

Jak dál v léčbě karcinomu slinivky břišní

Gastrointestinal Cancers Symposium San Francisco 2019

L. Petruželka

Onkologická klinika 1.LF UK VFN a ÚVN, ÚRO NNB, IPVZ Praha

PragueOnco 23. 1. 2019

Karcinom slinivky břišní (KP)

Nutnost urgentní změny v prevenci, diagnostice a terapii

- Ve všech klinických stádiích je ve srovnání s ostatními typy zhoubných nádorů doba přežití nemocných s karcinomem slinivky břišní nejkratší
- Medián doby přežití pacientů, u kterých je nemoc diagnostikována v metastatickém stadiu, je bez onkologické léčby 3 měsíce
- “Cure” rate je pouze 7%

Klinické důvody nepříznivé prognózy

Bez rozdílů mezi Evropou a USA

- Pozdní diagnostika
- Rychlé lokální šíření a časně metastazování
- Vysoké % recidiv po chirurgickém výkonu
- Rezistence na konvenční terapii
 - V současnosti 4. nejčastější příčina úmrtí na nádorové onemocnění
 - V roce 2020 2. nejčastější příčina úmrtí na nádorové onemocnění

Karcinom slinivky břišní

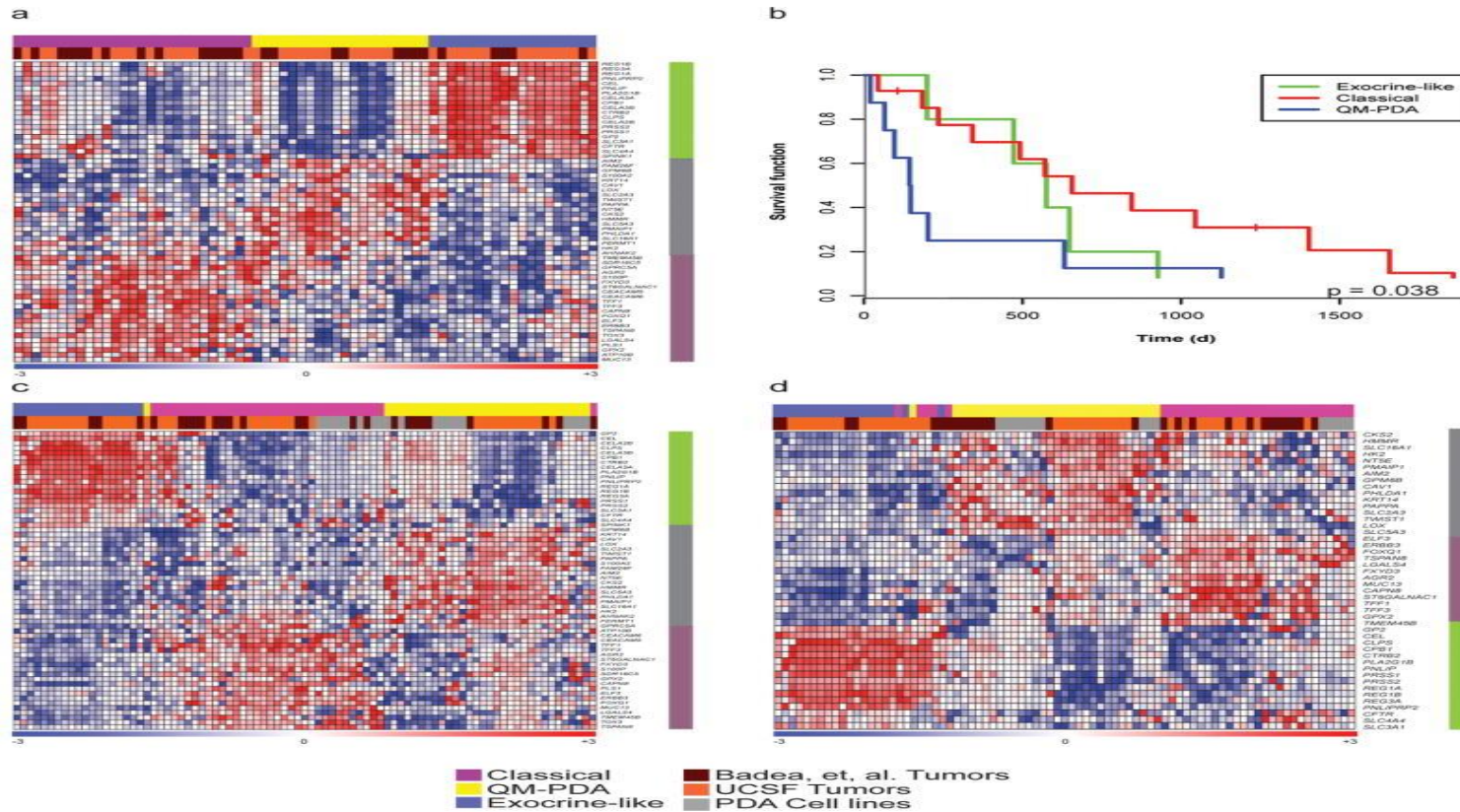
Bariéry systémové léčby metastazujícího onemocnění

- Častá de novo rezistence
- Nádorové stroma – bariéra průniku systémově podané léčby
- Komplexní a nedostatečně rozpoznané nádorové mikroprostředí
- Vícečetné genové mutace
- Signální redundance
 - neexistující (nebo nerozpoznané) „řídící“ mutace
- Vysoce „tumorigenní“ nádorové kmenové buňky zodpovědné za fenotypickou diversitu
- Nerozpoznané molekulární prediktivní a prognostické biomarkery
- Neimunogenní nádorové onemocnění

Karcinomy slinivky břišní (KP)

- 90% infiltrující duktální adenokarcinomy
- <10% ca z acinárních buněk
- <2 % dlaždicobuněčné a adenoskvamozní karcinomy
(prognosticky nepříznivé)

Heterogenita adenokarcinomů slinivky břišní na molekulární úrovni

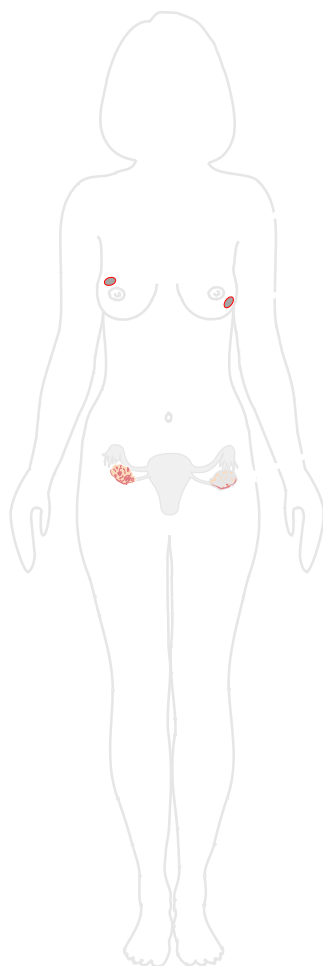


Zatím bez klinického ovlivnění terapeutického rozhodovacího procesu.

NGS testování u KP

- KP je ZN kde molekulární testování není rutinou
- Doporučeno testování MSI a/nebo MMR (1%)
 - Proč indikace check point inhibitorů
- Doporučeno testování BRCA 1 a BRCA 2 (až 10%)
 - Proč indikace PARP inhibitorů
 - RUCAPANC trial (rucaparib)
- BRAF mutace 3%
- Další nalezené aberace : ERBB2 amplifikace
CDK4 amplifikace
ROS 1 fuze
ALK1 fuze
.....

Riziko BRCA1/2 asociovaných nádorů



Karcinom prsu: 50% to 70%

Druhý primární karcinom prsu: 40% až 50%

Ovariální karcinom: 15% až 55% *BRCA1* > *BRCA2*

Zvýšené riziko dalších nádorů:

Karcinom pankreatu *BRCA2* ~ 5%

Karcinom prostaty *BRCA2*

Melanom *BRCA2*

Karcinom slinivky břišní (KP)

Resekabilní onemocnění

- Potenciálně „kurabilní“ stav
- Podmínky úspěšnosti:
 - Precizní staging
 - Multidisciplinární rozhodnutí
 - Soustředění do specializovaných („high volume“) center

Časné resekabilní stadium KP

Not All Patients Benefit From Surgery....



"Let's just start cutting and see what happens."

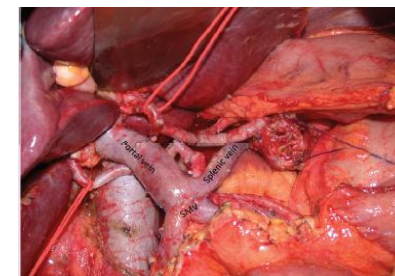
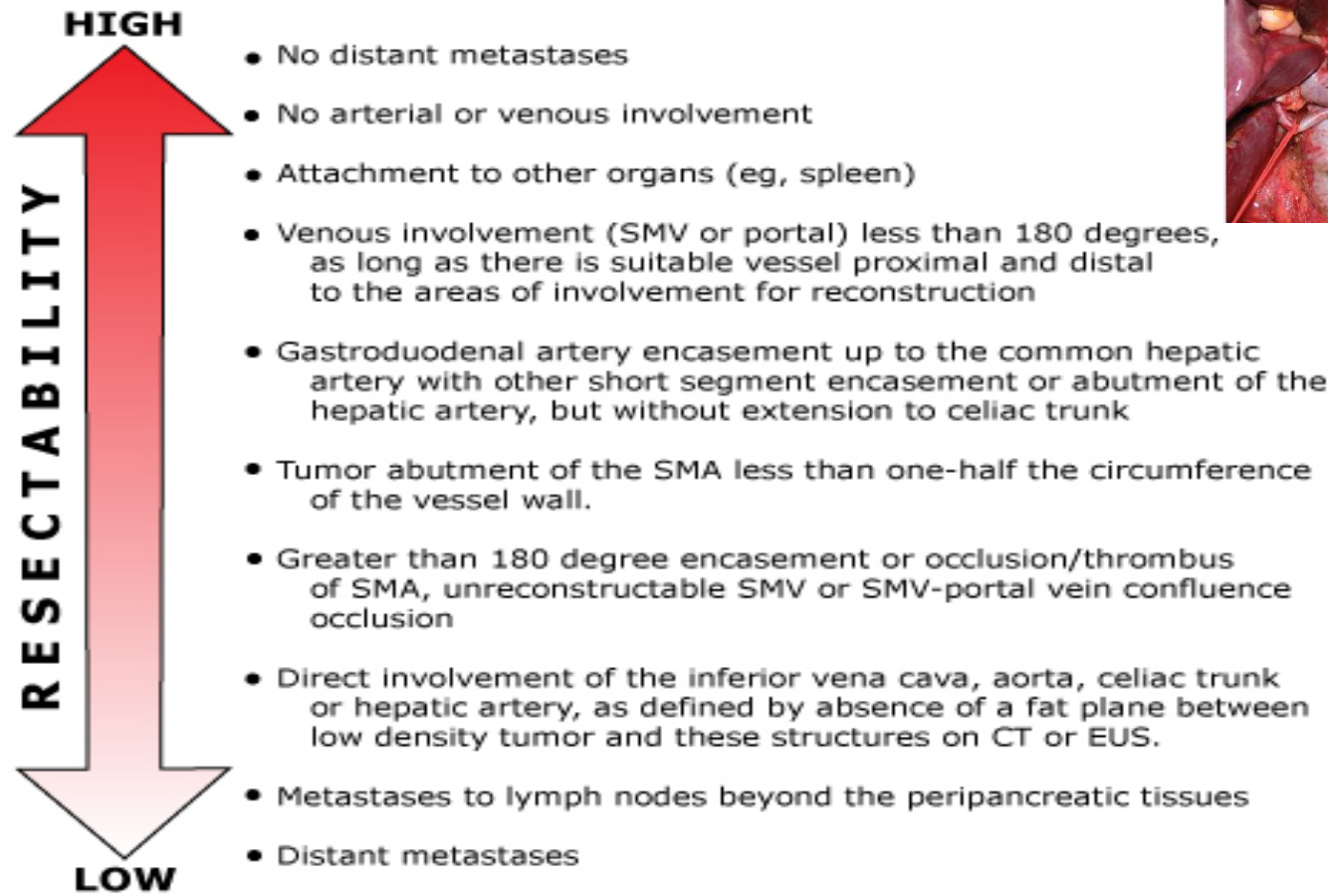
Karcinom slinivky břišní (KP)

