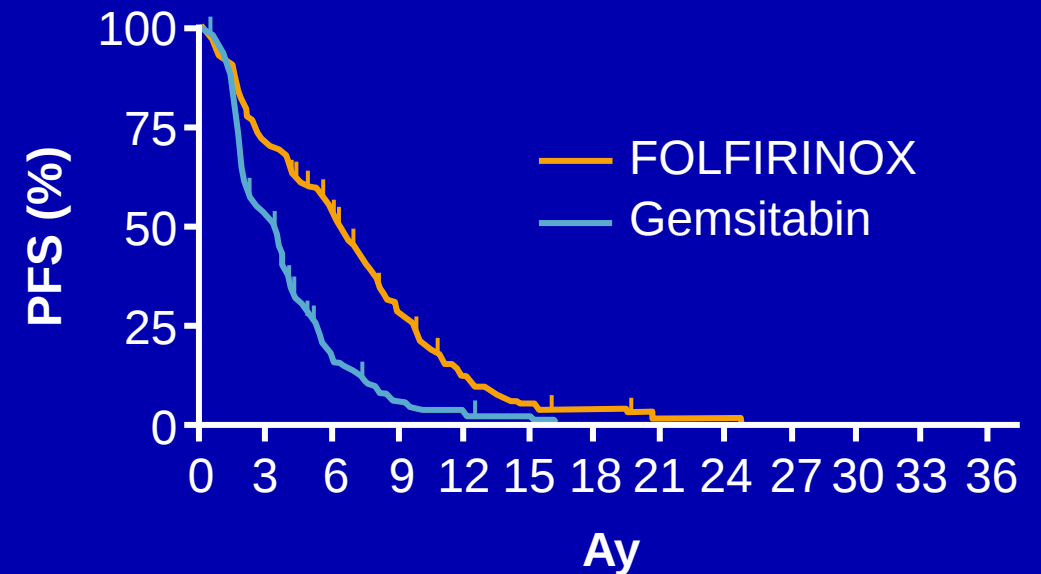
OS



Medyan OS: 11.1 vs 6.8 ay

HR: 0.57 (95% CI: 0.45-0.73; $P < .001$)

PFS



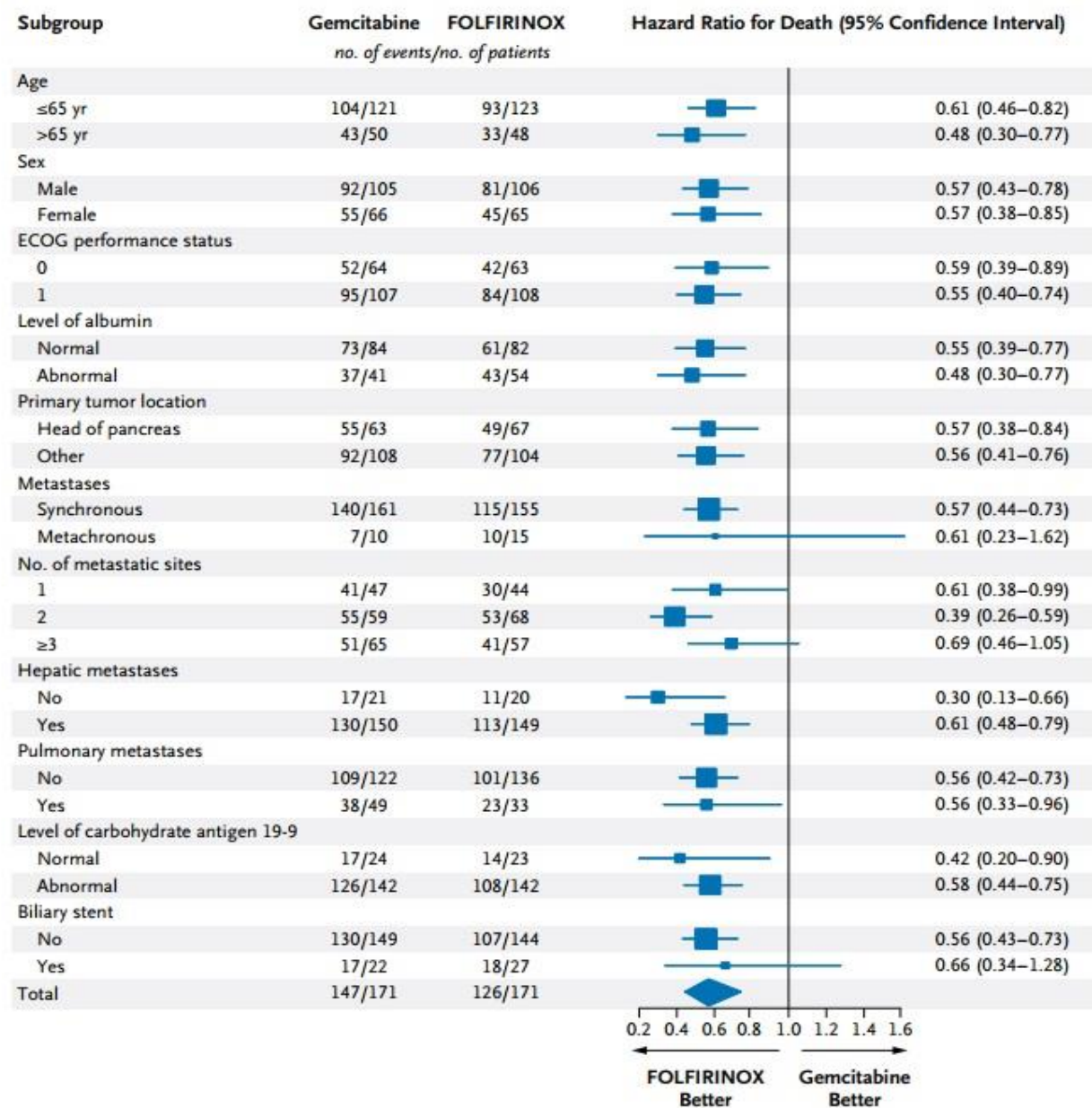
Medyan PFS: 6.4 vs 3.3 ay

HR: 0.47 (95% CI: 0.37-0.59; $P < .001$)

FOLFIRINOX vs Gemsitabin: Etkinlik

Sonlanım	FOLFIRINOX (n = 171)	Gemsitabin (n = 171)	HR (95% CI)
ORR,* %	31.6	9.4	
Medyan PFS, ay	6.4	3.3	0.47 (0.37-0.59) <i>P</i> < .001
Medyan OS, ay	11.1	6.8	0.57 (0.45-0.73) <i>P</i> < .001
1-yıllık sağkalım, %	<u>48.4</u>	20.6	

*FOLFIRINOX vs gemsitabin:
CR, 0.6% vs 0%;
PR, 31.0% vs 9.4%.



