



Jaké jsou možnosti cílené terapie u pacientů s metastatickým karcinomem žaludku?

Milada Zemanová

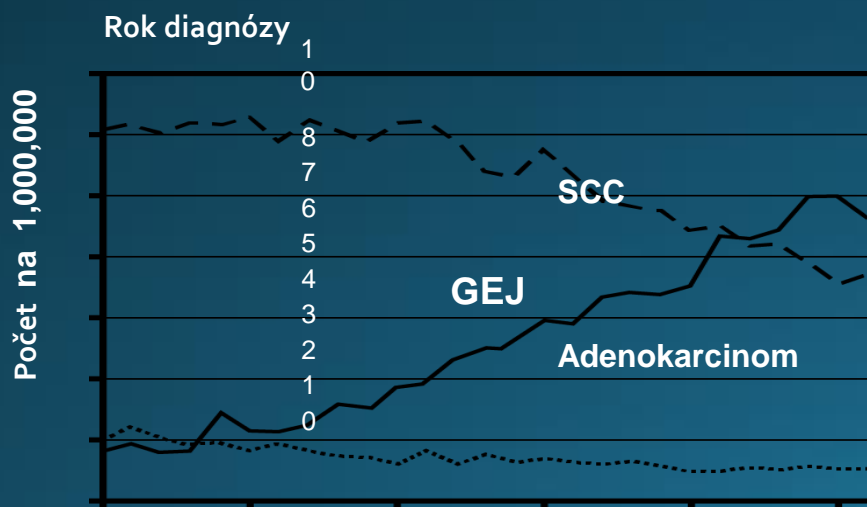
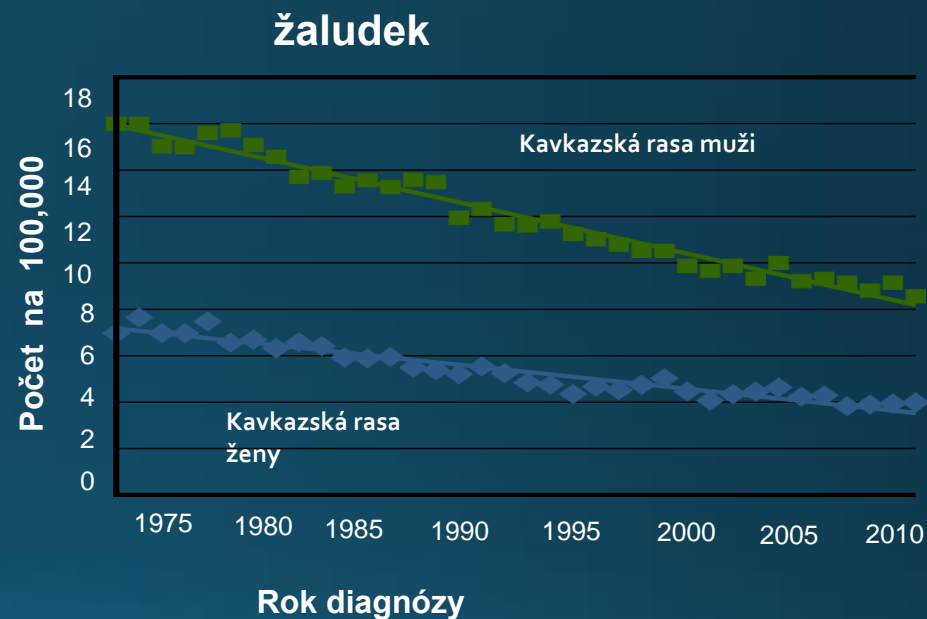
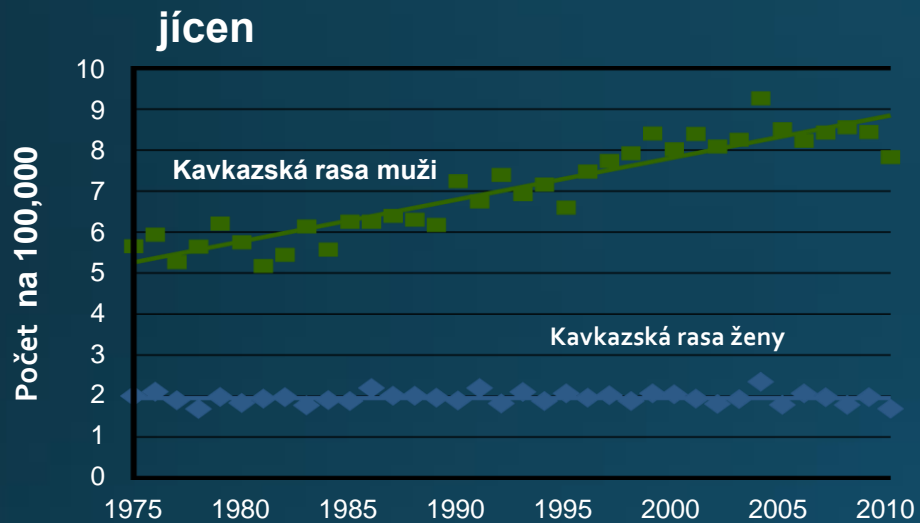
Onkologická klinika 1.LF UK a VFN v Praze