Resekabilní onemocnění

- $\approx$ 80% nemocných po resekci a adjuvantní léčbě recidivuje
 - 50-80% lokální recidiva
 - 25% peritoneální rozsev
 - 50% jaterní metastázy
- U většiny nemocných s duktálním KP se jedná v době diagnózy o „systémové“ onemocnění

Karcinom slinivky břišní

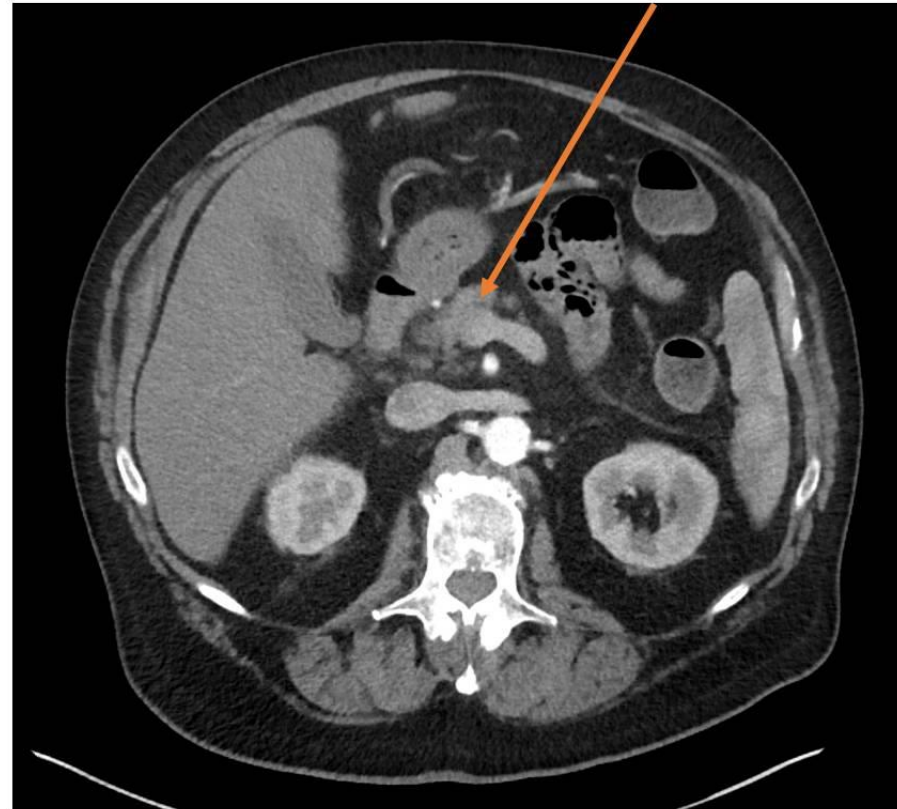
Resekabilní → hraničně resekabilní → neresekabilní karcinom



Resectable Pancreatic Adenocarcinoma

- No involvement of the SMA, celiac, or CHA
- $< 180^\circ$ interface between tumor and vessel wall of the PV or SMV and patent portal vein/splenic vein confluence
- No evidence of metastatic disease

$< 180^\circ$ Venous involvement



Borderline Resectable

Intergroup (Alliance) Definition:

- Tumor-vessel interface $\geq 180^\circ$ of venous wall circumference and/or reconstructable occlusion
- Tumor-vessel wall interface $< 180^\circ$ of SMA or celiac wall circumference, or reconstructable short segment CHA
- No evidence of metastatic disease

$< 180^\circ$ SMA involvement



Karcinom slinivky břišní

Resekabilní, hraničně resekabilní a lokálně pokročilá onemocnění
= rozdílná léčebná strategie

Stadium	R0 resekce	Předoperační chemoterapie	Léčebný záměr
resekabilní	pravděpodobná	možná (klinické studie)	„kurativní“
hraničně resekabilní	možná	doporučená	„kurativní“
neresekabilní lokálně pokročilý	nepravděpodobná	NA	paliativní

Karcinom slinivky břišní

Resekabilní onemocnění

- Léčebný záměr je „kurativní, ale
- Inovace léčebných postupů je žádoucí
 - »»»» potřeba časně neoadjuvantní terapie (NAT)
 - »»»» potřeba účinnější adjuvantní terapie (AT)
 - Nutná precizní definice resekability

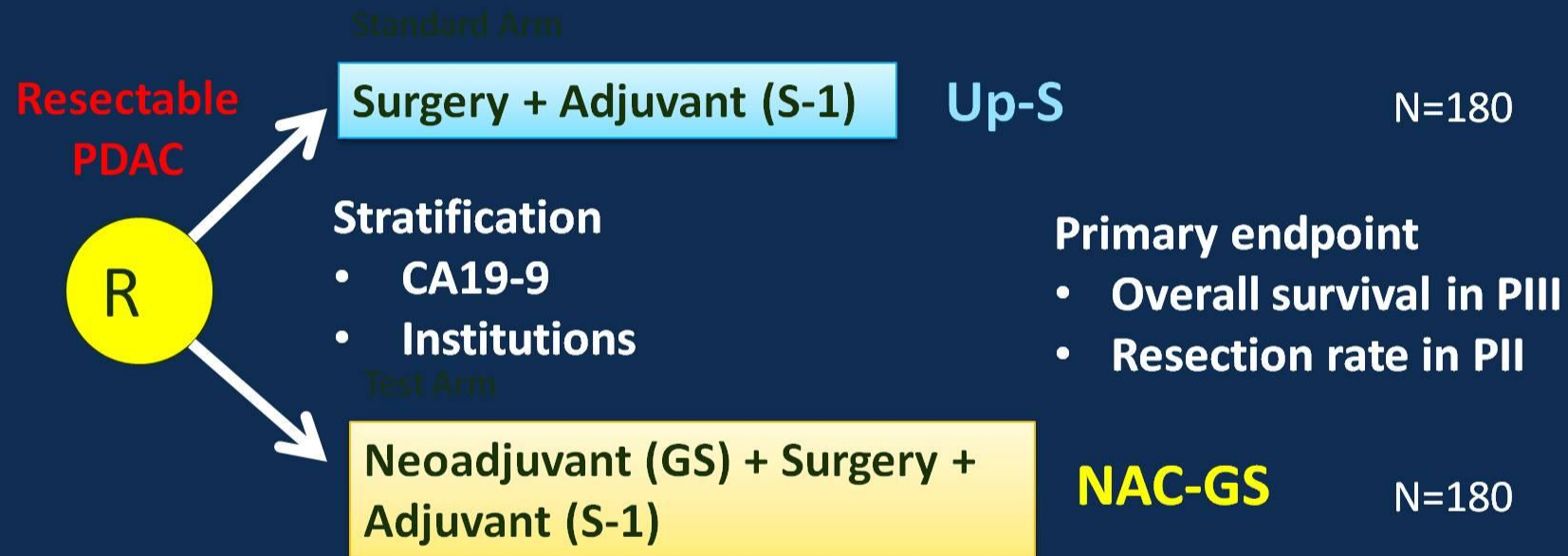
Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05)

PRESENTED AT: **2019 Gastrointestinal Cancers Symposium** | #GI19

Slides are property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: Michiaki Unno, Tohoku University

Prep-02/JSAP-05 phase II/III study



Enrollment was started on Jan. 4th, 2013

PRESENTED AT: **2019 Gastrointestinal Cancers Symposium** | #GI19
Slides are property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: Michiaki Unno, Tohoku University

Major Inclusion Criteria

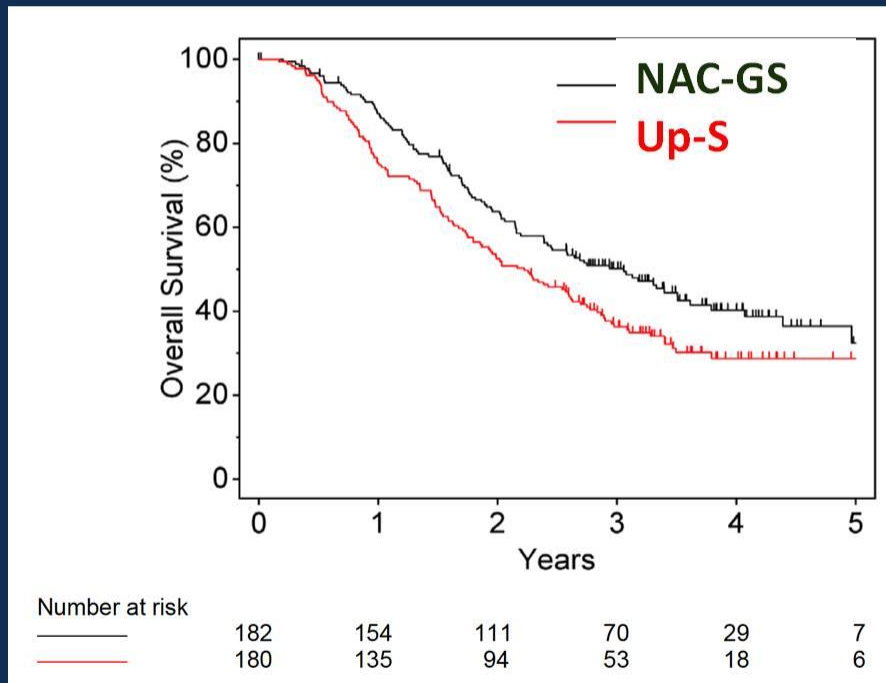
1. Treatment naïve pancreatic ductal adenocarcinoma with **histological or cytological diagnosis**.
2. Localized tumor without distant metastasis confirmed by radiological evaluation
3. R0/1 resectable, **without arterial abutment** including hepatic or celiac or superior mesenteric artery. T1-3, N0-1
4. Tolerable for curative surgery
5. ECOG performance status of **0 or 1**
6. Spared organ function with satisfying the following laboratory data
7. Age of **20-79**, with written informed consent

PRESENTED AT: **2019 Gastrointestinal Cancers Symposium** | #GI19

Slides are property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: Michiaki Unno, Tohoku University

