

Nové molekuly v léčbě metastatického karcinomu pankreatu

L.Ostřížková



**Interní hematologická
a onkologická klinika**

FN Brno a LF MU

Karcinomy pankreatu

- Zvyšující se incidence
- 4. nejčastější příčina úmrtí na nádorové onemocnění
- Pozdní diagnostika
- Rychlé lokální šíření a časté metastazování
- Vysoké procento recidiv po chirurgickém zákroku
- Rezistence na konvenční terapii
- Výhled – rok 2020 –druhá nejčastější příčina úmrtí na nádory

Karcinomy pankreatu-příčiny neúspěšné terapie

- Častá de novo rezistence
- Bariera průniku systémové léčby-nádorové stroma
- Nádorové mikroprostředí
- Vícečetné genové mutace
- Signální redundance- neexistující nebo nerozpoznané řídící mutace
- Vysoce „ tumorigenní „ nádorové kmenové buňky zodpovědné za fenotypickou diversitu
- Neznalost prognostických a prediktivních markerů
- Rezistence na imunoterapii

Karcinomy pankreatu

Léčba metastatického karcinomu – **paliativní terapie !!!**

Histologická verifikace

Monoterapie

- 70-80 leta -5 Fluorouracil

- 90 leta - Gemcitabin

Kombinovaná terapie

2014- Folfirinox (5-fluorouracil, Oxaliplatina,Irinotecan)

2017 -Nab paclitaxel + gemcitabin

Karcinomy pankreatu

Folfirinox (5 FU/Oxaliplatina,Irinotecan)

- toxicita- neurotoxicita, febrilní neutropenie
- Mladší nemocní, dobrý klinický stav, minimální komorbidity
- Nevhodní pacienti se zavedenou drenáží žlučových cest PTd (vysoké riziko cholangitidy)
- Kontinuální režim – nutná aplikace cestou venosního portu

Gemcitabin Nabpaclitaxel

Dobrá tolerance, nižší toxicita- neurotoxicita

Starší nemocní s komorbiditami

Pacienti v horším klinickém stavu

Drenáž žlučových cest není problém

Karcinom pankreatu-kazuistika

- Žena ročník 1951
- Stp pankreatitidě 2017
- 1/2018- tumor hlavy pankreatu, meta do jater
- EUS s FNAB- histologie adenokarcinom gr 2
- TM- Ca 19-9 165
- Gemcitabin+ Nab paclitaxel
- 12/2018 –CT, PET-MR v játrech dosaženo CR
regrese tumoru pankreatu- tumor resekabilní
RT na primární tumor
- 3/2019 plánované řeeťření

FOLFIRINOX and Gemcitabine/nab-Paclitaxel Phase 3 Trial Results Side by Side

Parameter	FOLFIRINOX	Gemcitabine/nab-paclitaxel
Sample size, N	342	861
Locations	France	North America, Eastern + Western Europe, Australia
Eligibility criteria, PS	ECOG 0-1	KPS 70-100
Head/non-head, % (location)	39/61	44/56
Median OS (mo)	11.1	8.5
Median PFS (mo)	6.4	5.5
Toxicity (grade 3/4), %	Fatigue 23.6 Neutropenia 45.7	Fatigue 17 Neutropenia 38
Poorer PS patients?	N/A	Benefit maintained in KPS 70-80 pts
QoL data	Yes	No
Biomarker data	N/A	SPARC: not predictive

Conroy et al, 2011; Von Hoff et al, 2013.