FOLFIRINOX vs Gemsitabin: Advers olaylar

Grade 3/4 AE, %	FOLFIRINOX (n = 171)	Gemsitabin (n = 171)	p değeri
Hematolojik			
▪ Nötropeni	45.7	21.0	< .001
▪ Febril nötropeni	5.4	1.2	.03
▪ Trombositopeni	9.1	3.6	.04
Non-hematolojik			
▪ Yorgunluk	23.6	17.8	NS
▪ Kusma	14.5	8.3	NS
▪ Diyare	12.7	1.8	< .001
▪ Nöropati	9.0	0	< .001
▪ Artmış ALT	7.3	20.8	< .001

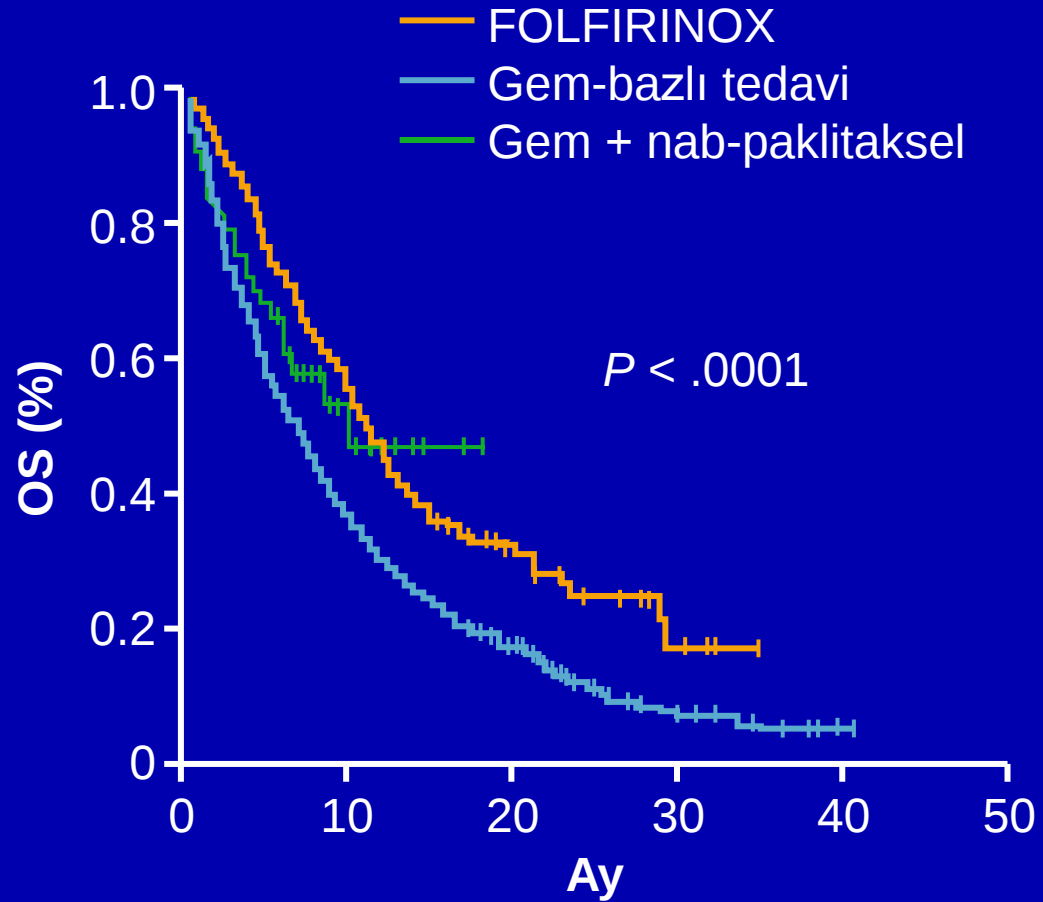
Metastatik Pankreas Kanseri: 1.basamak Rejimler

Özellikler	FOLFIRINOX vs Gem (N = 342) ^[1]	Nab-Pac + Gem vs Gem (N = 861) ^[2]
Medyan yaş, yıl (aralık)	61 (25-76)	62 (27-86)
Erkek, %	62	57
Bölge (kuzey amerika/batı avrupa/doğru avrupa/Avustralya), %	0/100 (Fransa)/0/0	62/9/15/14
ECOG PS/KPS (0/100, 1/80-90, 2/60-70), %	37/62/1	16/76/8
Tümör yerleşimi (baş/gövde/kuyruk, %	39/31/26	43/31/25
Medyan metastatik bölge tutulumu, n	2	2.5
ORR, %	32 vs 9	23 vs 7
Hastalık kontrol oranı, %	<u>70 vs 51</u>	<u>48 vs 33</u>
Median PFS, ay	6.4 vs 3.3	5.5 vs 3.7
Median OS,ay	<u>11.1 vs 6.8</u>	<u>8.5 vs 6.7</u>

1. Conroy T, et al. N Engl J Med. 2011;364:1817-1825.

2. Von Hoff DD, et al. N Engl J Med. 2013;369:1691-1703.

İlk seri FOLFIRINOX vs Gemsitabin-Bazlı Tedavi: OS (Retrospektif Analiz- yaş ve performansa göre düzenlendikten sonra)