Overall Survival (ITT)



- Overall survival
NAC-GS: **36.72** months (28.68 – 43.32)
Up-S: **26.65** months (21.00 – 31.32)
HR: 0.72 (95%CI: 0.55– 0.94)
stratified log-rank test: p=0.015
- 2-year OS
– **63.7% vs 52.5%**

PRESENTED AT: **2019 Gastrointestinal Cancers Symposium** | #GI19
Slides are property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: Michiaki Unno, Tohoku University

Summary

- The median OS was 36.72 months in NAC-GS group as compared with 26.65 months in Up-S group (HR for death, 0.72, 95%CI 0.55-0.94, $p=0.015$).
- Grade 3 or 4 adverse events frequently (72.8%) observed in NAC-GS were leukopenia or neutropenia. However, NAC-GS was safe and feasible.
- Lymph node metastasis was significantly decreased in NAC-GS group (59.6% vs 81.5%)

Conclusions/Take-Away Points

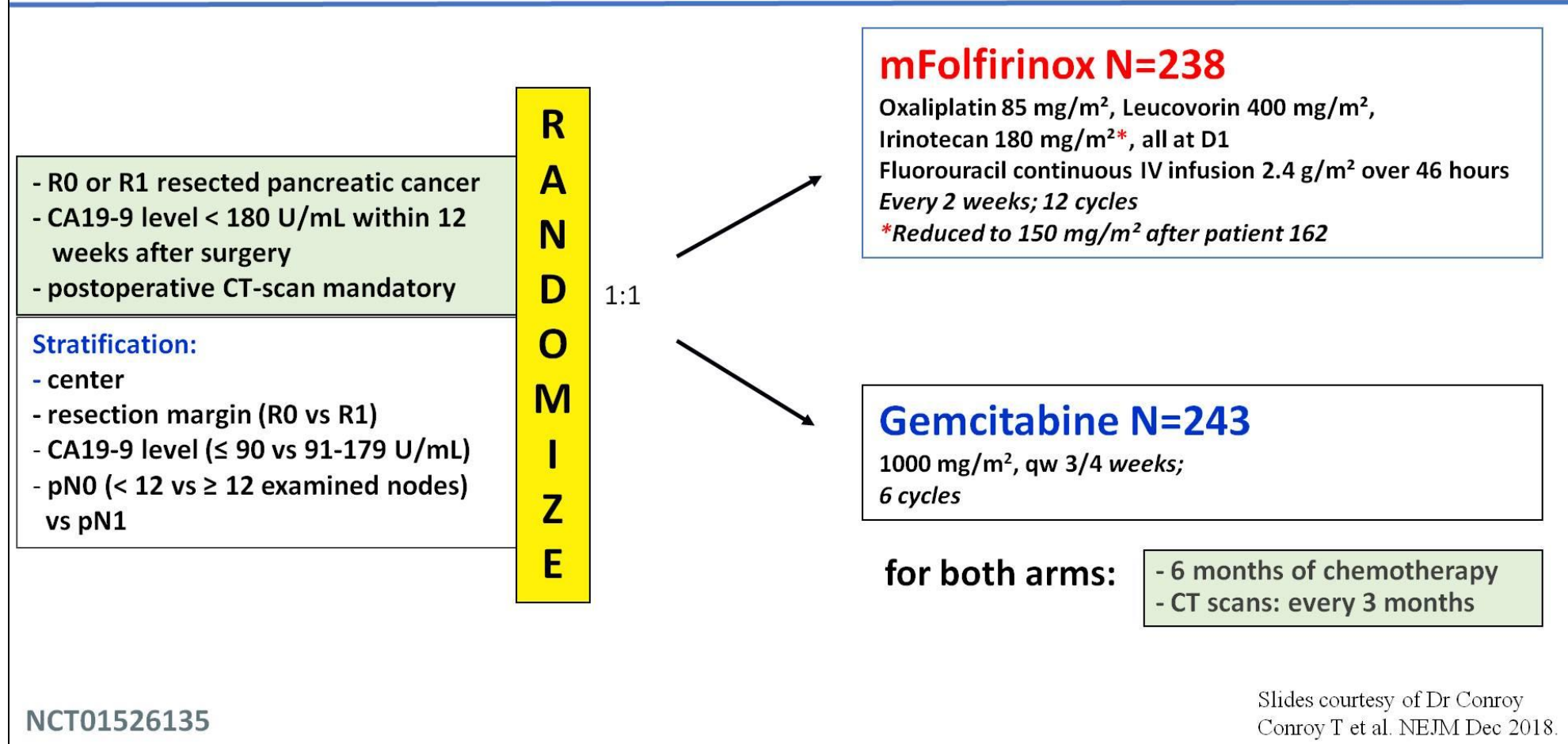
- **Prep-02/JSAP-05 study demonstrated the significant survival benefits of NAC-GS treatment.**
- **Neoadjuvant chemotherapy could be a new standard for patients with resectable PDAC.**

PRESENTED AT: **2019 Gastrointestinal Cancers Symposium** | #GI19

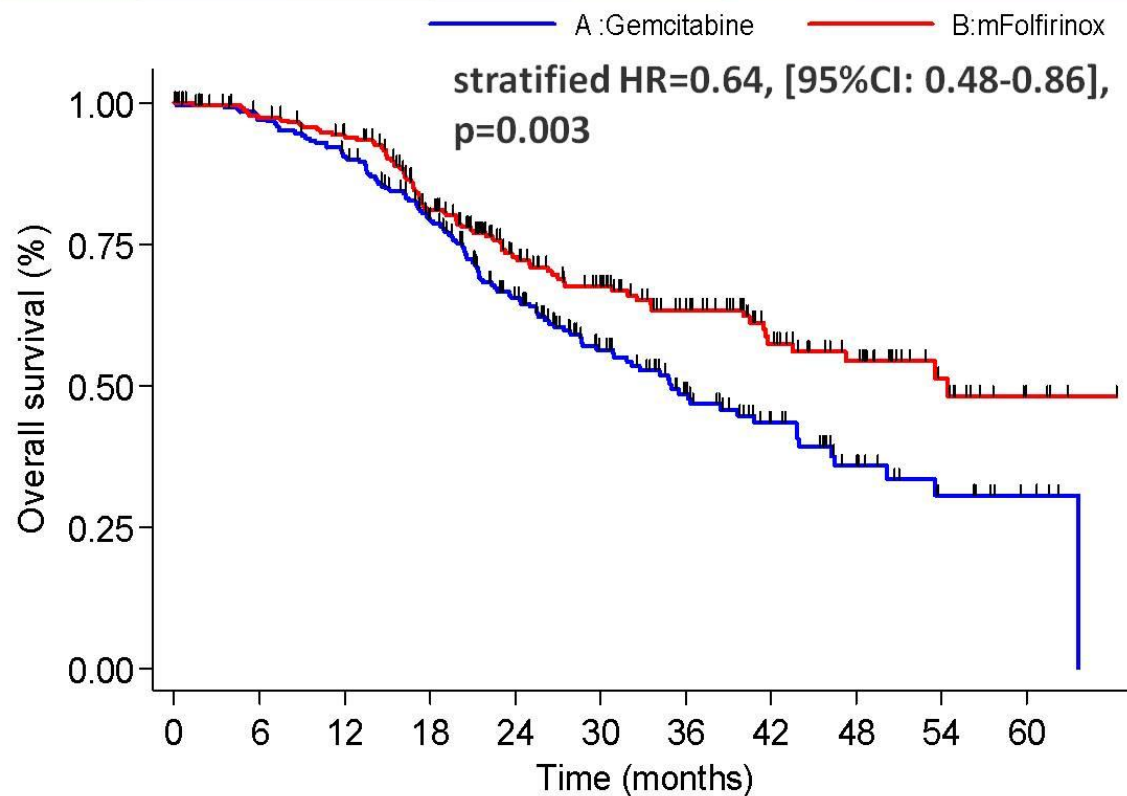
Slides are property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: Michiaki Unno, Tohoku University

PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: study design



Overall Survival



Median overall survival:

- **54.4 months** [95%CI: 41.8-NR]
with mFolirinox
- **35.0 months** [95%CI: 28.7-43.9]
with Gemcitabine

3-year overall survival:

No OS events=192
63.4% (mFolirinox)
48.6 % (Gem)

Number at risk

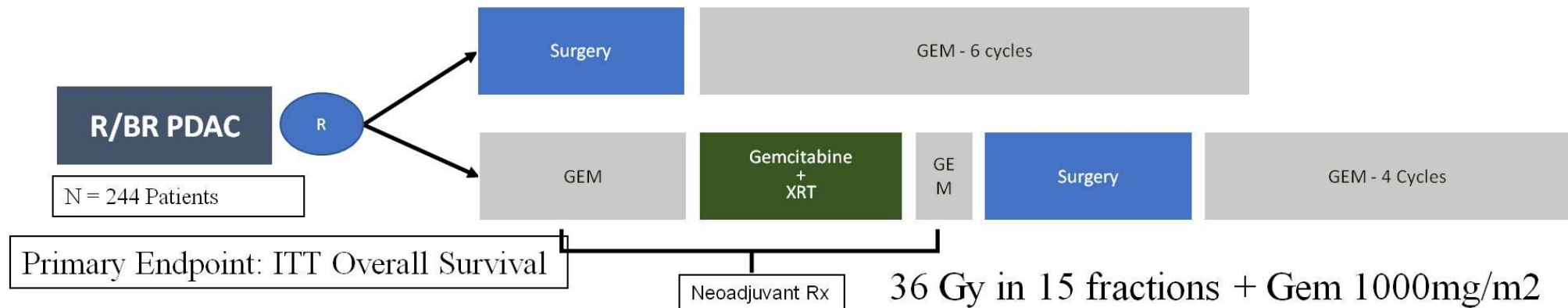
A:Gemcitabine	246	233	215	171	120	81	55	33	18	9	4
B:mFolirinox	247	223	210	165	119	91	68	46	32	16	4

Slides courtesy of Dr Conroy

Nutná revize indikací radioterapie lokalizovaných stadií KP

- Proč:
 - Až 30% nemocných umírá na lokální šíření nádoru
 - PREOPANC-1: nové světlo ve prospěch RT
 - PREOPANC -1: předoperační CTRT ↑ DFS u borderline resekabilních KP
 - SBRT nová éra radioterapie CaP
 - ALLIANCE A021501 trial
 - Bordeline Ca hlavy pankreatu:
4x FOLFIRINOX > 4x FOLFIRINOX vs. 3x FOLFIRINOX plus SRT