NAPOLI-1: A standard for second line therapy

N=417

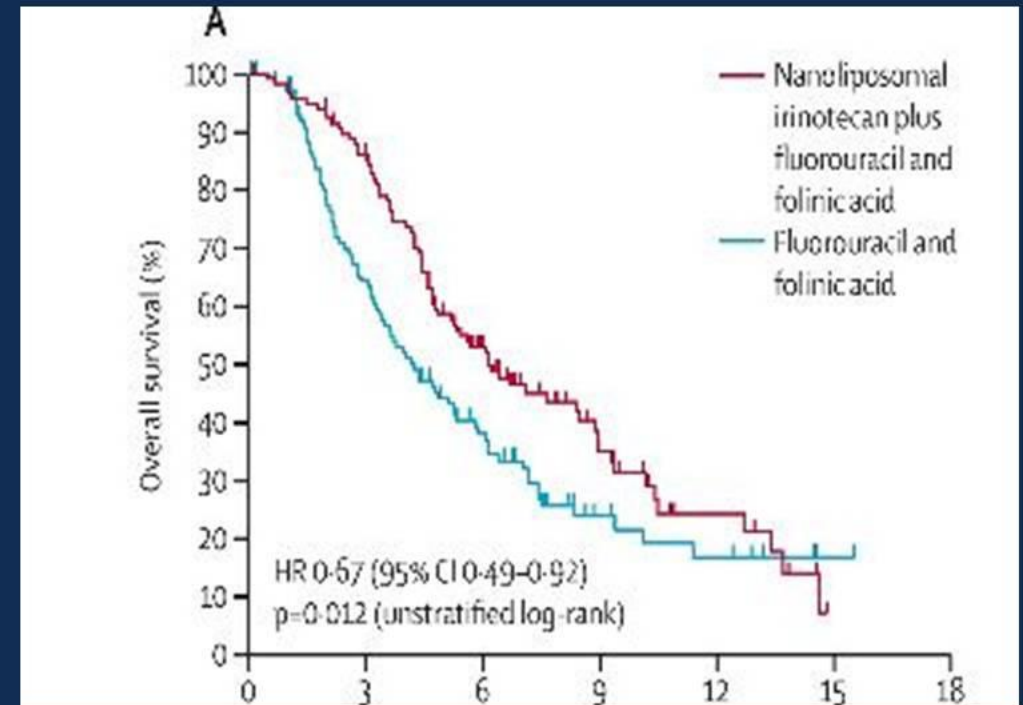
Prior therapy with
gemcitabine
Metastatic PDAC

Nanoliposomal
Irinotecan
Plus 5FU

Nanoliposomal
Irinotecan

5FU

Primary endpoint: OS



Median OS: 6.1 (Combination)
versus 4.2 months (5FU)

Emerging therapeutic targets for pancreatic cancer

- ✓ **Immune System**
- ✓ **Tumor**
 - ✓ Oncogenic drivers
 - ✓ DNA repair
 - ✓ Cancer stem cell
 - ✓ Metabolomic Pathways
- ✓ **Tumor microenvironment**