PragueOnco 2021

Úvod

- Adenokarcinom žaludku a kardie (GEA) je vysoce heterogenní onemocnění
- Geografická distribuce incidence (východní Asie vs Západ)
- Multifaktoriální etiologie
 - Strava, vliv *H. pylori*, bodymass index, genetické vlivy
- Pozdní diagnostika, převaha pokročilých stadií s vysokým indexem mortalita/incidence

Významné změny v epidemiologii karcinomu žaludku a jícnu v západním světě (na věk standardizovaná SEER incidence 1975-2010)



2/3 případů diagnostikovány v pokročilém stádiu onemocnění s mediánem přežití cca 11 měsíců

Histologická (morfologická) klasifikace karcinomu žaludku = Laurenova klasifikace ⁽¹⁻³⁾

Intestinální typ	Difuzní typ	Neklasifikovatelný
cca 54%	cca 32%	cca 15%
žlazově-tubulární struktura	žádná/malá tvorba žlazových struktur	
více expanzivní než infiltrativní růst	nízká kohezivita buněk, infiltrativní růst (linitis plastica)	
intestinální metaplázie	výrazná desmoplázie	
HER2 exprese cca 30%	HER 2 exprese cca 5%	
tendence k orgánovým metastázám	tendence k peritoneálním metastázám	

Od morfologické k molekulárně genetické charakteristice: 2014 - The Cancer Genome Atlas (TCGA) klasifikace

Epstein–Barr virus (EBV)-positive	Microsatellite instability (MSI)	Genomically stable (GS)	Chromosomal instability (CIN)
9%	22%	20%	50%
<i>PIK3CA</i> mutation	Hypermethylation	Diffuse histology	Intestinal histology
<i>PD-L1/2</i> overexpression	Gastric-CIMP	<i>CDH1</i> , <i>RHOA</i> mutations	<i>TP53</i> mutation
EBV-CIMP	<i>MLH1</i> silencing	<i>CLDN18–ARHGAP</i> fusion	RTK-RAS activation
<i>CDKN2A</i> silencing	Mitotic pathways	Cell adhesion	VEGF-A amplification
Immune cell signaling	RAS activation		(HER-2 +)

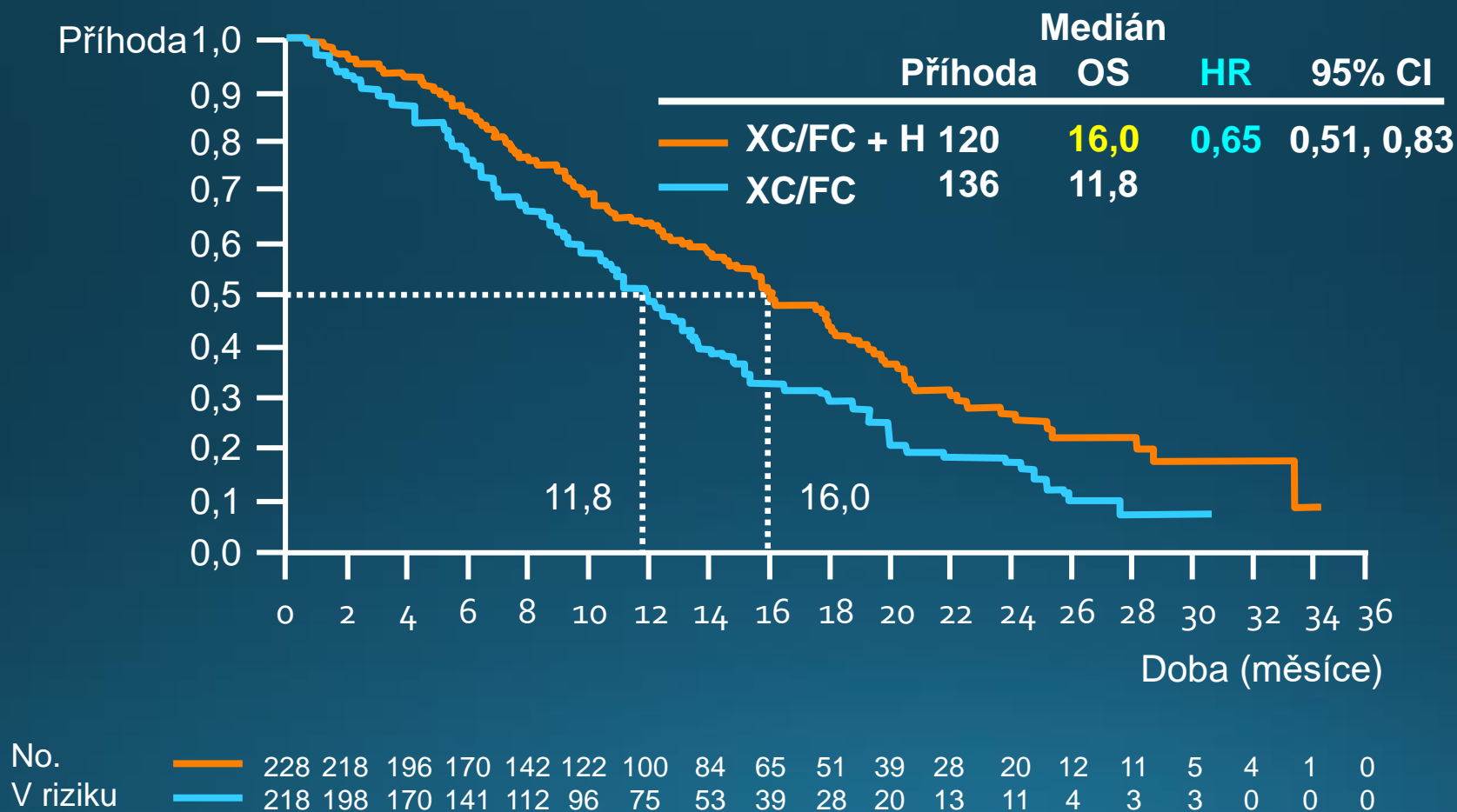
CIMP: CpG island methylator phenotype.