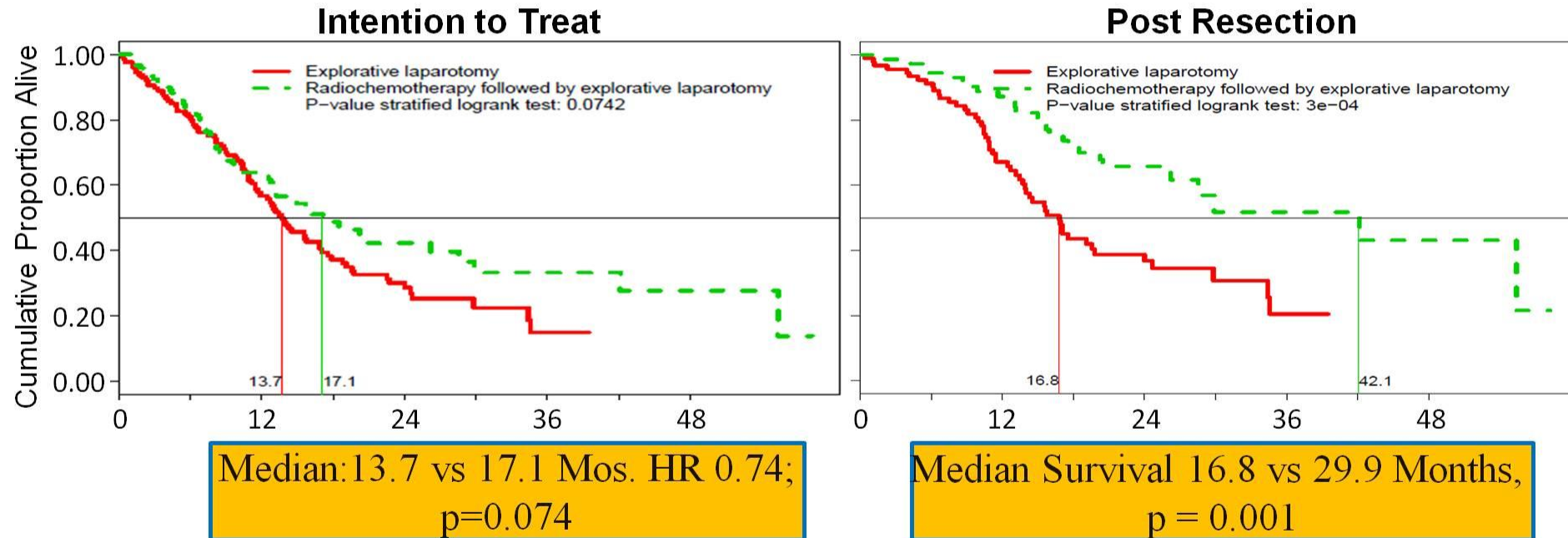
Preoperative Radiochemotherapy Versus Immediate Surgery For (Borderline) Resectable Pancreatic Cancer: (PREOPANC)



	Immediate Surgery N=127	Neoadjuvant CRT N=119	P-value
Resection Rate (%)	72%	62%	.065
R0 Resection Rate PP (%)	31%	63%	<.001
Serious Adverse Events(%)	39	46	<.28

Van Tienhoven G, et al. ASCO 2018

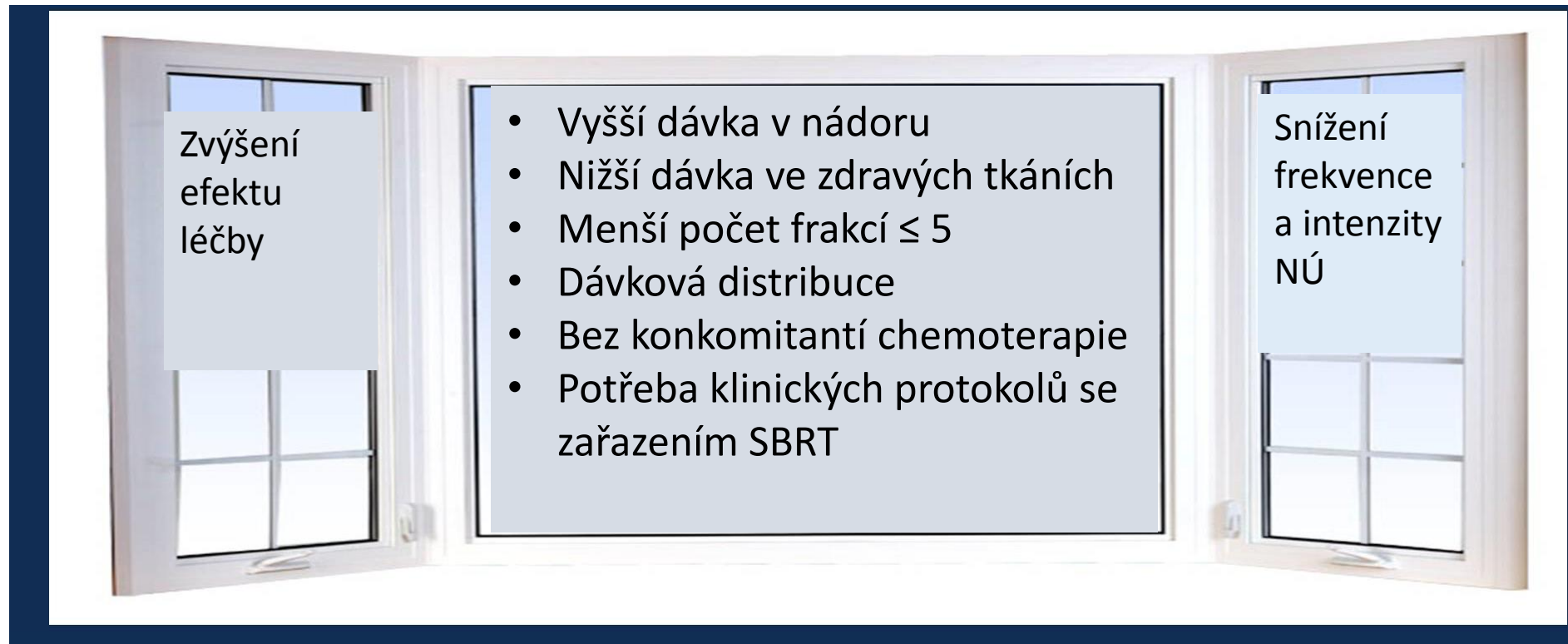
Overall Survival Analyses



PREOPANC: závěry

- U pacientů s resekabilním nebo borderline resekabilním karcinomem pankreatu může preoperační radiochemoterapie zlepšit výsledky léčby ve srovnání s primární chirurgií
 - Medián OS: 17.1 vs 13.7 měsíců ($P = .074$)
 - Medián DFS: 9.9 vs 7.9 měsíců ($P = .023$)
 - R0 resekce: 63% vs 31% ($P < .001$)
- Toxicita v léčebných ramenech
 - Závažné nežádoucí účinky: 46% vs 39% ($P = .28$)

Volba neoadjuvantní radioterapie/radiochemoterapie SBRT jako součást neoadjuvantní strategie ?



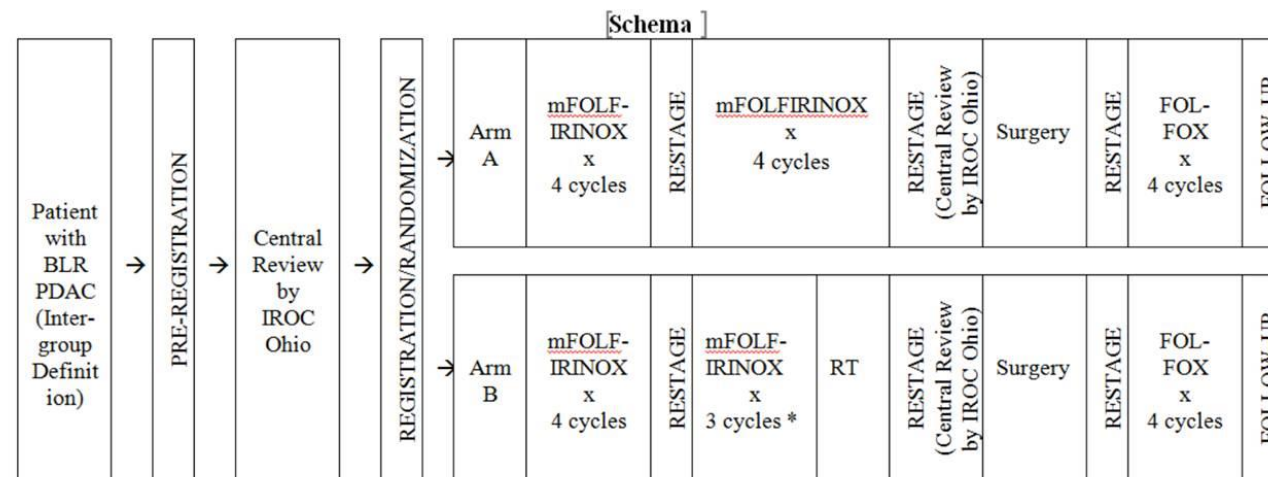
A021501: Preoperative extended chemotherapy vs. chemotherapy plus hypofractionated radiation therapy for Borderline Resectable PDAC

Primary Endpoint - **18 month OS rate** of patients receiving neoadjuvant therapy consisting of one of the following regimens:

- 1) 8 cycles of systemic FOLFIRINOX,
- 2) 7 cycles of systemic FOLFIRINOX followed by short-course XRT (SBRT/HIGRT)

Followed by surgical resection and adjuvant therapy with 4 cycles of FOLFOX

Secondary Endpoints – R0 resection rates, event-free survival, pCR, toxicity, QOL, imaging correlative



* RT simulation and EUS/fiducial marker placement is performed during cycle 5 or 6 of mFOLFIRINOX

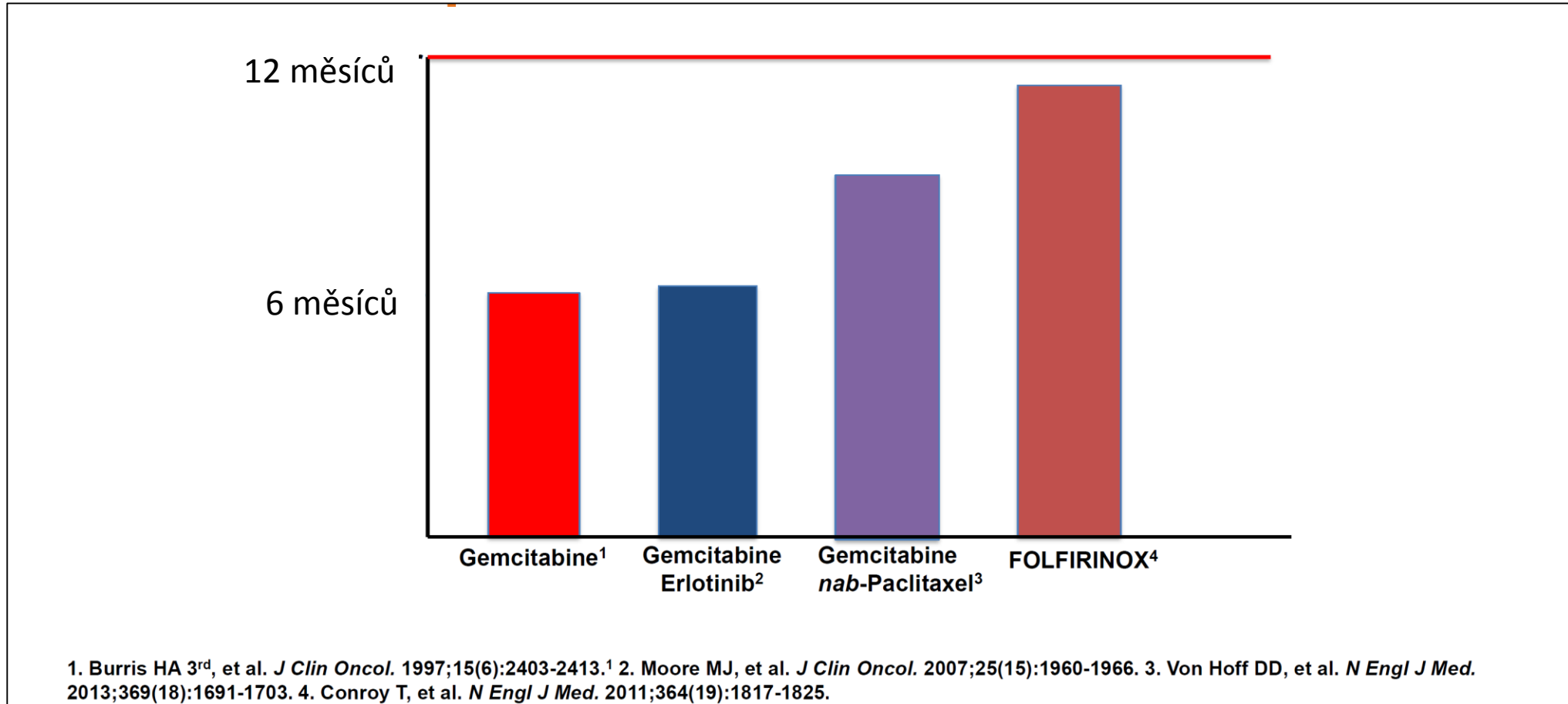
Inclusion – BL resectable (Intergroup), ECOG 0-1, No Ca 19-9 restriction, Bili ≤2, no sensory neuropathy, no prior malignancy