150 active clinical trials in www.clinicaltrials.gov

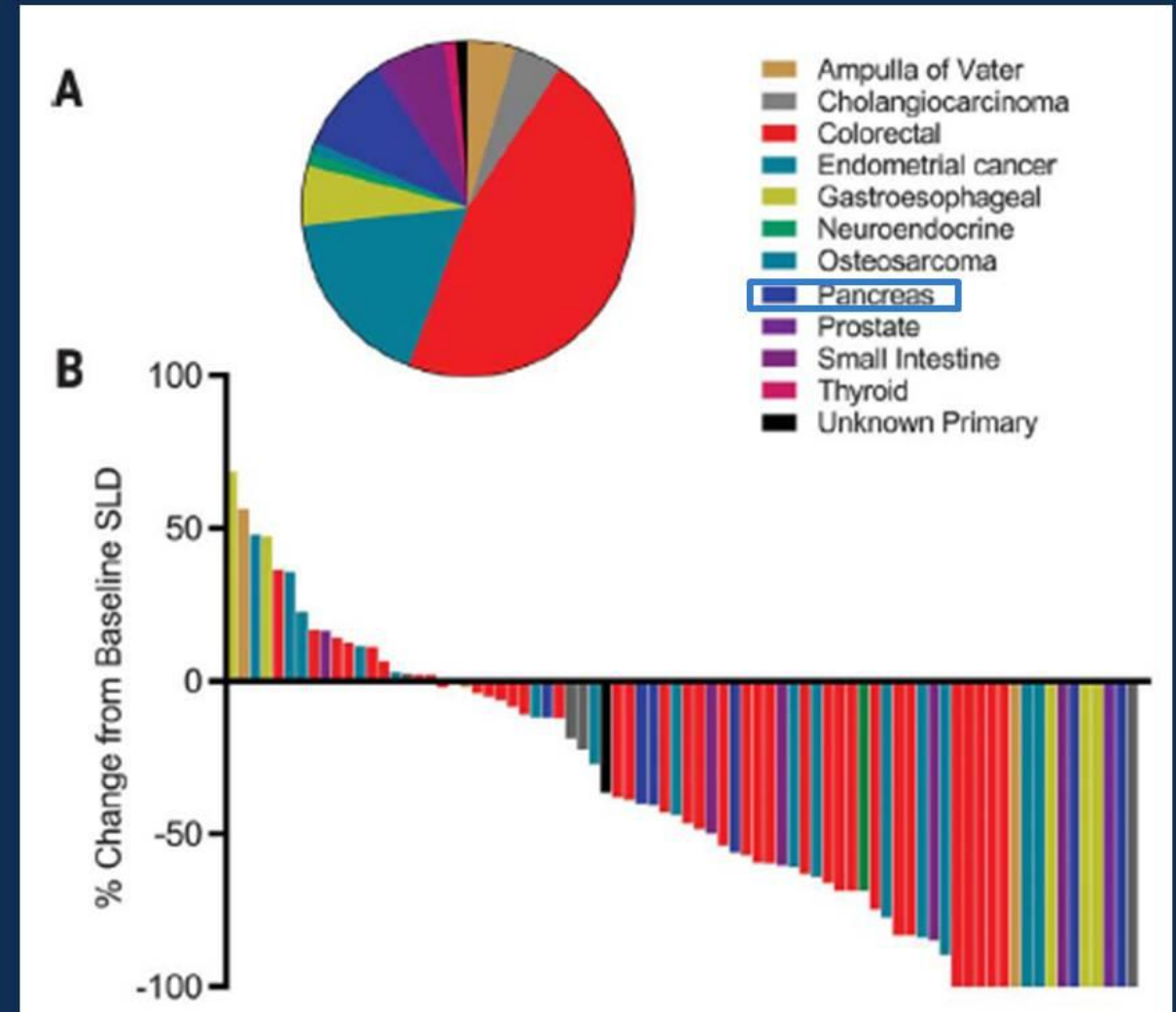
Immune Therapy in Patient Subgroup with MSI-H

- ~1% of pancreatic cancers are associated with defective mismatch repair (DNA mismatch repair/microsatellite instability-high)¹
- Immune checkpoint inhibitors (anti-PD1 monoclonal antibodies [eg, pembrolizumab]) now approved for this indication (disease-agnostic)²

PD1: programmed cell death 1; SLD = sum of longest diameter.