Molekulární cíle u karcinomu žaludku

- HER2 overexpresse: 10% až 25%^[7]^u
- KRAS mutace: < 5% až 10%^[1,2]
- BRAF mutace: < 5%^[1,2]
- EGFR overexpresse: ~ 50% to 80%^[3,4,5]
- EGFR mutace: velmi nízký výskyt^[4,6]

1. Lee SH, et al. Oncogene. 2003;22:6942-6945. 2. Kim IJ, et al. Hum Genet. 2003;114:118-120. 3. Galizia G, et al. World J Surg. 2007;31:1458-1468. 4. Dragovich T, et al. J Clin Oncol. 2006;24:4922-4927. 5. Chan JA, et al. Ann Oncol. 2011;[Epub ahead of print]. 6. Mammano E, et al. Anticancer Res. 2006;26:3547-3550. 7. Yano T, et al. Oncol Rep. 2006;15:65-71.

Standard: Trastuzumab+chmt v první linii mGEA - Studie ToGA: OS u IHC2+/FISH+ nebo IHC3+ (exploratorní analýza)



Anti-HER-2 terčová léčba, staré a nové možnosti

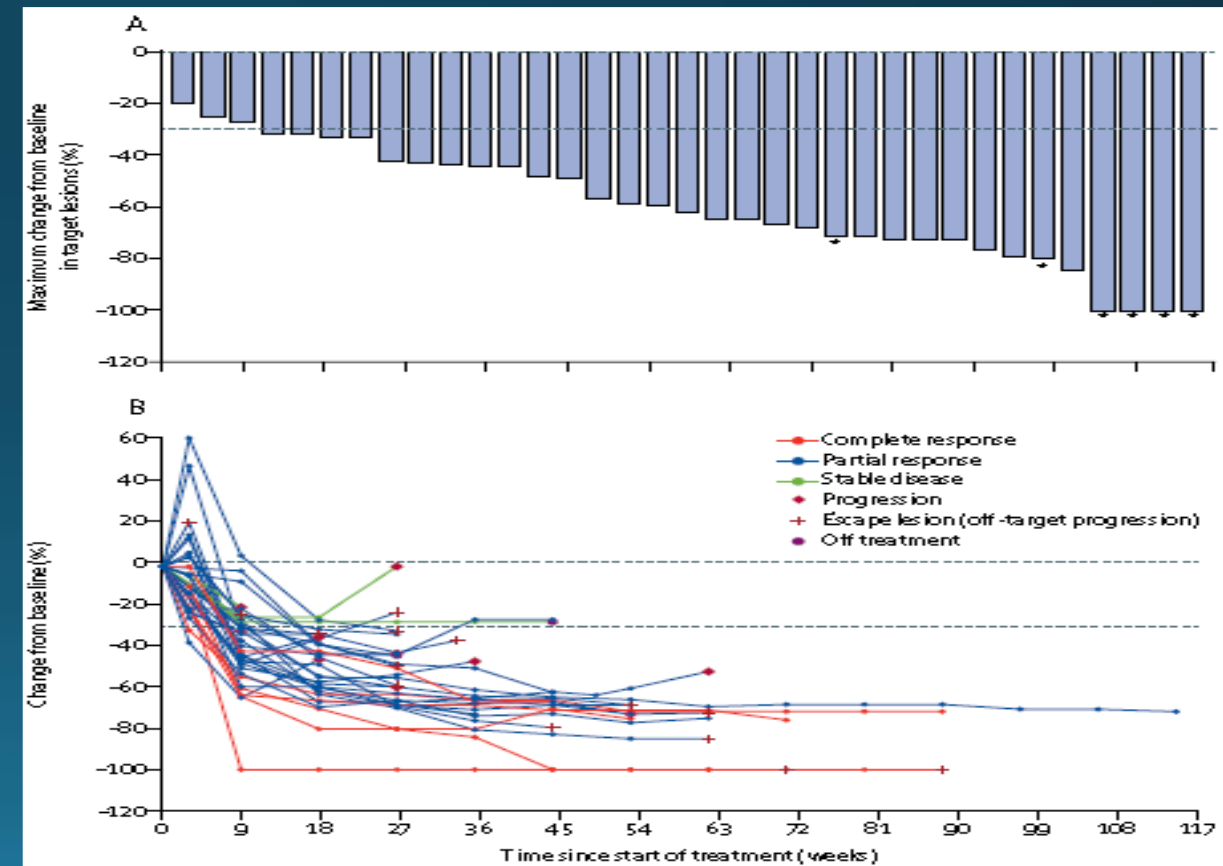
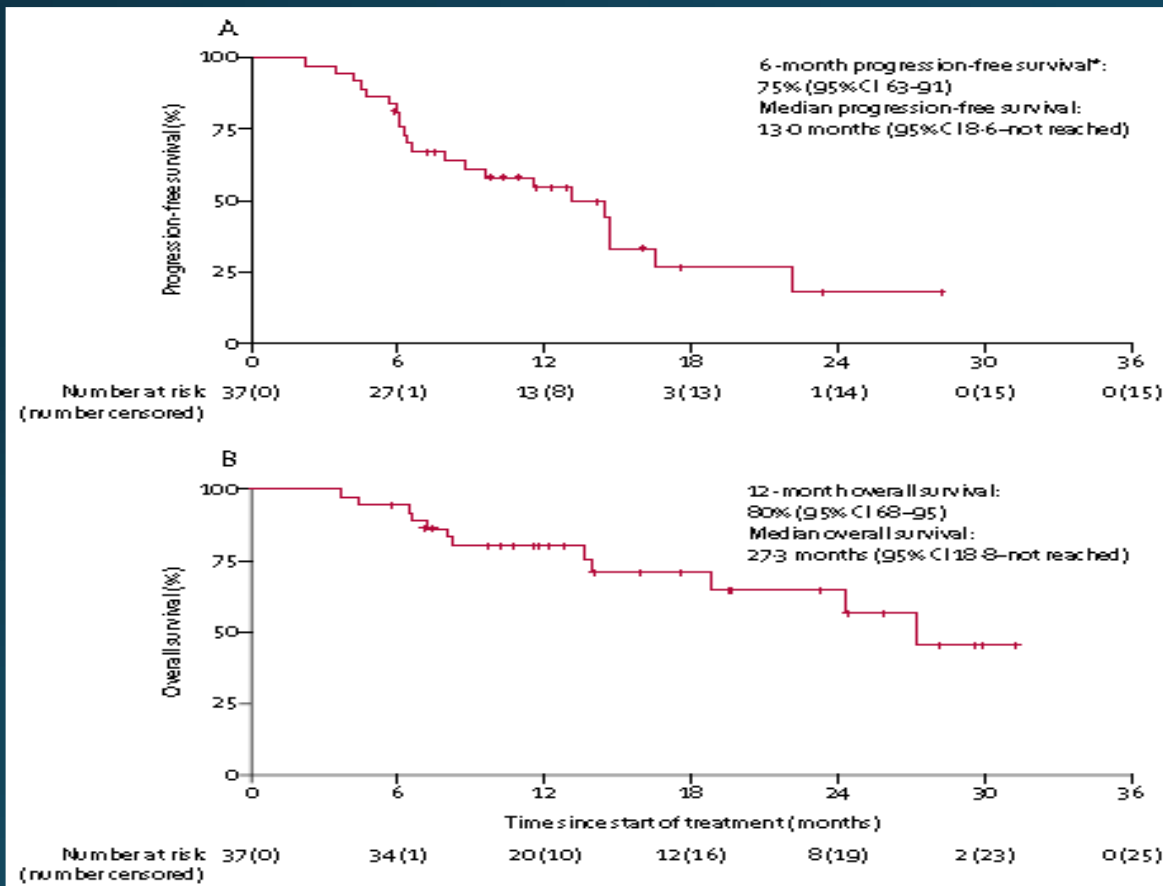
Table 2. Randomized clinical trials testing anti-epidermal growth factor receptor (HER)2 blocking agents in HER2-amplified advanced GEA.