Jak dál v systémové léčbě metastazujícího onemocnění

-

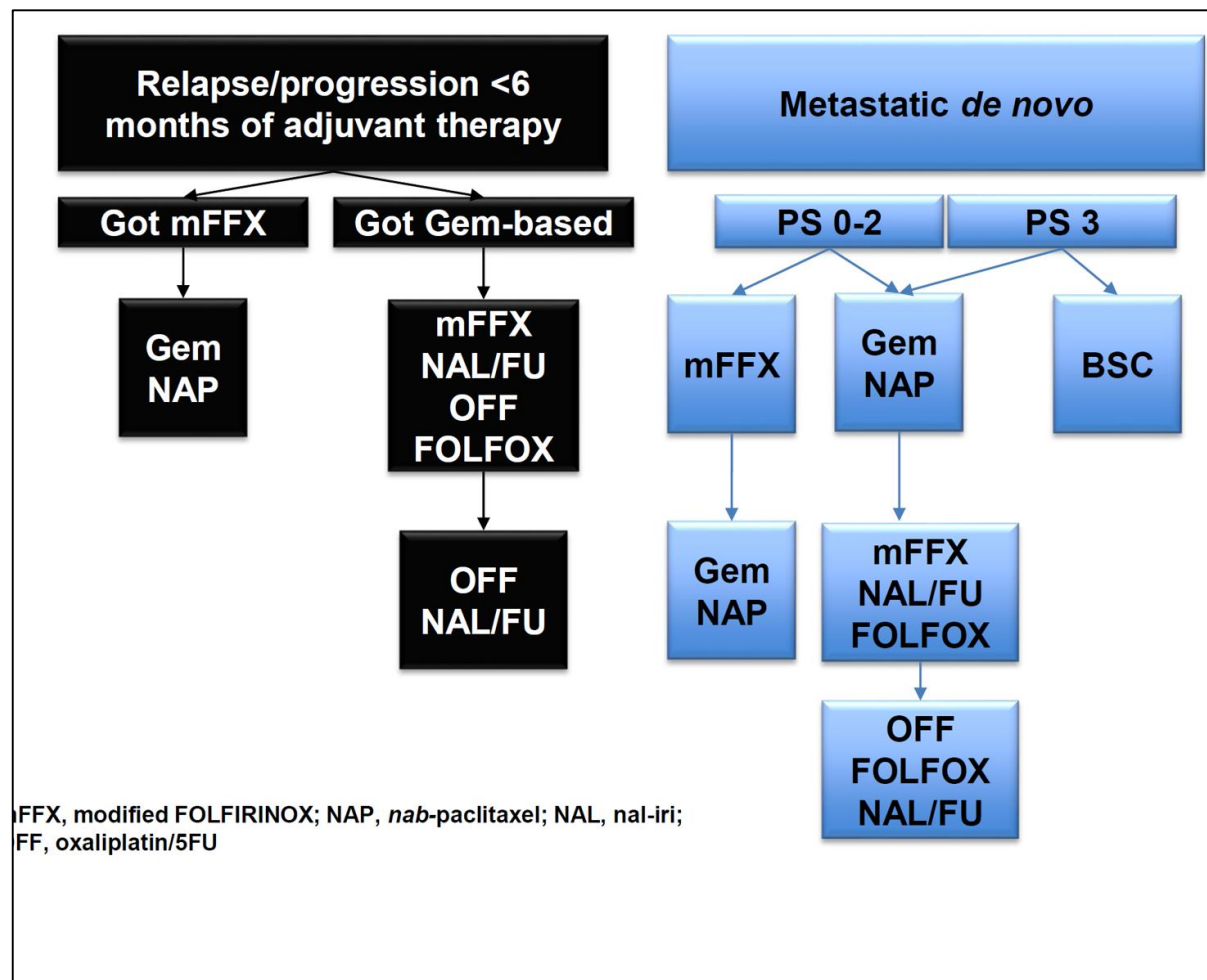
Evoluce výsledků léčby mKP od roku 1997

Medián doby přežití



Setrvalá stagnace

Možnosti systémové léčby KP v roce 2018



Novel Strategies on the Horizon for Systemic Disease

**Bassel F. El-Rayes
Winship Cancer Institute
Emory University**

PRESENTED AT: **2019 Gastrointestinal Cancers Symposium** | #GI19

Slides are property of the author. Permission required for reuse.

Emerging therapeutic targets for pancreatic cancer

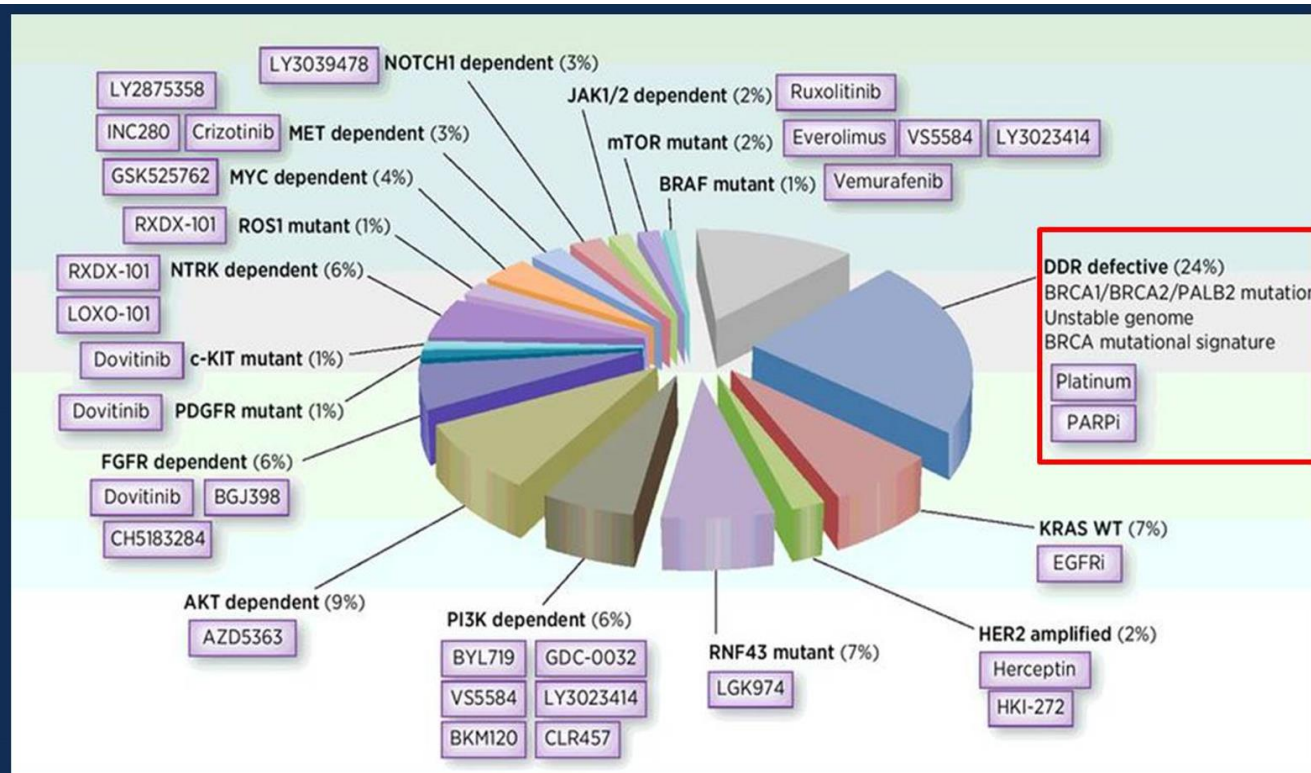
- ✓ Immune System
- ✓ Tumor
 - ✓ Oncogenic drivers
 - ✓ DNA repair
 - ✓ Cancer stem cell
 - ✓ Metabolomic Pathways
- ✓ Tumor microenvironment

150 active clinical trials in www.clinicaltrials.gov

PRESENTED AT: **2019 Gastrointestinal Cancers Symposium** | #GI19
Slides are property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: B. El-Rayes

Nové možnosti cílené léčby KP



Dreyer et al. *Clin Cancer Res* 2017;23:1638-1646

PRESENTED AT: **2019 Gastrointestinal Cancers Symposium** | #GI19

Slides are property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: B. El-Rayes

Imunoterapie checkpoint inhibitory u CaP

- Ano – u MSI-H
- Cave výskyt $\approx 1\%$
- Vyšetření MSI u KP ?