1. Hu ZI et al. *Clin Cancer Res*. 2018. [Epub ahead of print]

2. Figures reprinted with permission from Le DT et al. *Science*. 2017;357:409-413.



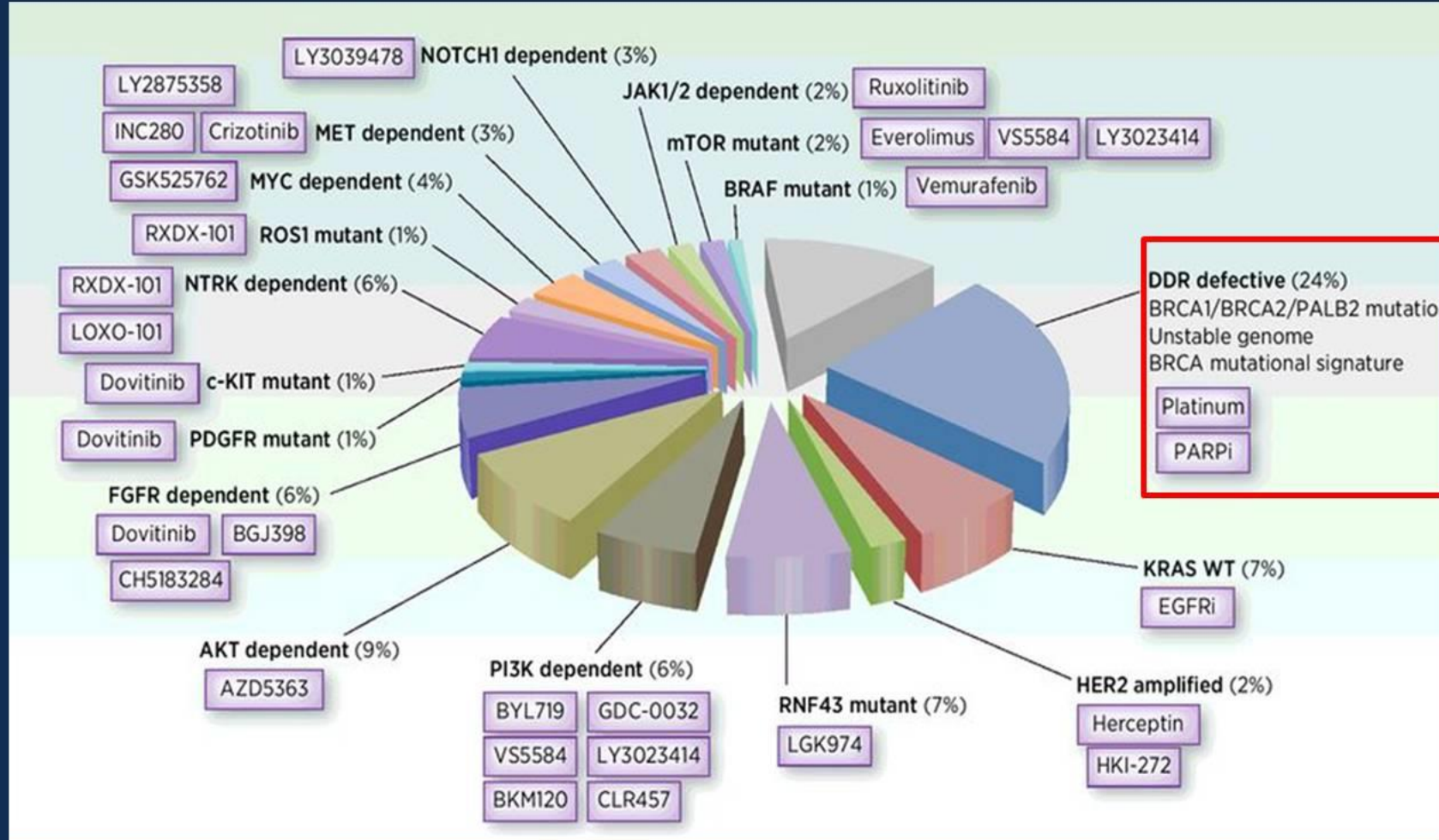
Barriers To Immune Therapy In PDAC

- Elevated suppressor cells
- Inhibitory cytokines
- Low effector T cell
- Dense stroma
- Low tumor mutational burden