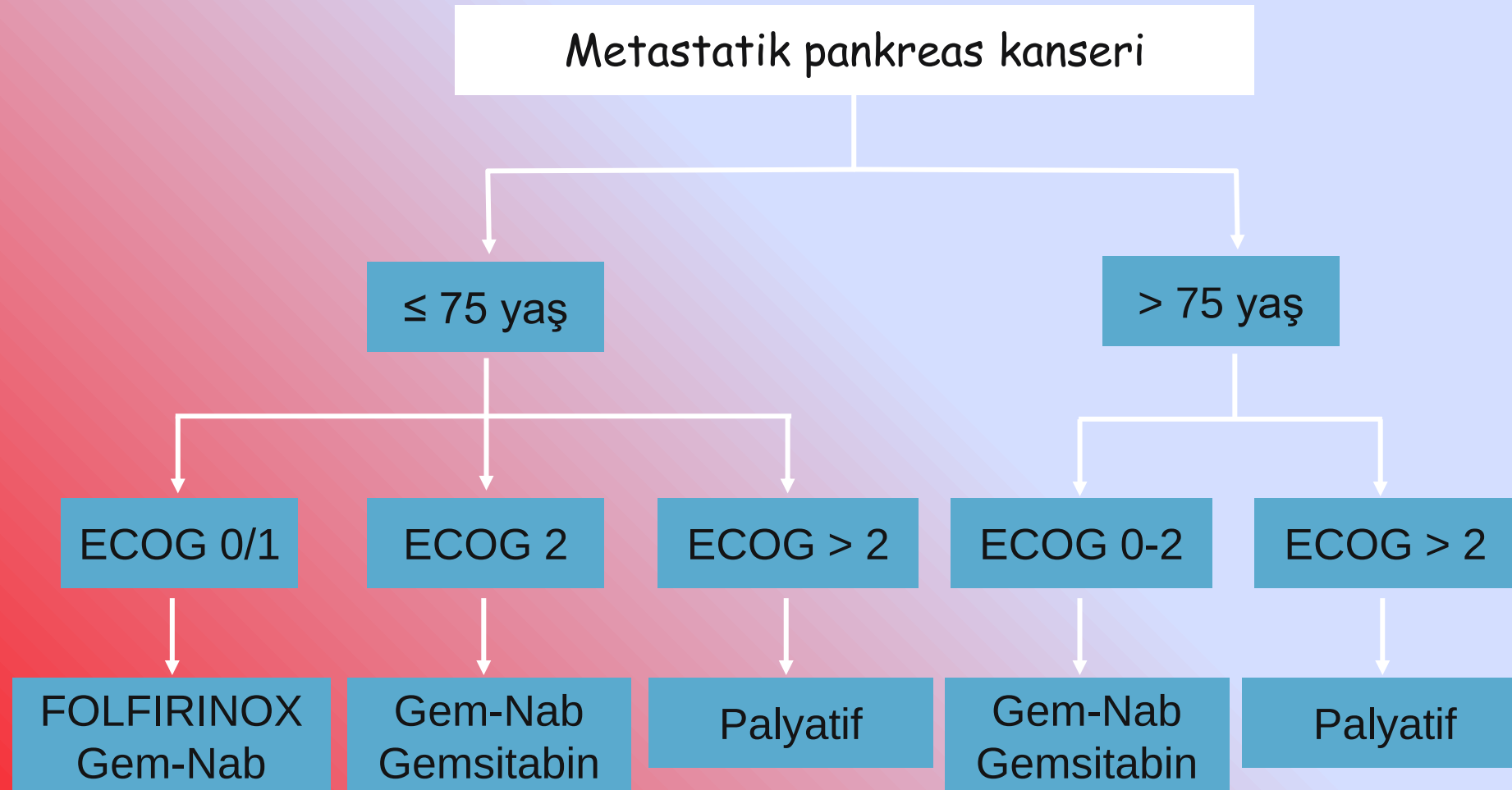


1.Basamka tedavi	N	Median OS, Mos
FOLFIRINOX	666	11
Tek ajan Gem ya da gem + diğer kt*	1567	7
Gem + nab-paclitaxel	189	10

*tek ajan Gemzar, n = 1141.

■ US Oncology Network
(Haziran 2010 –Kasım 2013)

Yaş ve performansa göre ilk basamakta KT seçimi



Metastatik pankreas kanserinde ikinci basamak tedaviler

İkinci basamak tedavide Oxaliplatin-5FU/LV: Faz III çalışmalar

	CONKO-003 ^[1]		PANCREOX ^[2]	
Pts (N = 268)	PD on gem tx (n = 160)		Previous gem tx (n = 108)	
Treatment	OFF (n = 76)	5-FU/LV (n = 84)	mFOLFOX6 (n = 54)	5-FU/LV (n = 54)
OS, median	5.9 mos	3.3 mos	6.1 mos	9.9 mos
	HR: 0.66 (95% CI: 0.48-0.91) <i>P</i> = .01		HR: 1.78 (95% CI: 1.08-2.93) <i>P</i> = .02	
PFS, median	2.9 mos	2.0 mos	3.1 mos	2.9 mos
	HR: 0.68 (95% CI: 0.50-0.94) <i>P</i> = .02		HR: 1.00 (95% CI: 0.66-1.53) <i>P</i> = .99	
ORR, median	NR		13.2%	8.5%
			<i>P</i> = .36	

1. Oettle H, et al. J Clin Oncol. 2014;32:2423-2429.

2. Gill S, et al. J Clin Oncol. 2016 Sep 12. [Epub ahead of print].

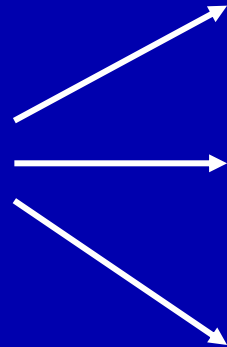
Nanolipozomal İrinotekan (MM-398)

- Nanolipozomal irinotekan
 - Gempitabin bazlı tedavi sonrası progresyonda metastatik pankreas kanserinde 5-FU/LV ile kombinasyonu FDA onaylı
 - İrinotekan: topoisomerase I inhibitörü
 - Lipozomal formülasyonu tümörün kt maruziyetini artırıyor
 - Uzun yarı ömür, artmış AUC, yavaş atılım