MSI a imunogenicitá - CaP $\approx$ 1%

- MSI je spojena s vysokým výskytem mutací (*mutační nálož*)
- Mutované geny kodují proteiny, které jsou rozpoznány imunitním systémem - neoantigeny
- • ZN s MSI je obsahují $\uparrow$ množství CD8+T bb. $\uparrow$ PD-L1 expresi
- *vysoce imunogenní mutace POLE a POLDI se mohou vyskytnout při vysoké mutační náloži u MSS ZN*

•

Le DT, et al. *J Clin Oncol.* 2015 Le DT, et al. *N Engl J Med.* 2015

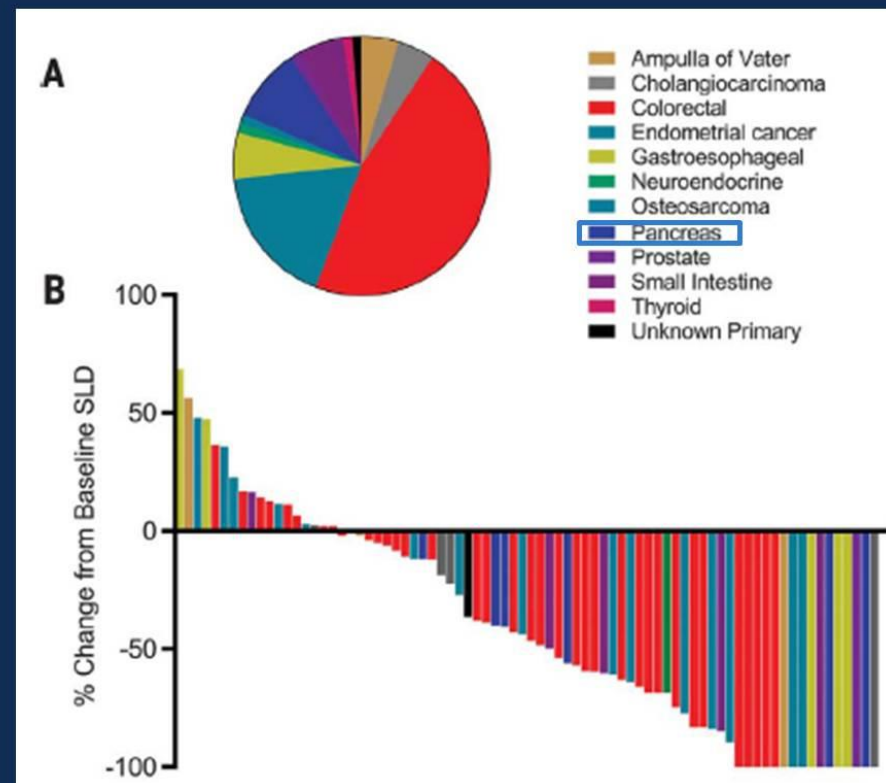
Immune Therapy in Patient Subgroup with MSI-H

- ~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]

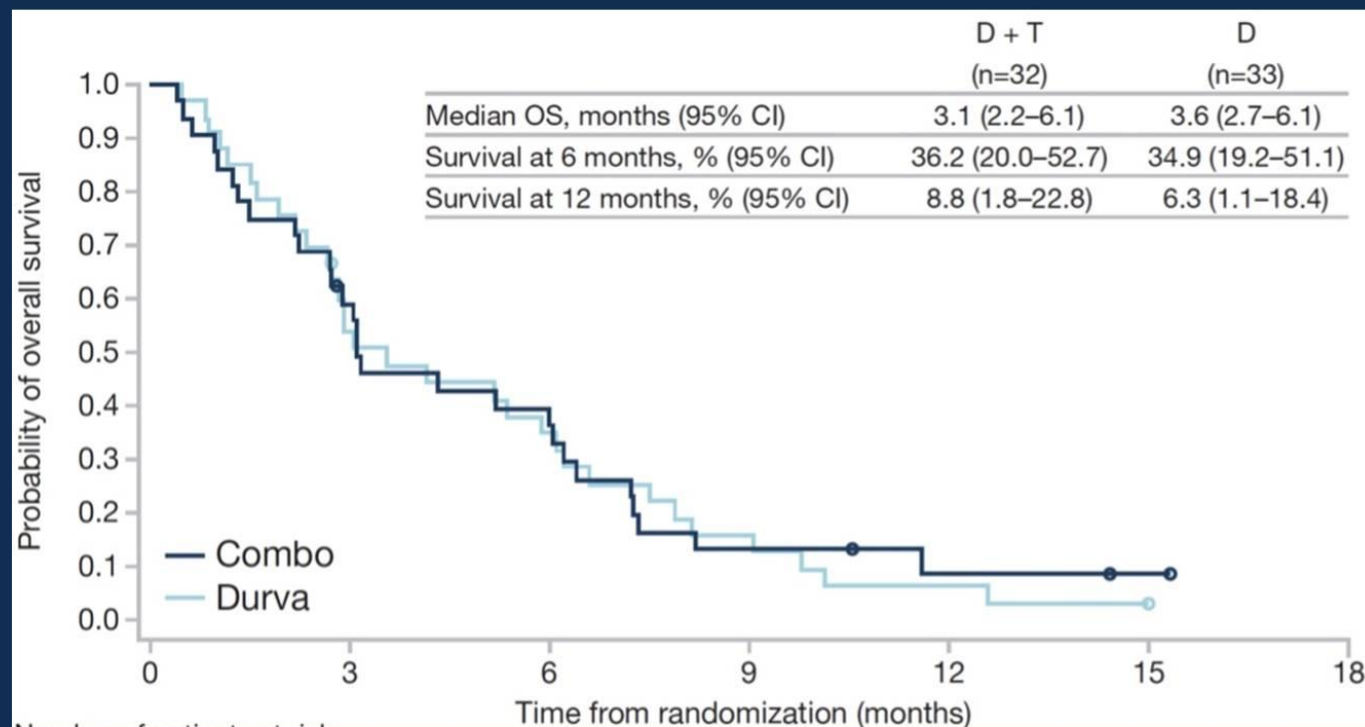
2. Figures reprinted with permission from Le DT et al. *Science*. 2017;357:409-413.



PRESENTED AT: **2019 Gastrointestinal Cancers Symposium** | #GI19

Slides are property of the author. Permission required for reuse.

PD-1 inhibitor (durvalumab) with or without CTLA4 inhibitor (tremelimumab): did not work!



O'Reilly et al, ASCO GI, 2018

PRESENTED AT: **2019 Gastrointestinal Cancers Symposium** | #GI19

Slides are property of the author. Permission required for reuse.

Bariéry účinnosti imunoterapie

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

Topalian NEJM 2012, Apte *et al* 1998, Beatty *et al* 2011, Lawrence *et al* 2013, Wu *et al* 2015

Checkpoint Inhibitors: Next Step

Category	Agent(s)	Trial Phase
Radiation	▪ Tremelimumab, Durvalumab + SBRT (NCT03212469)	II
Chemotherapy	▪ Gemcitabine, nab-Paclitaxel +/- Durvalumab/ Tremelimumab (NCT02879318)	II
Monoclonal Antibodies	▪ RO6958688 (anti-CEA/CD3) + Atezolizumab (NCT02650713) ▪ Oleclumab (CD73)+Chemotherapy+ Durvalumab (NCT03611556) ▪ AMG 820 (CSF1R) + Pembolizumab (NCT 02713529)	Ib Ib/II I/II
Molecular inhibitors	▪ BL-8040 (CXCR4) + Pembrolizumab (NCT02907099) ▪ XL888 (HSP90) + Pembrolizumab (NCT 03095781) ▪ Epacadostat (IDO) + Pembrolizumab + CRS207 (NCT03006302) ▪ Pexidartinib (CSF1R) + Durvalumab (NCT 02777710) ▪ BMS-813160 (CCR2 and CCR5) + Nivolumab (NCT 03184870)	II Ib II I I
Vaccines	▪ GVAX + CRS-207 +/- Nivolumab (NCT02243371)	II

PRESENTED AT: **2019 Gastrointestinal Cancers Symposium** | #GI19

Slides are property of the author. Permission required for reuse.

Investigational Immunotherapies Beyond Checkpoint Inhibitors

Targets	Agent(s)	Trial Phase
Vaccines	▪ CRS-207 (mesothelin-expressing Listeria)— Negative	II
	▪ GVAX - Negative	II
	▪ Algenpantucel-L - Negative	III
	▪ Reolysin— Negative	II
Cytokines	▪ FOLFOX +/- Pegylated IL-10 (AM0010) (NCT 02923921)	III
BTK Inhibitor	▪ Ibrutinib +/- gemcitabine nab-paclitaxel (NCT 02436668)	II/III
Tumor Associated Macrophage	▪ CCX972-B (CCR2) + FOLFIRINOX (NCT 02345408)	Ib
	▪ PF-04136309 (CCR2) + gemcitabine/ nab-paclitaxel	Ib/II
CD40	▪ Ro7009789 + gemcitabine/nab paclitaxel(NCT 02588443)	I
Mesothelin	▪ Anetumab ravtansine (antibody-drug conjugate) (NCT03023722)	II
	▪ CAR T cells (NCT 01583686)	I/II
	▪ RG7787/LMB-100 (Immunotoxin) (NCT 02810418)	I/II

PRESENTED AT: **2019 Gastrointestinal Cancers Symposium** | #GI19

Slides are property of the author. Permission required for reuse.

Tumor Targeted Agents

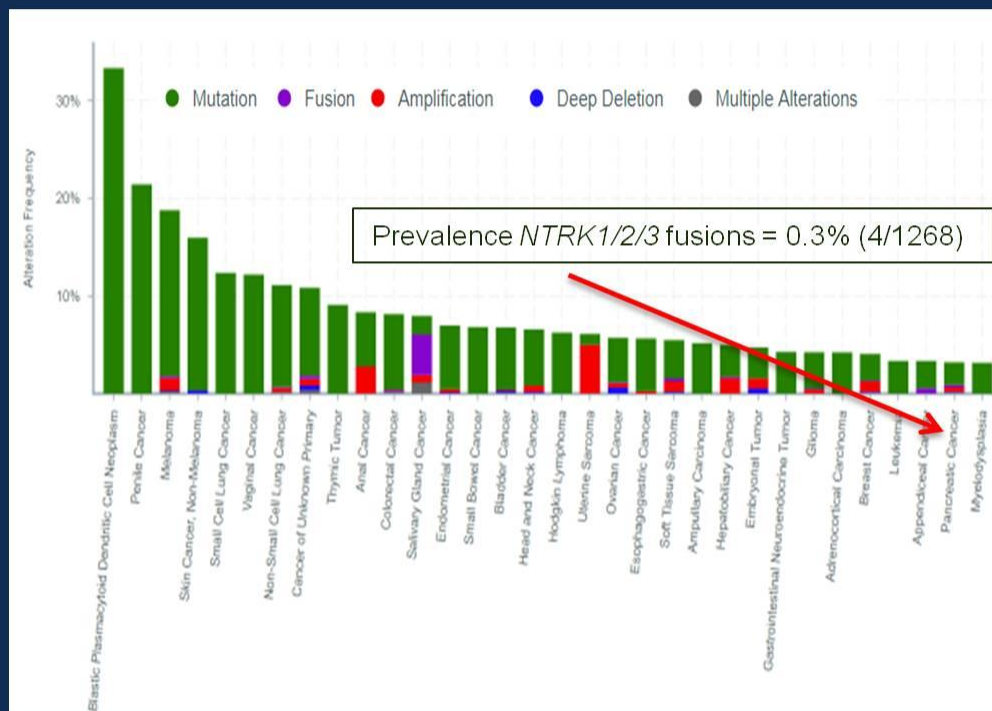
- ✓ Oncogenic drivers
- ✓ DNA repair
- ✓ Cancer stem cell
- ✓ Metabolomic Pathways

