

**RAK NERKOWO-KOMÓRKOWY**

**UOGÓLNIONE STADIUM**

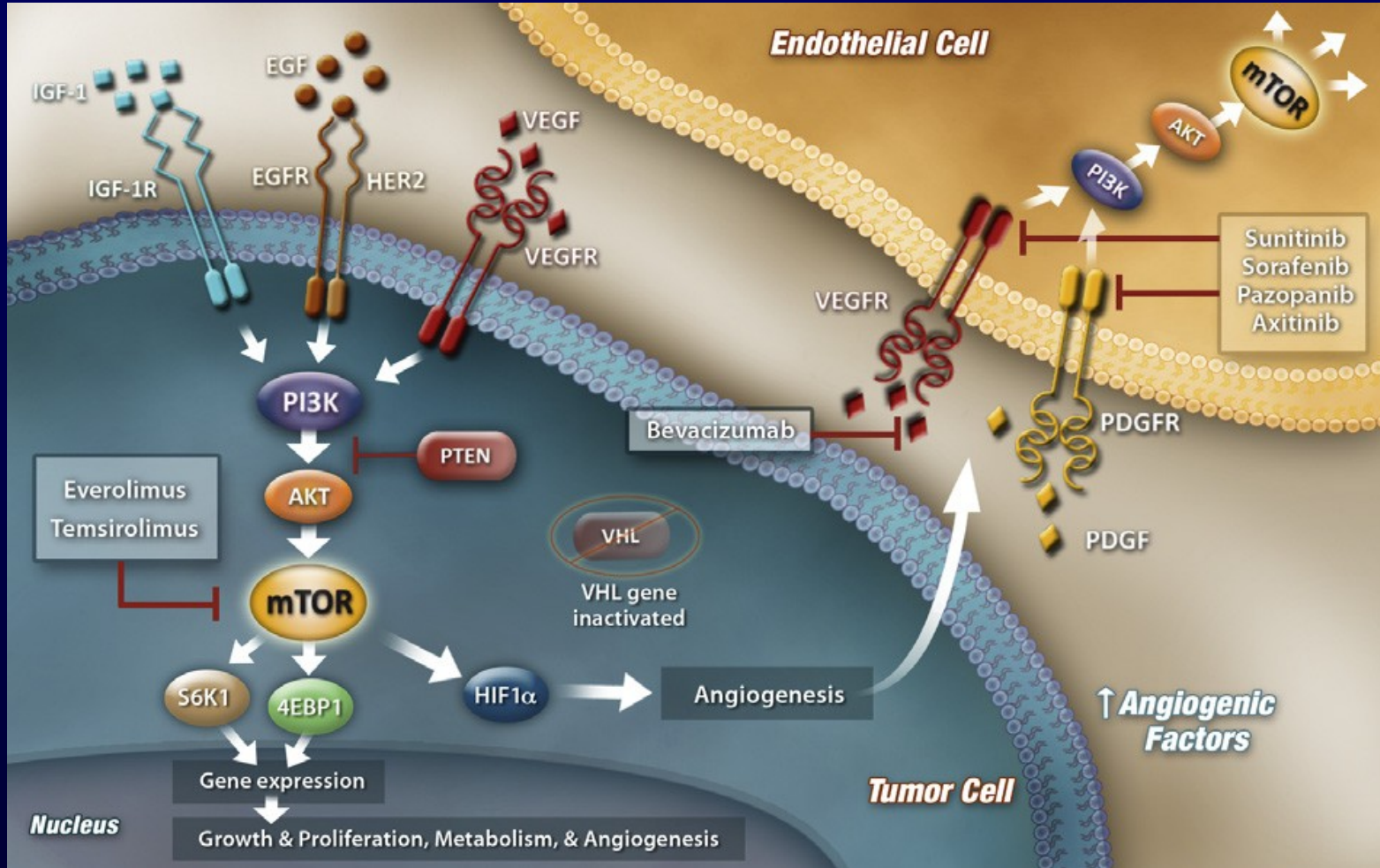
**PRZEWLEKŁA CHOROBA // DŁUGOŚĆ LECZENIA**