NAPOLI-1: Nanolipozomal İrinotekan ± 5-FU/LV vs 5-FU/LV

■ Faz III çalışma

Gemcitabin bazlı tedavi
sonrası progrese
metastatik pankreas
kanseri hastalar, KPS $\geq$
70
(N = 417)



Nal-IRI 120 mg/m²

3 haftada bir (n = 151)

5-FU/LV

2000/200 mg/m²/hafta x 4

6 haftada bir (n = 119)

Nal-IRI 80 mg/m² + 5-FU/LV*
2400/400 mg/m² 2 haftada bir
(n = 117)

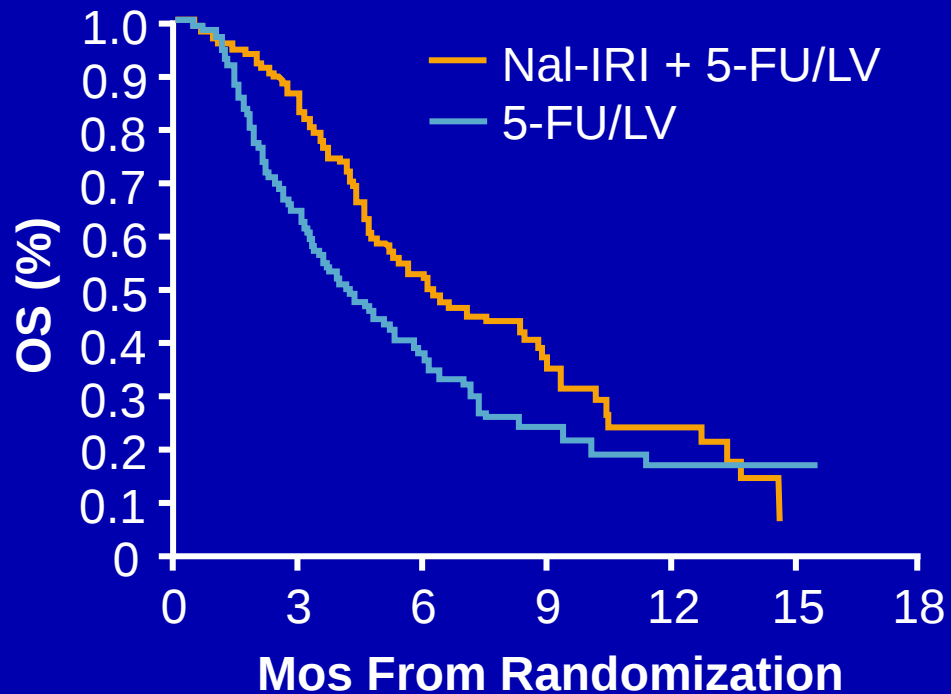
*güvenlik verileri sağlandıktan sonra kombinasyon kolu eklendi.
5-FU/LV kolundaki hastalar kombinasyon kolundaki hastalar için
kontrol kolunu oluşturdu

NAPOLI-1: Nanolipozomal İrinotekan ± 5-FU/LV vs 5-FU/LV—Sonuçlar

Tümör Cevabı ve Kontrol	Nal-IRI + 5-FU/LV (n = 117)	5-FU/LV (n = 119)
Median PFS, ay (95% CI)	3.1 (2.7-4.2)	1.5 (1.4-1.8)
	<i>P</i> = .0001	
ORR, % (95% CI)	16 (9.6-22.9)	1 (0-2.5)
	<i>P</i> < .001	
CA19-9 da azalma, %	36	12
	<i>P</i> = .0009	

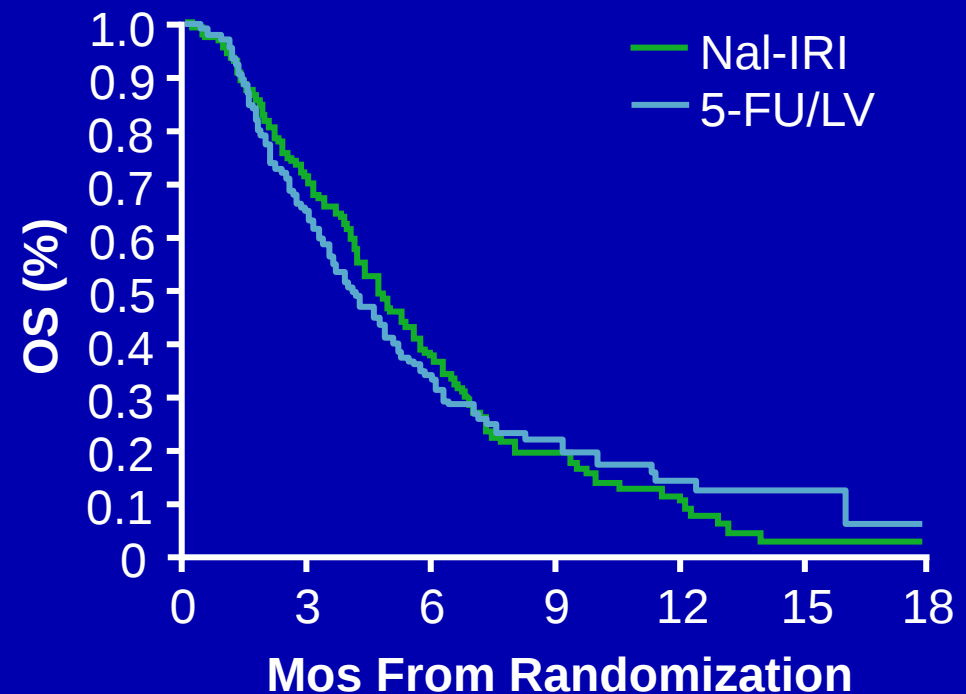
NAPOLI-1: Nanoliposomal Irinotecan ± 5-FU/LV vs 5-FU/LV—OS

Nal-IRI + 5-FU/LV



Median OS: 6.1 vs 4.2 mos
HR: 0.57 (95% CI: 0.41-0.80; $P = .0009$)