PRESENTED AT: **2019 Gastrointestinal Cancers Symposium** | #GI19

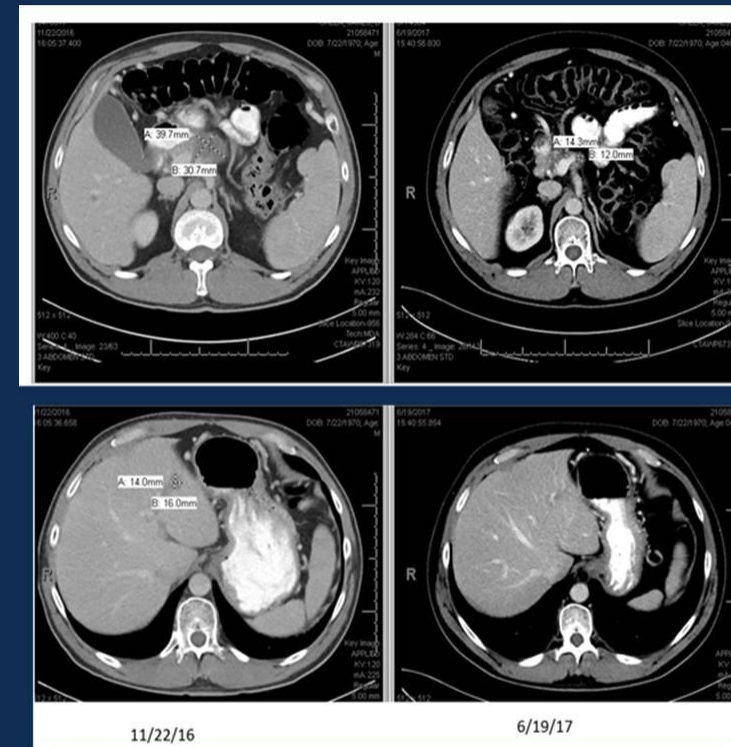
Slides are property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: B. El-Rayes

NTRK1/2/3: low prevalence of actionable fusions



GENIE Public Cohort (GENIE, 2018) v3.0.0



Pishvaian et al. ASCO GI 2018

PRESENTED AT: **2019 Gastrointestinal Cancers Symposium** | #GI19

Slides are property of the author. Permission required for reuse.

Vyšetření přítomnosti NTR fuze u CaP ?

Presented By Bassel El-Rayes at 2019 Gastrointestinal Cancer Symposium

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

PRESENTED AT: **2019 Gastrointestinal Cancers Symposium** | #GI19

Slides are property of the author. Permission required for reuse.

Vyšetření BRCA 1 a BRCA2 u CaP ?

Presented By Bassel El-Rayes at 2019 Gastrointestinal Cancer Symposium

Conclusions/Take-Away Points

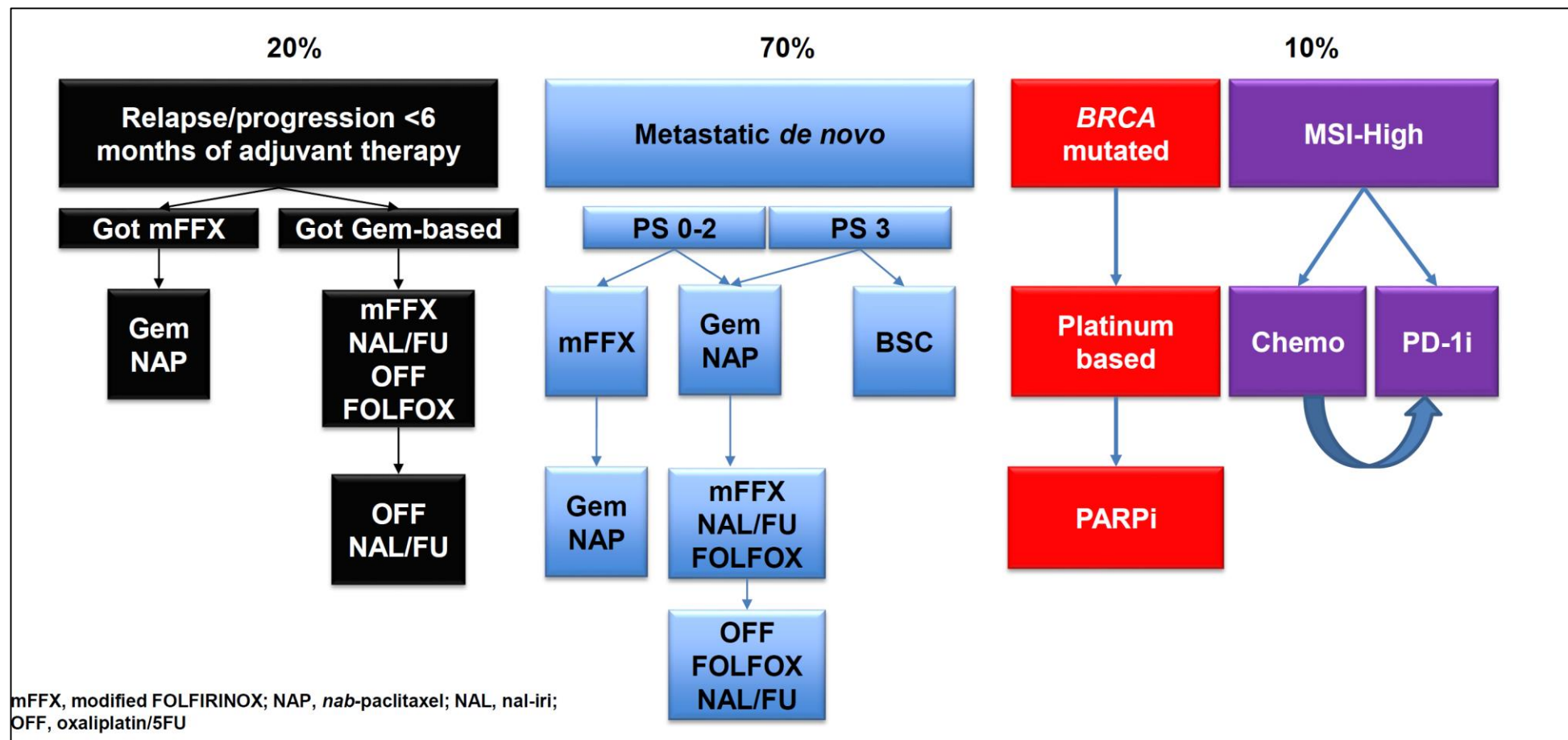
- **Clinical management still mainly dependent on cytotoxic therapy**
 - Unique subgroups: MSI high, NTRK, DNA Repair Deficiency
- **Several promising therapies based on strong scientific rationale**
 - Immune system: Combination therapy
 - Tumor Associated Macrophages, Stroma Modifying Agents
 - DNA repair pathway: PARP I
 - Cancer Stem Cells

PRESENTED AT: **2019 Gastrointestinal Cancers Symposium** | #GI19

Slides are property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: B. El-Rayes

Možnosti systémové léčby KP v roce 2019



Závěr

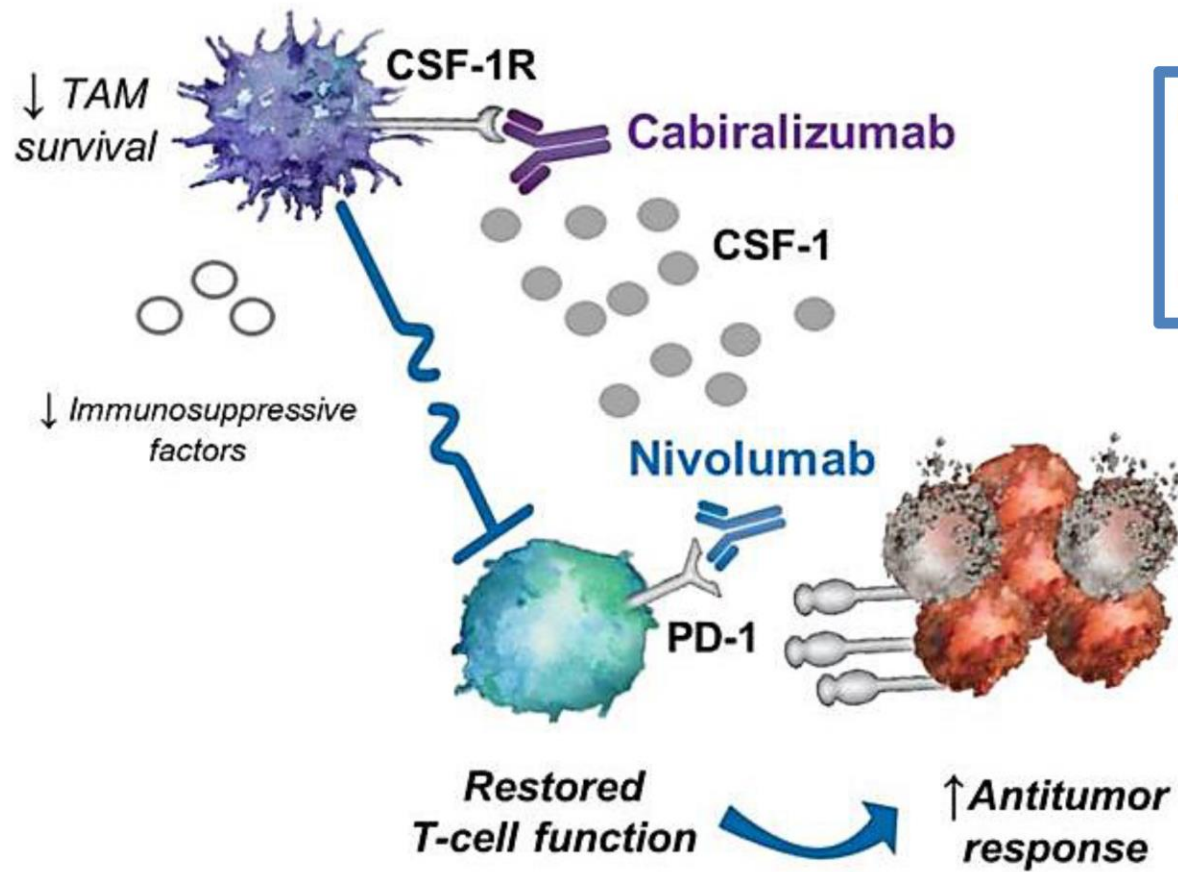
- Současné léčebné výsledky KP jsou mimořádně neuspokojivé
- Léčba časných resekabilních nebo hraničně resekabilních klinických stadií by měla být prováděna v „high volume“ centrech
- Každý nemocný s karcinomem slinivky břišní by měl dostat informaci o probíhajících klinických studiích ve všech klinických stadiích a ve všech liniích léčby včetně studií paliativní léčby, biomarkerových a observačních studií

MSI a imunogenicita - CaP $\approx$ 1%

- MSI je spojena s vysokým výskytem mutací (*mutační nálož*)
- Mutované geny kodují proteiny, které jsou rozpoznány imunitním systémem - neoantigeny
- • ZN s MSI je obsahují $\uparrow$ množství CD8+T bb. $\uparrow$ PD-L1 expresi
- *vysoce imunogenní mutace POLE a POLDI se mohou vyskytnout při vysoké mutační náloži u MSS ZN*