TRIAL	Phase	Experimental Drug	Chemotherapy Backbone	Line of Therapy	Number of Included Patients	HR for OS	p Value	Response Rate	Increase in Median Survival
ToGA [19]	III	Trastuzumab	Cisplatin+5-FU/ capecitabine	First	584	0.74	0.04	51% vs. 37% <i>p</i> = 0.0017	+2.8 months
LOGIC [23]	III	Lapatinib	Oxaliplatin/ capecitabine +/-Lapatinib	First	545	0.91	0.35	53% vs. 39% <i>p</i> = 0.031	+1.7 months
TyTAN [24]	III	Lapatinib	Paclitaxel+/- Lapatinib	Second	261	0.84	0.20	27% vs. 9% <i>p</i> = 0.001	+2.1 months
GATSBY [26]	II/III	TDM-1	TDM-1 vs. Taxane	Second	345	1.15	0.85	NP	-0.7 months
JACOB [25]	III	Pertuzumab	Cisplatin+5-FU/ capecitabine /Trastuzumab +/- Pertuzumab	First	780	0.84	0.056	56% vs. 48% <i>p</i> = 0.026	3.3 months
DESTINY-Gastric01 [46]	II	Trastuzumab Deruxtecan	Trastuzumab Deruxtecan vs. Paclitaxel or Irinotecan	Third	187	0.59	0.01	51% vs. 14%	4.1 months

GEA: Gastroesophageal adenocarcinoma. HR: Hazard Ratio. OS: Overall survival. 5FU: 5-fluorouracile.

Anti-HER2 + imunoterapie

St. f. II, HER-2+, 37 pac., indukce trastuzumab + pembrolizumab, dále oxali/cispt+cape+trast+pembro a 3 týdny
100% DCR, 17% CR, 74% PR, 9% SD. Medián PFS 13 měsíců, medián OS 27 měsíců
Toxicita: neuropatie, SAE u 2 pacientů, ukončení pembro pro imunní AE u 4 pacientů



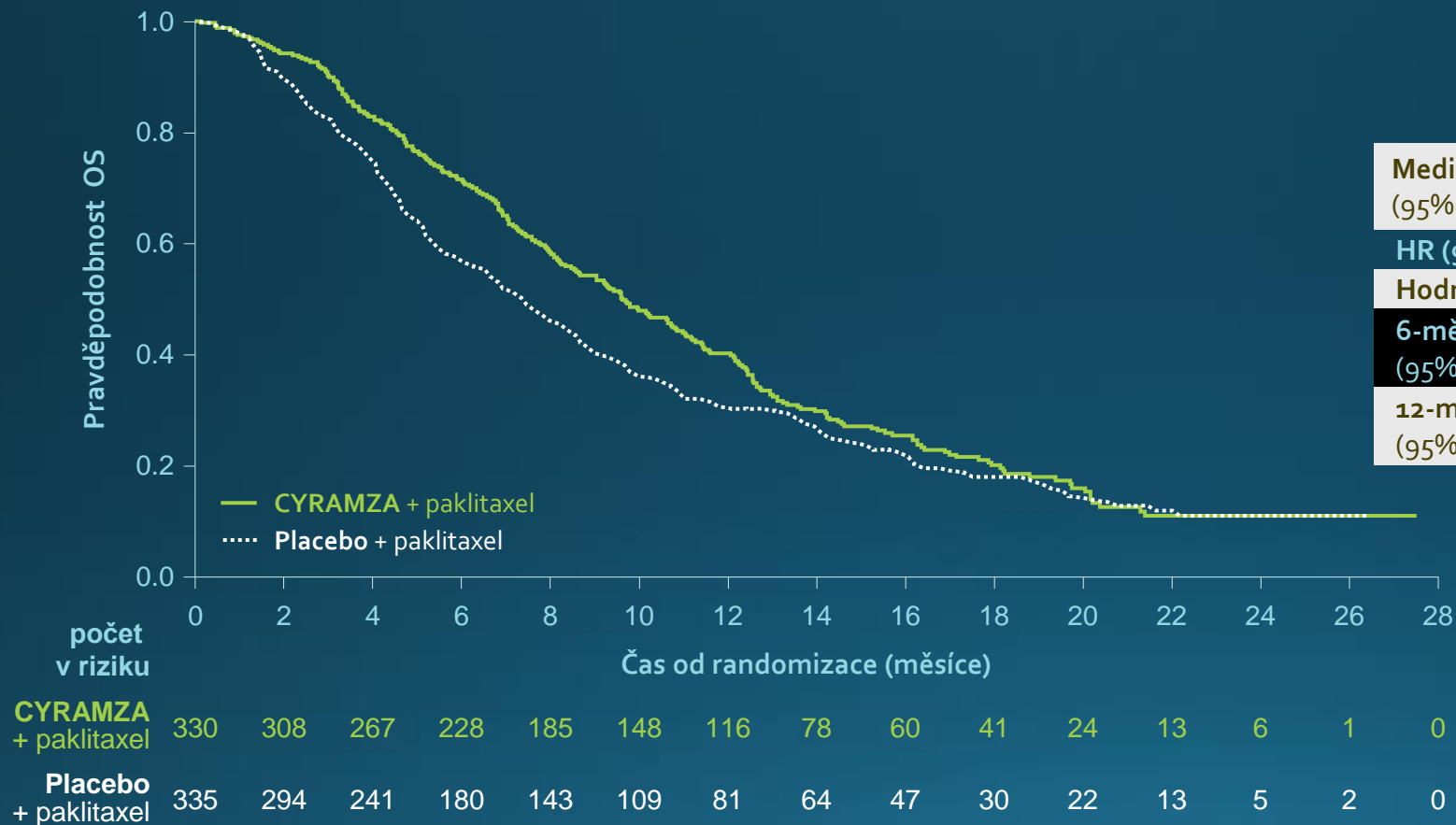
Terčová léčba v první linii antiangiogenní, anti-MET, anti-EGFR selhala

Table 3. Randomized trials targeting angiogenesis, EGFR and MET pathways in first line in GEA.