Nal-IRI

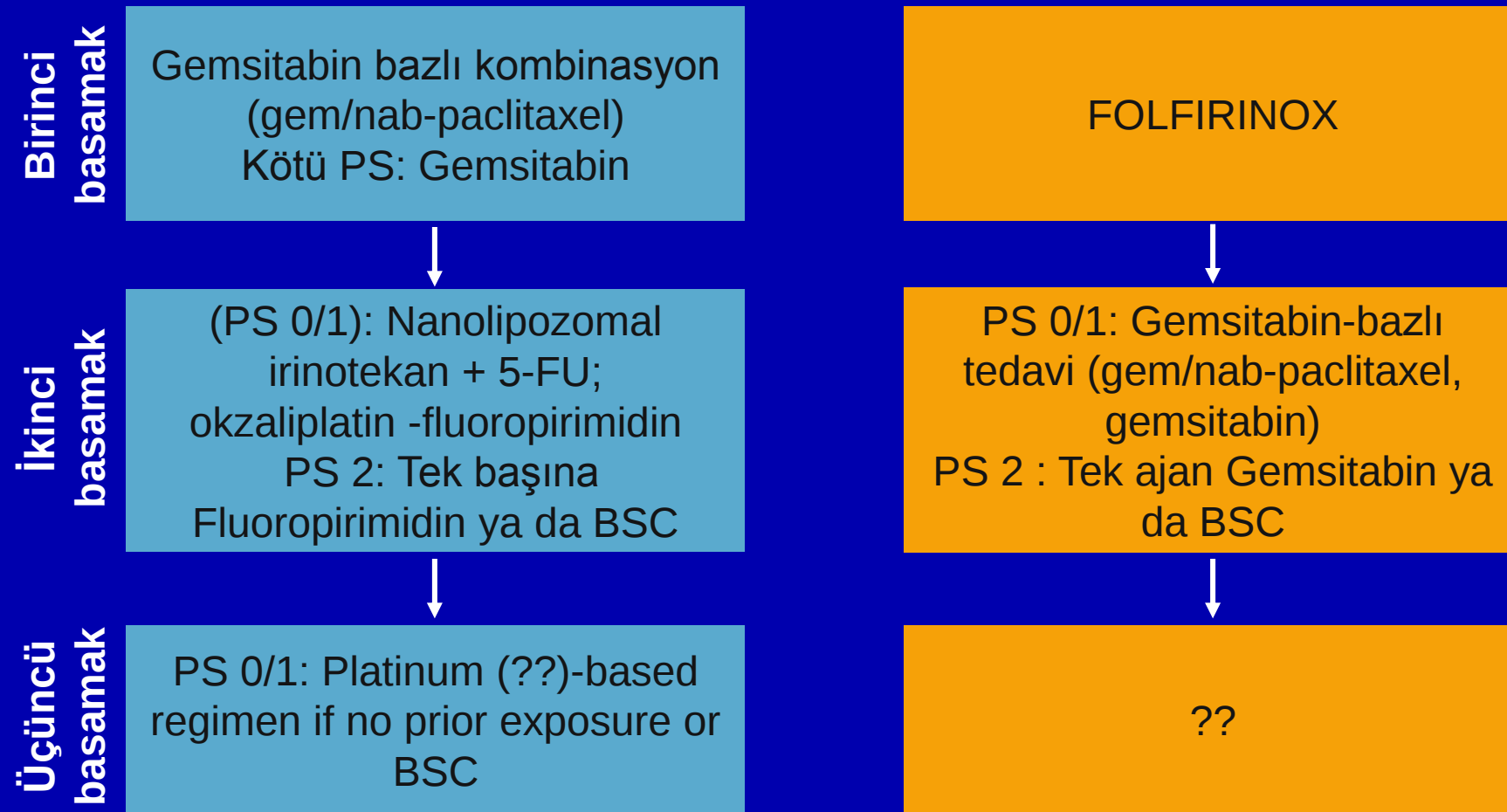


Median OS: 4.9 vs 4.2 mos
HR: 0.93 (95% CI: 0.71-1.21; $P = .5545$)

NAPOLI-1: Nanolipozomal İrinotekan ± 5-FU/LV vs 5-FU/LV : advers olaylar

AO, %	Hasta güvenlik popülasyonu			
	Nal-IRI + 5-FU/LV (n = 117)		5-FU/LV Kontrol (n = 134)	
	Herhangi derece	Grade 3/4	Herhangi derece	Grade 3/4
Diyare	59	13	26	4
Kusma	52	11	26	3
Bulantı	51	8	34	3
İştah azalması	44	4	32	2
Yorgunluk	40	14	28	4
Nötropeni	39	27	5	1
Anemi	38	9	23	7
Hipokalemi	12	3	9	2