Tumor Targeted Agents

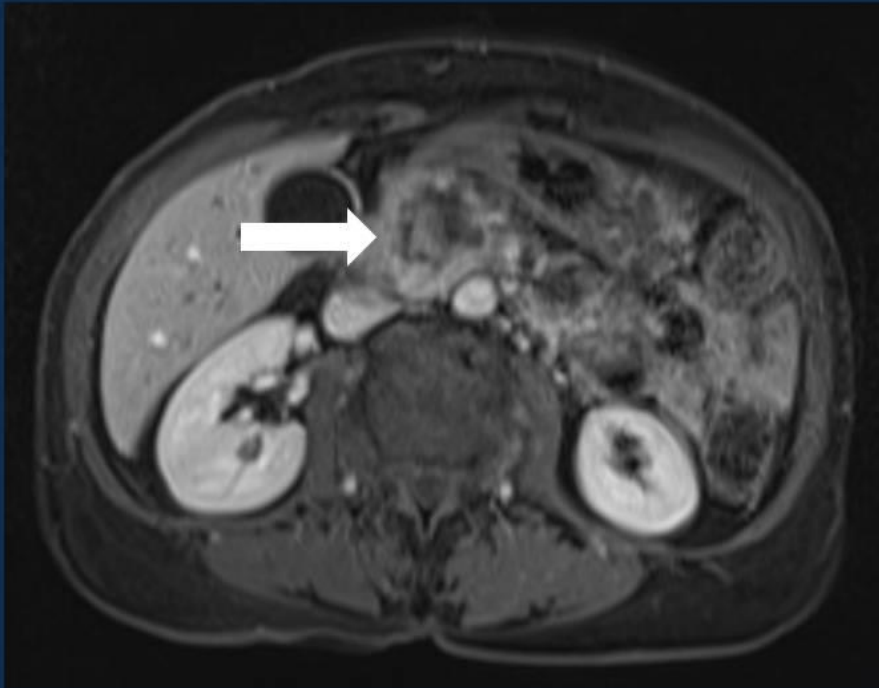
- ✓ **Oncogenic drivers**
- ✓ **DNA repair**
- ✓ **Cancer stem cell**
- ✓ **Metabolomic Pathways**

Therapeutic opportunities for PDAC



BRCA Mutations and PARP Inhibitors

Pre-Treatment



Post-Treatment

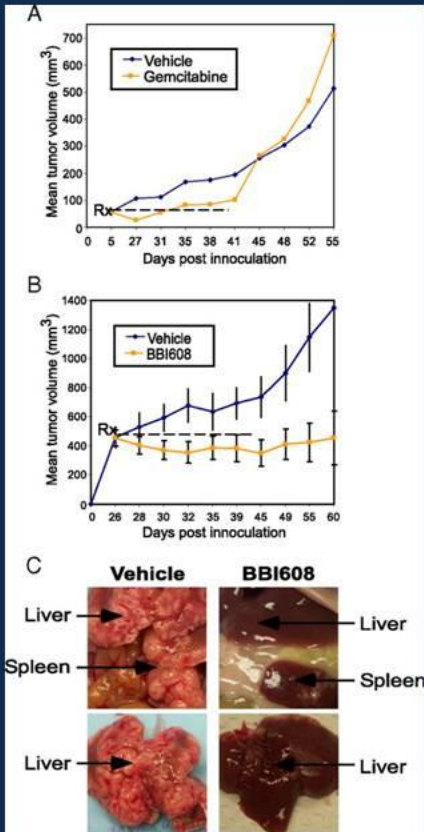


Single-Agent PARPi Trials PDAC

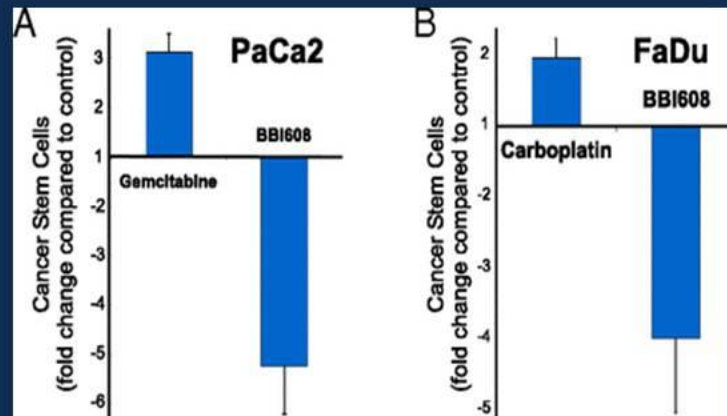
	Olaparib	Veliparib	Talazoparib	Rucaparib
N	23	16	10	19
BRCA Type	Germline	Germline	Germline (including PALB2)	Germline (15)/ Somatic (4)
Lines of Therapy	Mean = 2	Mean = 2	1-2	1-2
Prior platinum	15/23 (65%)	14/16 (88%)	-	-
Response Rate	5/23 (22%)	0%	2/10 20%	3/19 (15%)
Stable Disease	8/22 (35%)	4/16 (25%) 4, 4, 10, 11 m	1/10 10%	4/19 (21%) 1 CR: 14 m+