Trial	Chemotherapy	Experimental Drug	HR	Trial	Chemotherapy
AVAGAST [62]	Cisplatin+ capecitabine	Bevacizumab	0.87	0.10	+2.0 months
RAINFALL [63]	Cisplatin+5-FU/ capecitabine	Ramucirumab	0.96	0.68	0.5 month
EXPAND [51]	Cisplatin+ capecitabine	Cetuximab	1.00	0.95	-1.3 months
REAL-3 [52]	Oxaliplatin+ epi- + capecitabine	Paritumumab	1.37	0.013	-2.5 months
RILOMET-1 [55]	Cisplatin+ epi+capecitabine	Rilotumumab	-	-	Stopped in futility analysis
METGASTRIC [54]	FOLFOX6	Onartuzumab	1.06	0.83	-0.6 months

GEA: Gastroesophageal adenocarcinoma. HR: Hazard Ratio, OS: Overall Survival, EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor. 5FU: 5-Fluorouracile.

Antiangiogenní v 2. linii - RAINBOW: ramucirumab v kombinaci s paklitaxelem významně prodloužil OS ve srovnání s placebem a paklitaxelem¹⁾



Primární hodnocený parametr: Medián OS

	CYRAMZA + paklitaxel (n=330)	Placebo + paklitaxel (n=335)
Medián, měsíce (95% CI)*	9,6 (8,5-10,8)	7,4 (6,3-8,4)
HR (95% CI)	0,807 (0,678-0,962)	
Hodnota P	0,017	
6-měsíční OS (95%CI)	72% (66-76)	57% (51-62)
12-měsíční OS (95%CI)	40% (35-45)	30% (25-35)

*Intent-to-treat (ITT) analýza

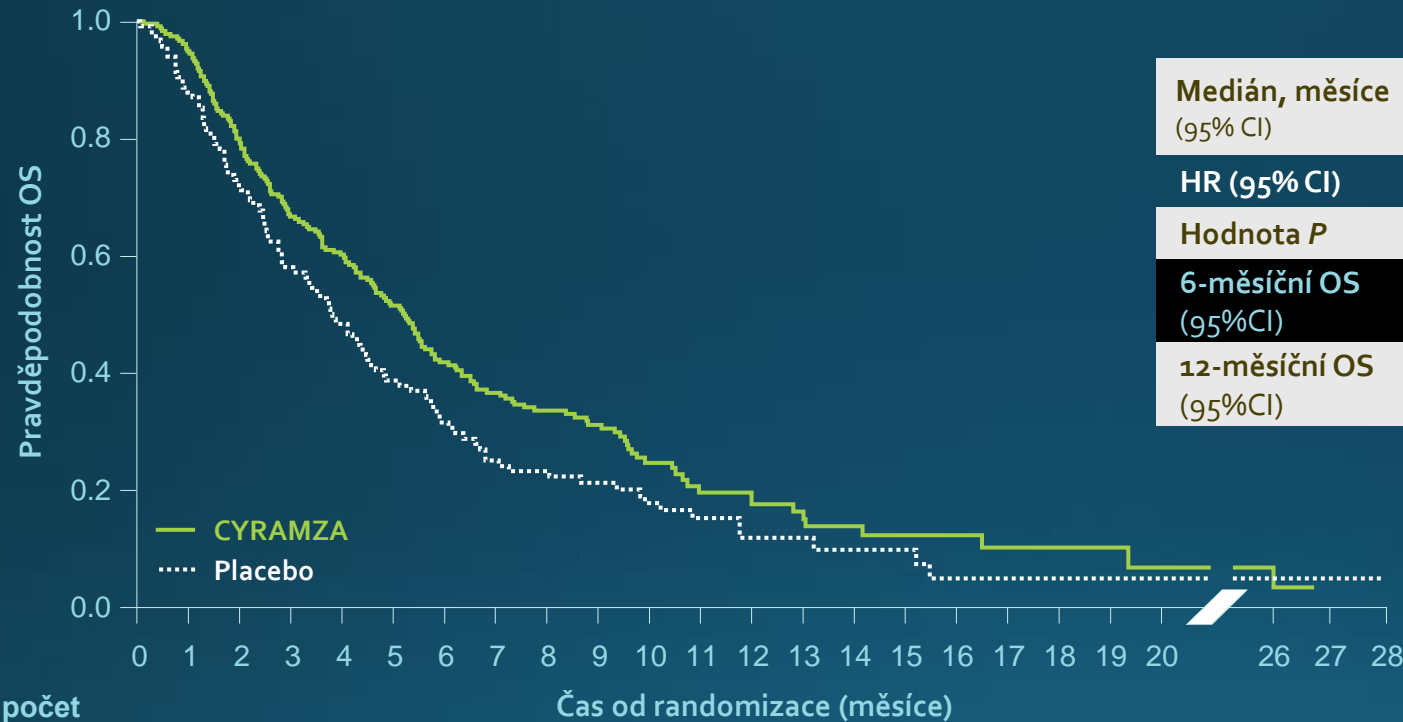
- Do okamžiku ukončení sběru dat pro analýzu OS zemřelo ve studii 516 (78%) z celkového počtu 665 zařazených pacientů