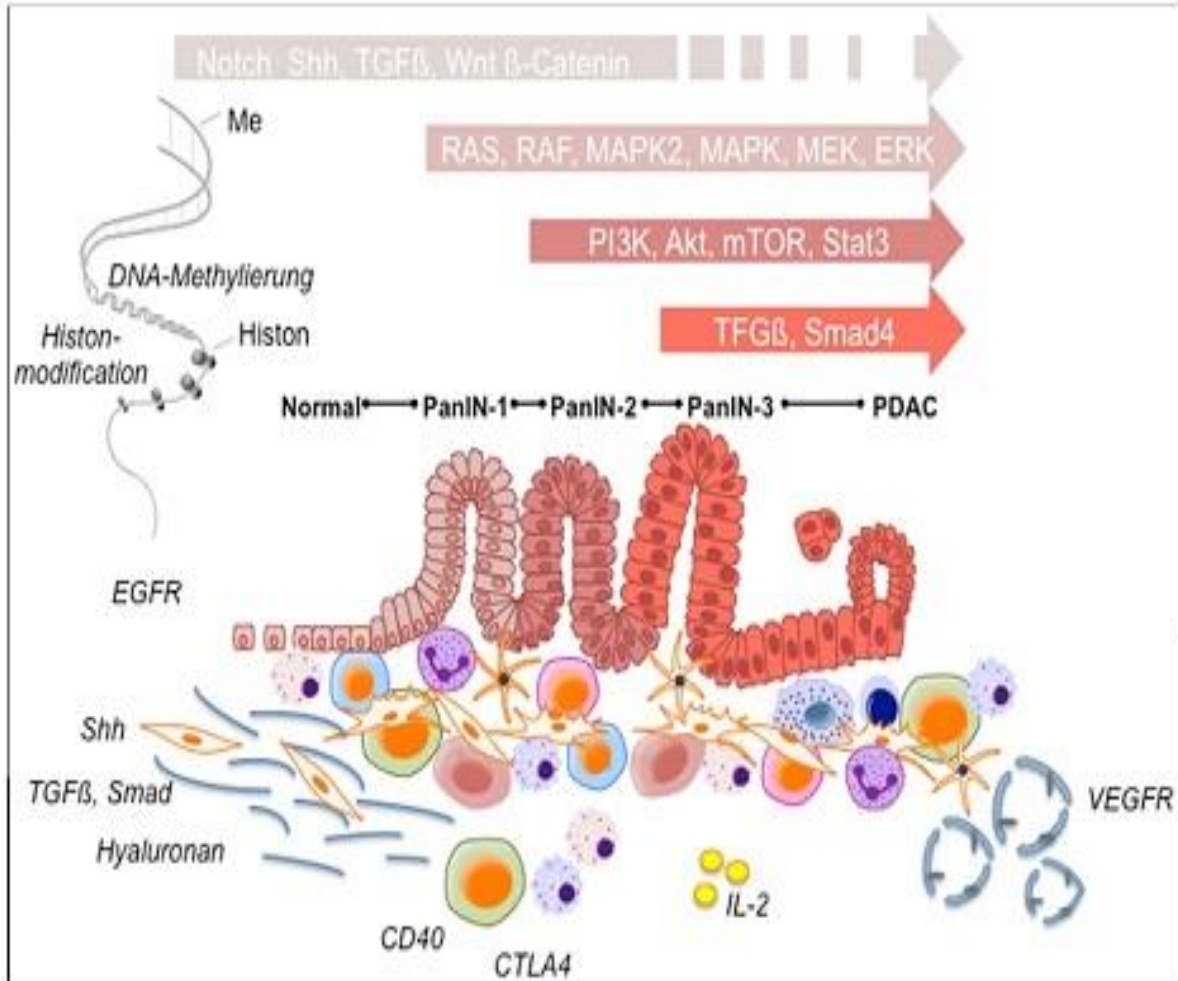
Metastatik pankreas kanserli hastalarda tedavi senaryosu



*Outside of a clinical trial.

PANKREAS KANSERİNDE YENİ AJANLAR

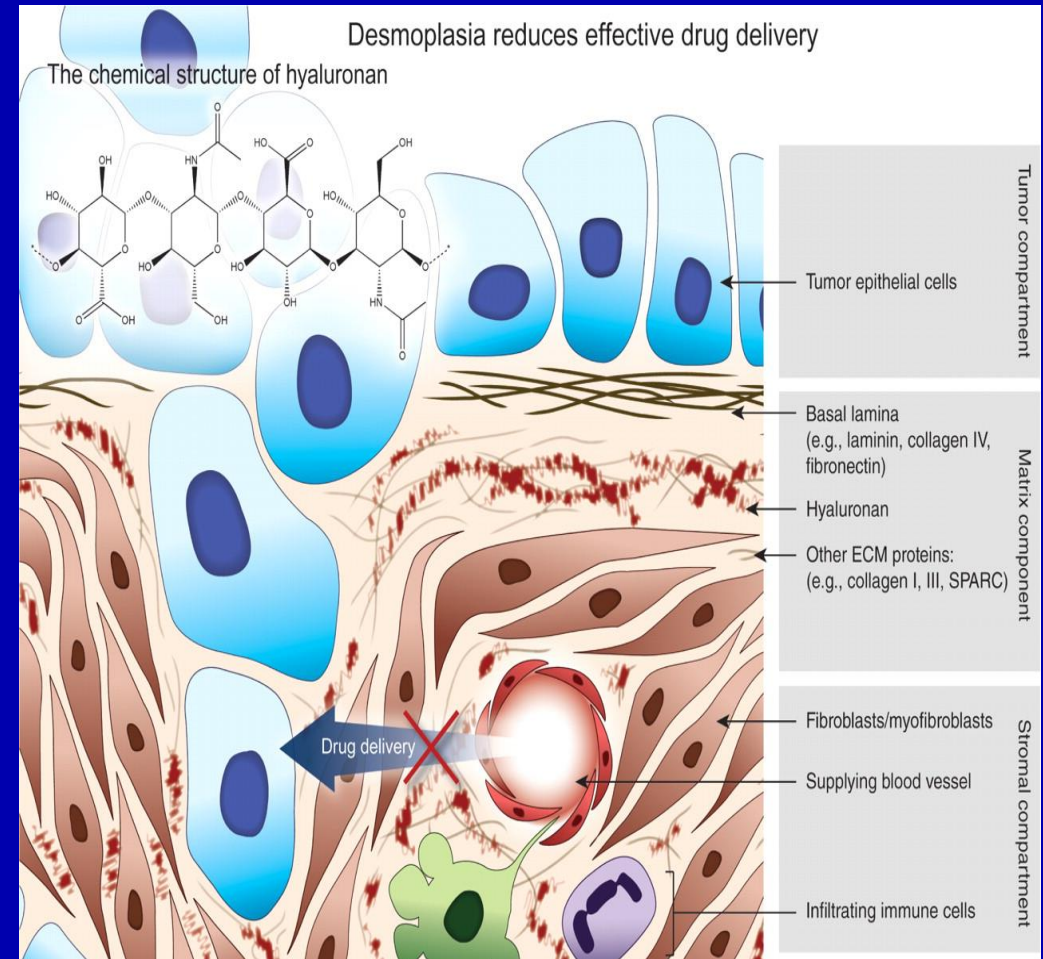
Pankreas kanserinde hedefler



- Transmembran reseptör proteinleri (-)
- Ras yolağı: Mek inhibitörleri (-)
- Kanser kök hücresi: Notch/Jak inhibitörleri (-)
- PI3K/AKT/mTOR yolağı: Akt inh, mtor inh (-)
- Tümör mikroçevresi: Hyaluronidaz
- DNA tamir mekanizmaları: PARP inhibitörleri
- İmmunoterapi

Stromal inhibitörler: Hyaluronan yıkımı

- PEGPH20: recombinant insan hyaluronidaz
- Hyaluronan yıkımı
 - Tümör çevresindeki interstisyel basıncı azalır, KT ulaşımı ARTAR



Reprinted from Cancer Discovery, 2011, Volume 1/Issue 4, pp 291-296, CJ Whatcott, et al., Targeting the tumor microenvironment in cancer: why hyaluronidase deserves a second look, with permission from AACR.