•

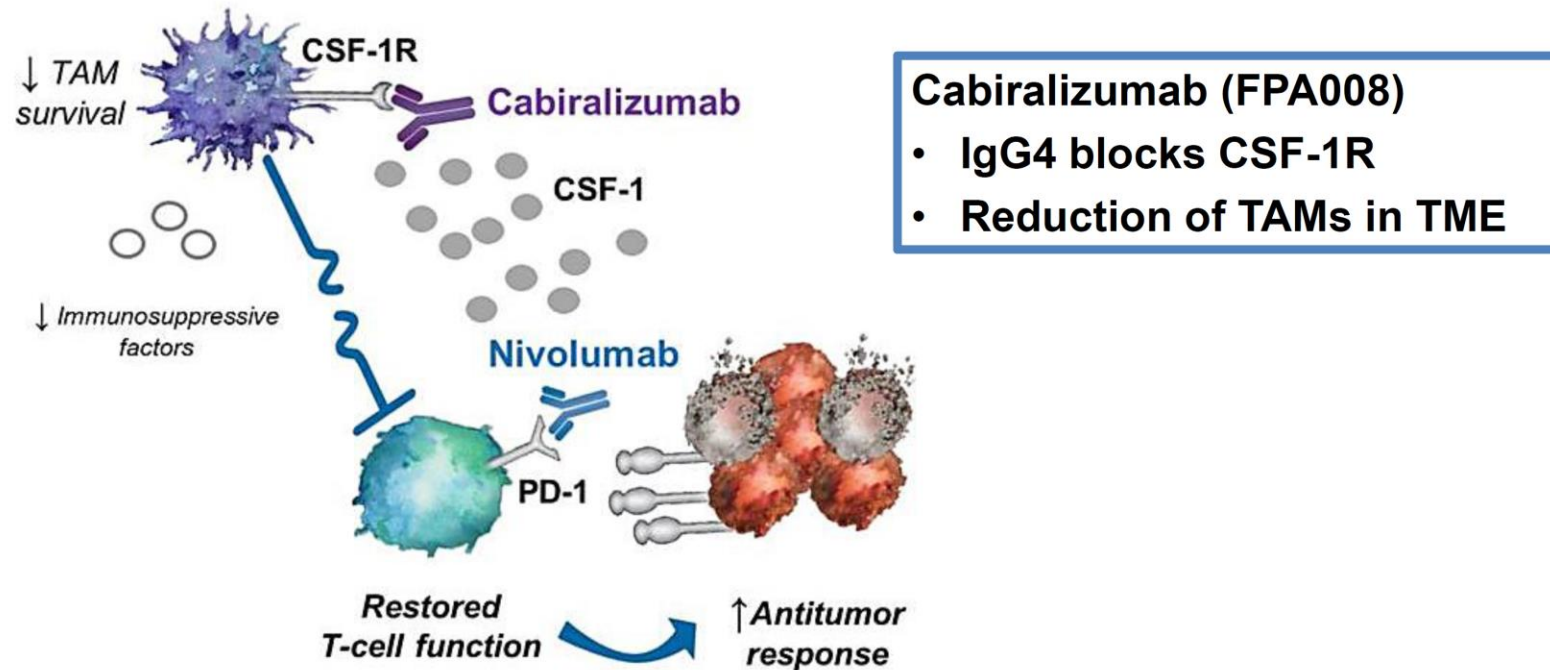
Le DT, et al. *J Clin Oncol*. 2015 Le DT, et al. *N Engl J Med*. 2015



Cabiralizumab (FPA008)

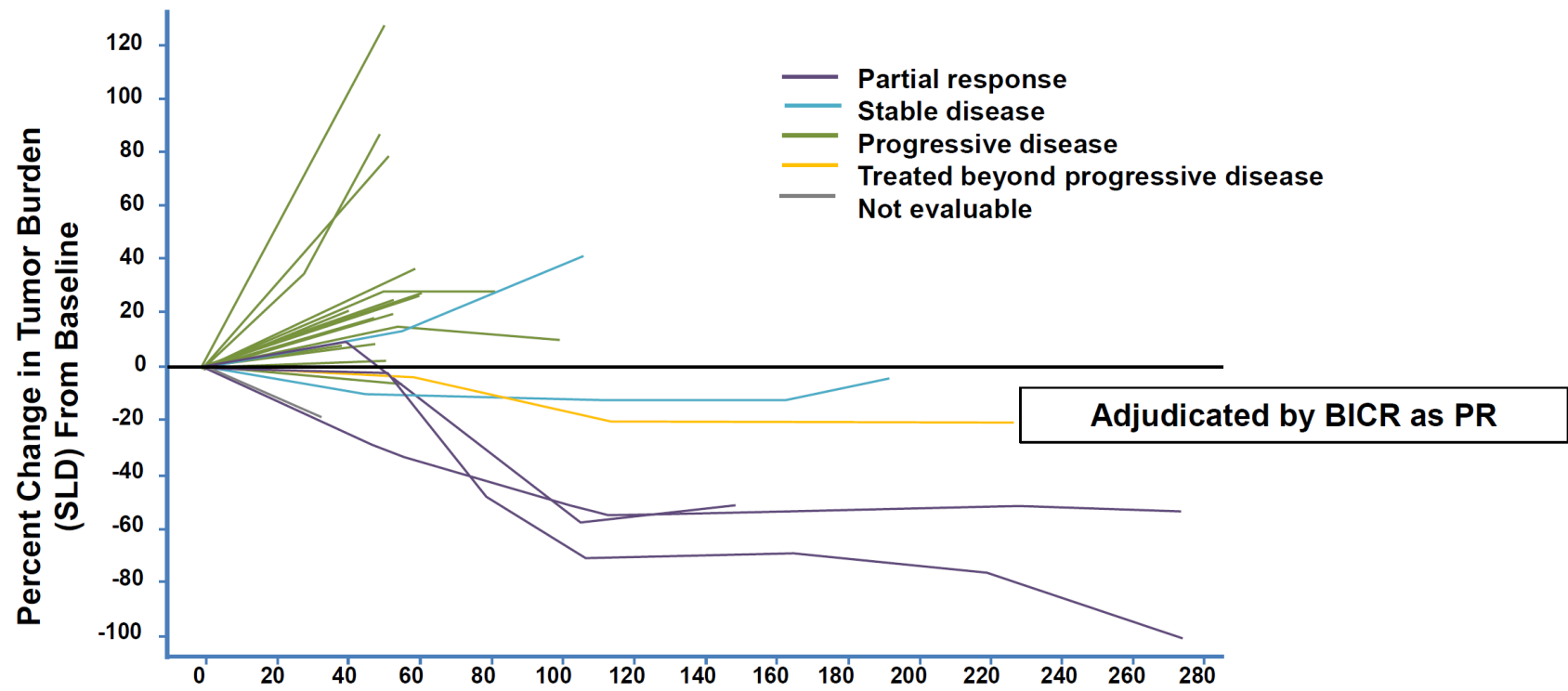
- IgG4 blocks CSF-1R
- Reduction of TAMs in TME

Anti-CSF-1R + Checkpoint Combination



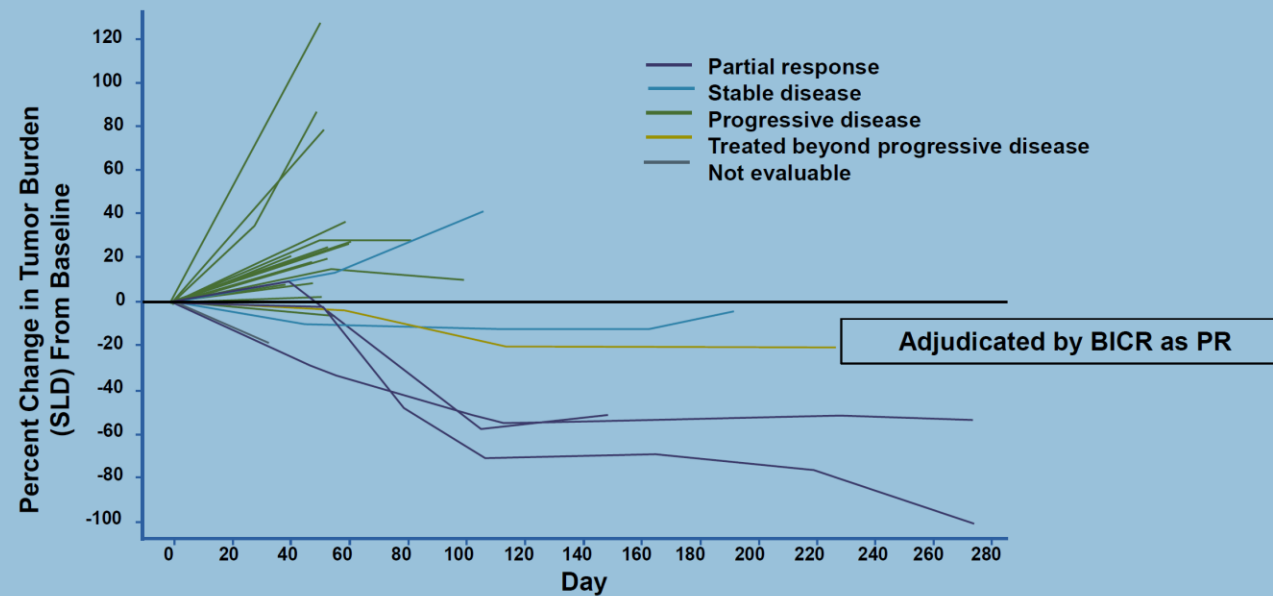
CSF-1R, colony stimulating factor 1 receptor; TME; tumor microenvironment

Ries CH, et al. *Cancer Cell*. 2014;25(6):846-859. Goswami KK, et al. *Cell Immunol*. 2017;316:1-10. Bellovin DI, et al. *Cancer Res*. 2017; 77(13 Suppl): Abstract 1599.



Cabiralizumab + Nivolumab in PDAC

- N = 31 cabiralizumab 4 mg/kg + nivolumab 3 mg/kg
- N = 5 (16%) MSS durable disease control; ORR 13% (4/13)



BICR, blinded independent central review

Weinberg ZA, et al. Presented at: The Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Annual Meeting; 8-12 November 2017: National Harbor, Maryland, United

Cabiralizumab + Nivo +/- Chemotherapy

- Randomized phase II trial

Ongoing

- Treated stage IV PDAC (≤ 1 line)
- ECOG 0-1
- N = 160

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

Control Arm A: Gem/*nab*-P or 5-FU/liposomal irinotecan

Arm B: Cabiralizumab q 2 w + Nivo q 4 w

Arm C: Cabiralizumab q 2 w + Nivo q 4 w + Gem/*nab*-P

Arm D: Cabiralizumab q 2 w + Nivo q 4 w + mFOLFOX

- Randomization 1: 1: 2
Arm A: Arm B: Arm C or D
- Primary endpoint: Median PFS

Cabiralizumab + nivolumab +/- chemoterapie

- Randomized phase II trial

Ongoing

- Treated stage IV PDAC (≤ 1 line)
- ECOG 0-1
- N = 160

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

Control Arm A: Gem/*nab*-P or 5-FU/liposomal irinotecan

Arm B: Cabiralizumab q 2 w + Nivo q 4 w

Arm C: Cabiralizumab q 2 w + Nivo q 4 w + Gem/*nab*-P

Arm D: Cabiralizumab q 2 w + Nivo q 4 w + mFOLFOX

- Randomization 1: 1: 2
Arm A: Arm B: Arm C or D
- Primary endpoint: Median PFS