Kaufmann, B. J Clin Oncol, 2014. Lowery, MA. Eur J Cancer, 2017. Domchek, S. J Clin Oncol, 2016 (34):4110

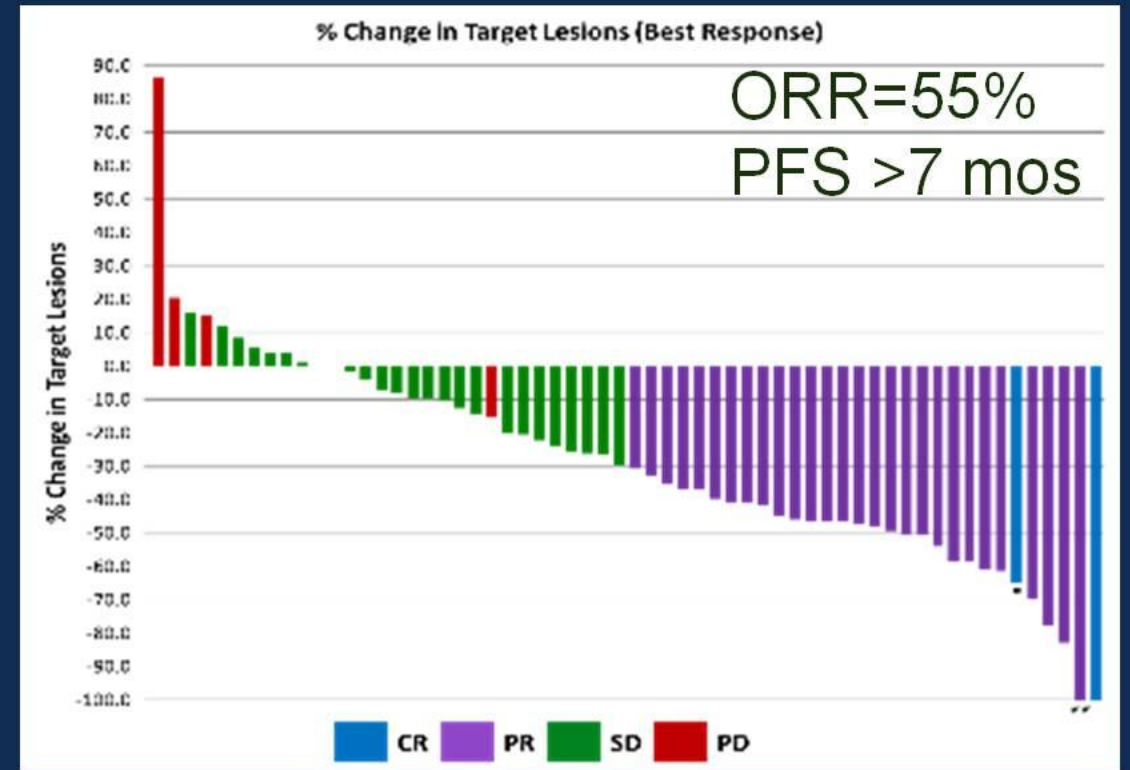
Targeting the Stem Cell: Napabucasin



Y. Li et.al. *PNAS* 2014

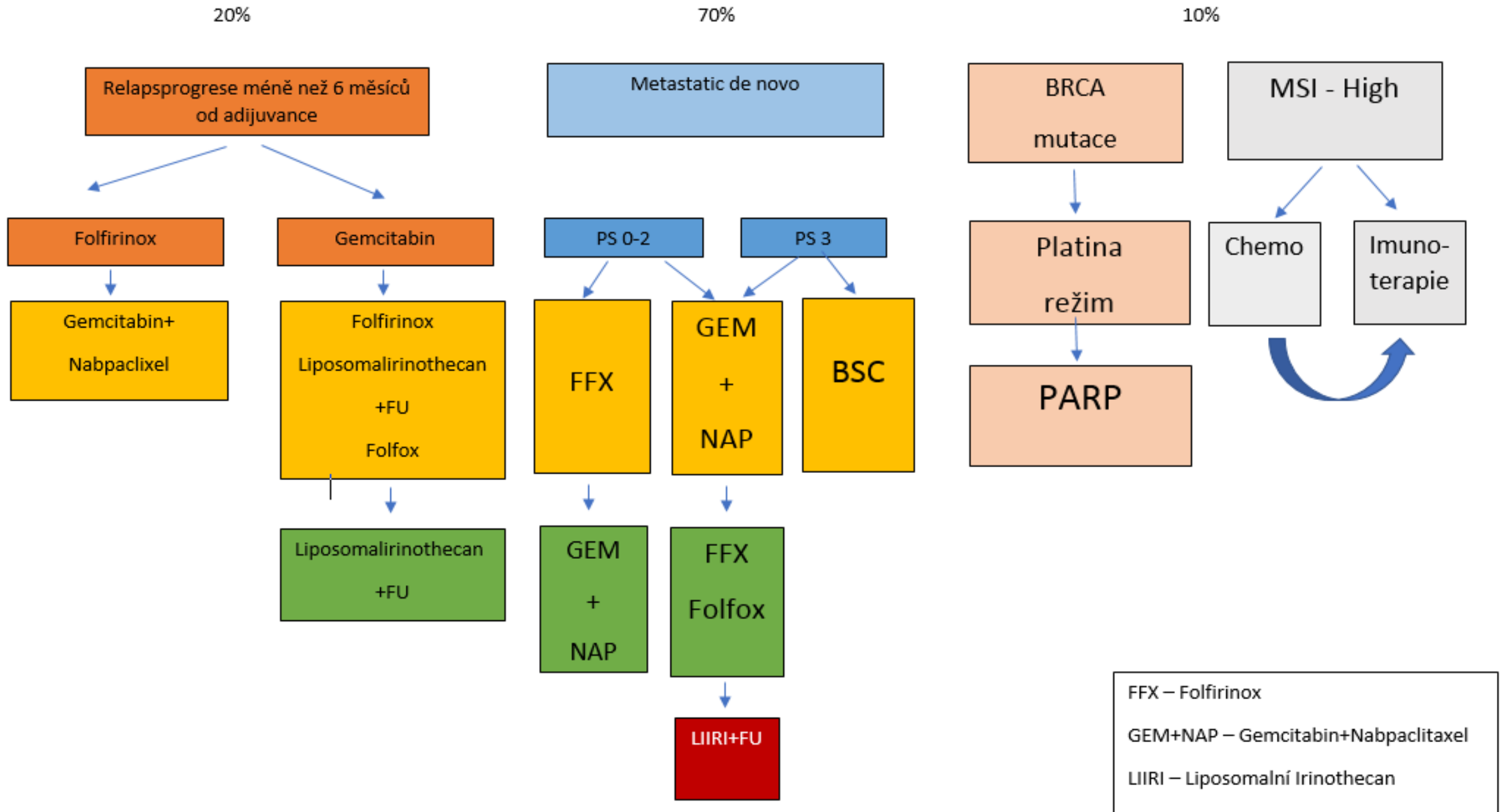


Phase II trial with Gem nab-Paclitaxel



Bekaii-Saab T, et al. *ESMO GI* 2017

Možnosti systémové léčby karcinomu pankreatu v roce 2019



Nádory pankreatu

- Léčba paliativní !!
- Standart : chemoterapie
- Fáze zkoušení: imunoterapie
 - PARP inhibitory
 - cílená léčba

Benefit léčby versus toxicita

Kvalita života