Faz II HALO-109-202: Metastatik Pankreas Ca ilk basamak tedavide Gem/Nab-Pac+ PEGPH20

Daha önce tedavi almamış Evre IV pankreas ca., KPS $\geq$ 70%
(planlanan N = 279)

**Gemcitabin 1000 mg/m² +
Nab-Paklitaksel 125 mg/m²**
1 x/hft 3/4 hft/küt

PEGPH20 3 µg/kg IV 1. kürde
2x/hafta sonra haftada bir +
**Gemcitabin 1000 mg/m² +
Nab-Paklitaksel 125 mg/m²**
1 x/hft 3/4 hft/kür

*Progresyon, ölüm
ya da intoleransa
kadar*

- Primer sonlanım: PFS
- Sekonder sonlanımlar: ORR, OS, güvenlik

Population	Events/Total, n Median PFS, months		HR (95% CI)	P value
	PAG	AG		
Efficacy Evaluable (n = 231)	100/139; 6.0	65/92; 5.3	0.73 (0.53, 1.00)	0.048
HA-High (n = 84)	24/49; 9.2	19/35; 5.2	0.51 (0.26-1.00)	0.048

TE olaylar
(PAG 14% vs AG
10%) (enoxaparin
profilaksisi+)

ORR HA-High pts : 46% (PAG) vs 34% (AG).

OS HA-High pts 11.5 ay (PAG) vs 8.5 ay (AG) (HR 0.96, 95% CI 0.57-1.61).

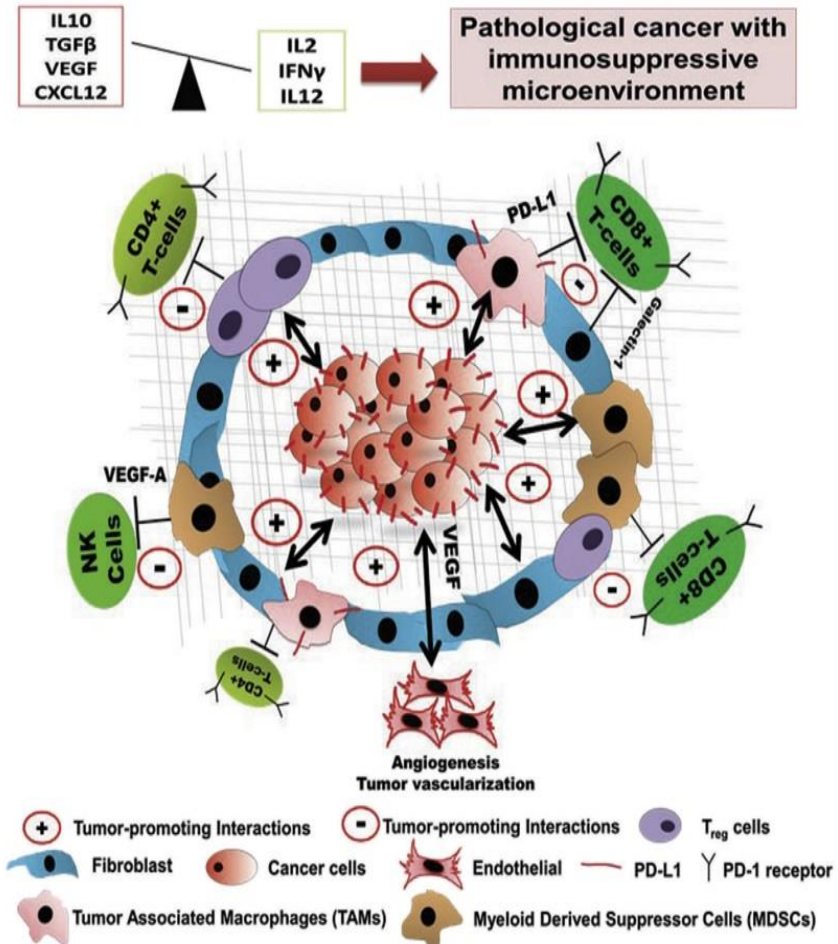
Periferik ödem, kas spazmları, nötropeni ve myalji.

Faz III HALO-109-301 çalışması: gem/nab-P ± PEGPH20 sadece HA-yüksek hastalarda yürümekte