Antiangiogenní v 2. linii - REGARD: ramucirumab v monoterapii významně prodloužil OS¹⁾

Primární hodnocený parametr: Medián OS

	CYRAMZA (n=238)	Placebo (n=117)
Medián, měsíce (95% CI)	5,2 (4,4-5,7)	3,8 (2,8-4,7)
HR (95% CI)	0,776 (0,60-0,998)	
Hodnota P	0,047	
6-měsíční OS (95%CI)	41,8% (35,4 – 48,1)	31,6% (23,2 – 40,2)
12-měsíční OS (95%CI)	17,6% (11,8 – 24,3)	11,8% (6,0 – 19,7)

CI=confidence interval. HR=hazard ratio.



počet v riziku	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	26	27	28
CYRAMZA	238	154	92	49	17	7	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	117	66	34	20	7	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

- Do okamžiku ukončení sběru dat pro analýzu OS zemřelo ve studii 179 (75%) pacientů v rameni CYRAMZA monoterapie a 99 (85%) pacientů v placebovém rameni

Intenzivně je zkoumána možnost terčové léčby cílené na trasu FGFR

Compound	Type	Mechanisms of Action	Predictive Biomarkers	Clinical Phase of Development
Bemarituzumab	mAb	Inhibitor of FGF7, FGF10, and FGF22 ligand of the splice-variant FGFR2b		II, III
AZD4547	TKi	Potent and selective inhibitor of FGFR 1, 2, and 3		II
Infigratinib	TKi	Selective, ATP-competitive inhibitor of FGFR1, 2, and 3		I
E-7090	TKi	Oral and selective inhibitor of FGFR1, 2, and 3		I
LY2874455	TKi	Potent Pan FGFR inhibitor		I
Pemigatinib [81]	TKi	Potent inhibitor of FGFR1, 2, and 3	FGFR2 fusions	II
Rogaratinib [82]	TKi	Potent Pan FGFR inhibitor	FGFR1-3 mRNA expression	I
Futibatinib [83]	TKi	Potent and highly specific against wildtype FGFR1-4 as well as against some FGFR2 kinase domain mutations	FGFR2 fusions, FGFR1 mutations	I
Fisogatinib	TKi	Potent and selective inhibitor of FGFR4		I
H3B-6527	TKi	Selective and covalent inhibitor of FGFR4		I
Roblitinib	TKi	Potent and selective, reversible-covalent small-molecule inhibitor of FGFR4		I
Erdafitinib	TKi	Potent Pan FGFR inhibitor	FGFR3 mutations, FGFR2/3 fusions	II

Jiné terče: „Tight junction“ protein claudin

- Claudin – „tight junction“ protein ⁽¹⁾
 - Zvýšená exprese na buňkách GEA
 - Zolbetixumab vazbou na claudin inhibuje přežívání a proliferaci tu buněk
 - RR 9%, při expresi nad 70% je RR 14%
 - Kombinace s chemoterapií v 1. linii