1. Hingorani SR, et al. ASCO 2017. Abstract 4008.

2. ClinicalTrials.gov. NCT02715804.

Pankreas kanserinde İmmun mikroçevre



İmmün supresif infiltrat çok daha belirgin

Fibroblastlar

Tümör ilişkili makrofajlar

Myeloid-derive supresör h.ler

T reg l er

**Aktive sitotoksik CD8+ T-hücreler
ve NK hücreleri az**

Tümör mutasyon yükü diğer kanserlere göre düşük

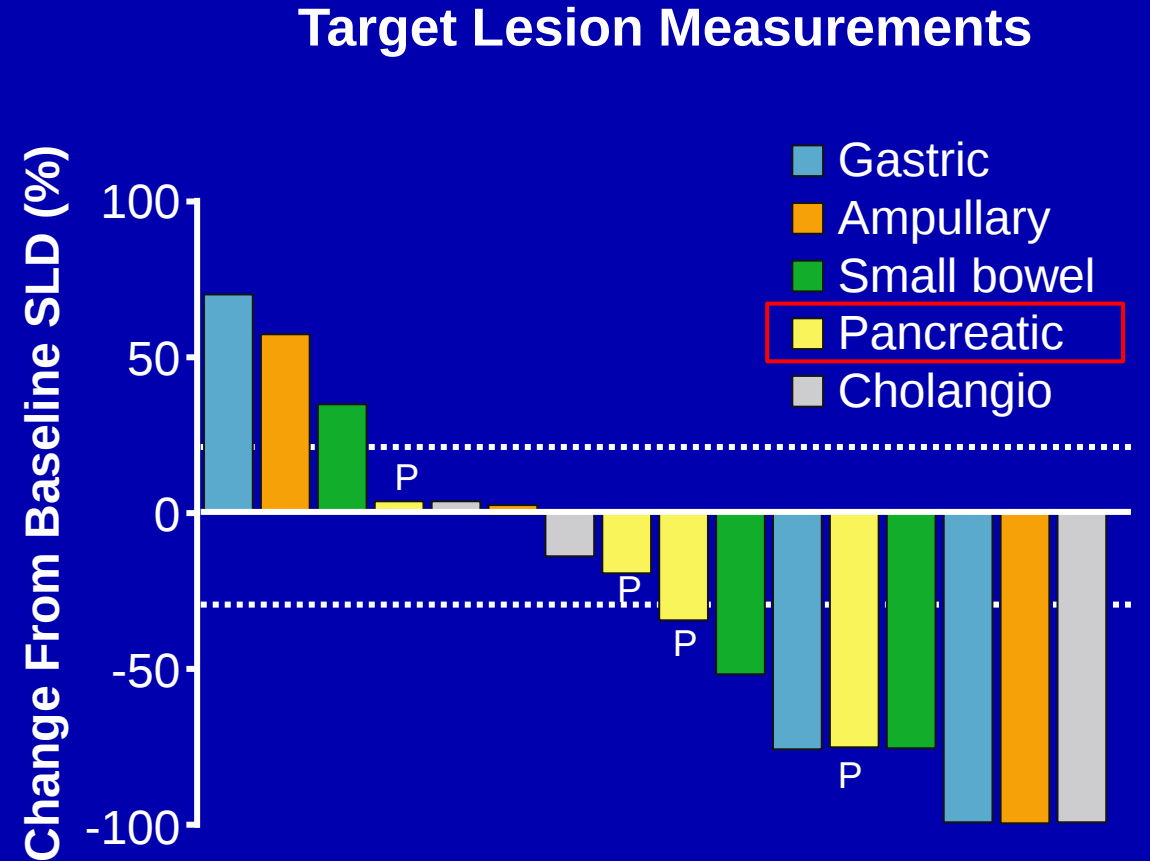
1. Clark CE, et al. Cancer Res. 2007;67:9518-9527.
2. Alexandrov LB, et al. Nature. 2013;500:415-421.

Metastatik pankreas kanserinde immunoterapi çalışmaları

Kategori	Ajanlar	Faz
Aşılar	▪ Algenpantucel-L—Faz III IMPRESS çalışması –adjuvan tedavi± (OS AVANTAJI yok!) Negatif	III
	▪ CRS-207 (mesothelin-expressing Listeria) + GVAX vs GVAX- metastatik hastalar OS avantajı var	II
	▪ Reolysin—KT(Carbo/pakli) ile kombine ilk seri de -→ Negatif	II
İmmun Kontrol noktası inhibitörleri	▪ Anti–CTLA-4 antikorlar (eg, tremelimumab, ipilimumab)	II
	▪ Anti–PD-1/PD-L1 antikorlar (eg, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab)	II
	▪ IDO inhibitörleri-indoximob+gem-nab : ORR %37	II
Anti-CD40 mAbs	▪ Multipl ajanlar	I
CAR T-cells	▪ EpCAM, HER2, mesothelin, and MUC1 hedefli yürüyen çalışmalar	I/II

Pankreas kanserinde İmmun Kontrol noktası inhibitörleri

- Faz I/II anti-CTLA-4 ve anti-PD-1/PD-L1 çalışmaları: minimum yanıt
- Pankreas ca: ~% 1 dMMR/MSI-H
 - Faz II : pembrolizumab 10 mg/kg 2 haftada bir, bu hasta grubunda 2/4 hastada Objektif yanıt



DNA tamir hasarı ve PARP inhibitörleri

- Pankreas kanserinde germline ya da somatik BRCA1/2 mutasyonu : %9
- BRCA ya da PALB2-mutasyon taşıyıcılarında anlamlı objektif yanıt
 - Rucaparib: ORR 3/19 hasta (16%)^[1] - sadece pankreas ca lı hastalar, faz II
 - Olaparib: ORR 5/23 hasta (22%)^[2] - karışık solid tm lü hastalar, faz II
 - Veliparib: ORR 0/16 hasta, ancak %25 hastada 4 ay üzerinde stabil hastalık ^[3] - sadece pankreas calı hastalar , faz II

Pankreas kanserinde moleküler tiplendirme

- Major mutasyonlar: *KRAS, TP53, SMAD4, CDKN2A*
- Gen Ekspresyon analizi : histoloji ilişkili 4 moleküler alt tip
 - *Skvamöz, pankreatik progenitör, immunojenik, aberan diferansiye endokrin/ekzokrin (ADEX)*

HENÜZ KLİNİK YANSIMASI YOK

Sonuç

- Metastatik pankreas kanserinde halen kemoterapi standart tedavidir.
- Tedavi seçiminde yaş, performans ve ek komorbiditeler önemlidir.
- Sorumlu pek çok mutasyon olmasına rağmen halen sitotoksik kemoterapinin önüne geçen hedefe yönelik tedavi yoktur.
- Diğer tümörlerin aksine, pankreas kanserinde tümör mikroçevresindeki immunsupresif hücreler ve desmoplazi nedeniyle immunoterapi etkinliği düşmektedir.
- Moleküler alt tiplerin oturması ve kliniğe yansması için zamana ihtiyaç vardır.