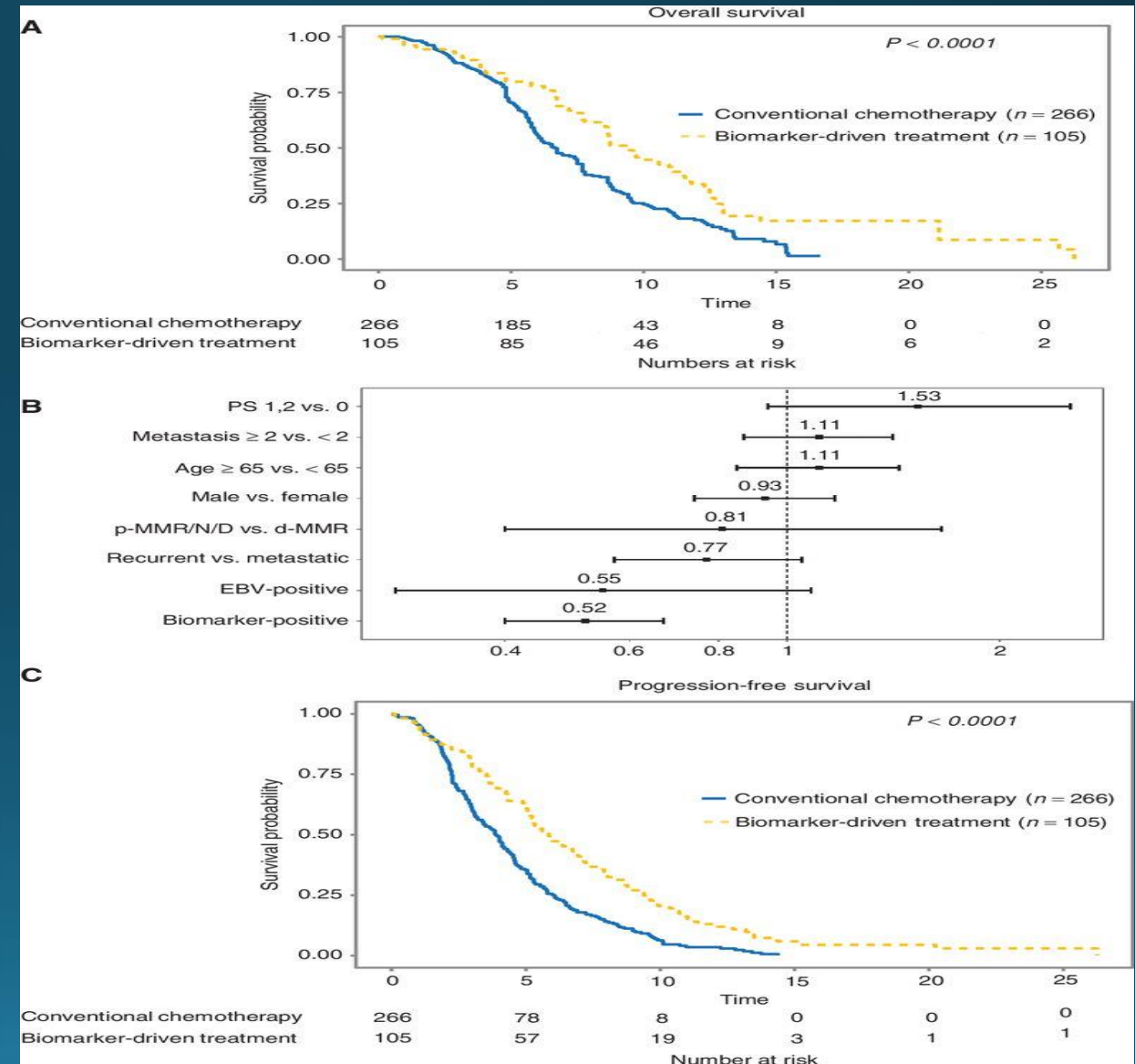
Cíleno na opravu poškození DNA: PARP inhibitory

- Selhání olaparib + paklitaxel v 2. linii v neselektované populaci (1)
- Prediktivní marker = citlivost na platinu
- Koncept „udržovací léčby“ u platina-senzitivních případů
- Studie fáze III: pamiparib vs placebo jako udržovací léčba po odpovědi na platinu v první linii (2)

1. Bang Y et al. Lancet Oncol 2017;18:1637-1651
2. Gambardella V et al. J Clin Med 2020;9:3040

Cílení podle genomické analýzy biomarkerů – Viktory Umbrella Trial

- 8 skupin biomarkerů → 10 studií f. II v 2. linii léčby
 - *RAS* aberration, *TP53* mutation, *PIK3CA* mutation/amplification, *MET* amplification, *MET* overexpression, *TSC2* deficient, *RICTOR* amplification
 - capivasertib (AKT inhibitor),
 - savolitinib (MET inhibitor),
 - selumetinib (MEK inhibitor),
 - adavosertib (WEE1 inhibitor),
 - vistusertib (TORC inhibitor) +/- chemoterapie
- 14,7% skrínovaných mGEA léčeno, lepší přežití i doba do progresu oproti standardu, nejlépe **savolitinib**, RR=50% u *MET*-amplifikace



Predikce možnosti terčové léčby podle molekulárních markerů databáze „The Cancer Genome Atlas (TCGA)“

- 102 „terčových“ přípravků schválených FDA + definice molekulárního „terče“ na základě amplifikace, zisku onkogenní funkce nebo kombinace mutací
- U 50% GCA je predikce účinnosti FDA schválené terčové léčby (kromě trastuzumabu, ramucirumabu a pembrolizumabu = 15%)
- Nejčastější (20%) predikce efektu u PI3K inhibitoru **copanlisibu**, dále regorafenib, sorafenib a neratinib mají častější predikci než trastuzumab (13%)
- Predikce rezistentních mutací např. pro cetuximab, panitumumab, osimertinib
- Potřeba ověření účinnosti těchto molekul klinickými studiemi

Závěr

- Standardem terčové léčby u metastatického karcinomu žaludku zůstává v první linii trastuzumab + chmt u HER2 IHC₃/FISH+ nádorů a ramucirumab±paklitaxel v další linii neselektované populace
- Výjimečná účinnost trastuzumab+chmt+pembrolizumab slibuje vznik nového standardu u HER2+ a je vodítkem pro testování terčové+imuno terapie u dalších molekulárních aberací
- Budoucností je tumor agnostický přístup s využitím molekulárních markerů sloužících jako terče pro známé nebo nově vyvíjené cílené přípravky