**Maciej Krzakowski**

**Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie**

**Warszawa**

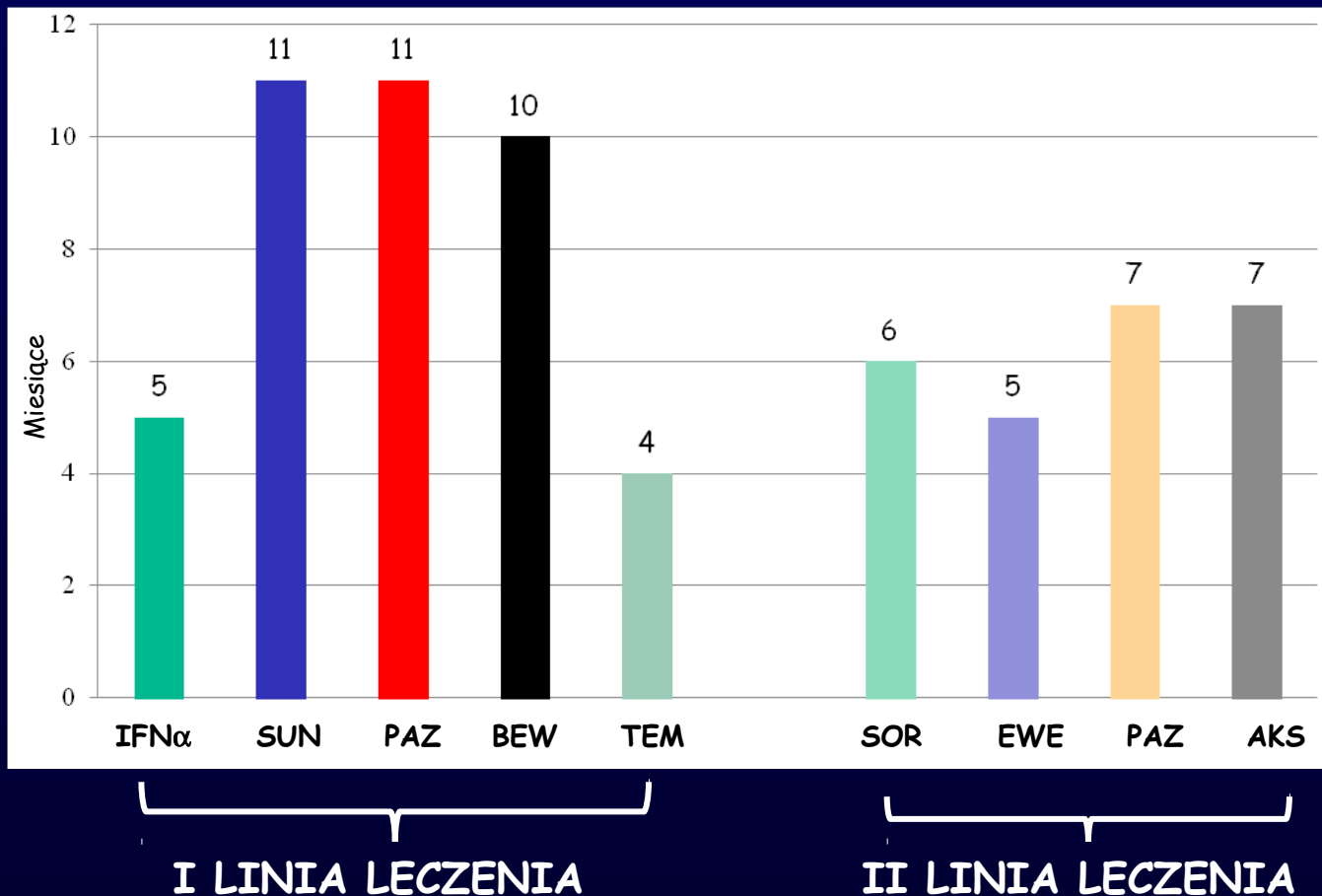
# SYGNAŁOWE SZLAKI // TERAPEUTYCZNE CELE



\* Oudard i wsp. Cancer Treat Rev 2012; xxx (2012) xxx-xxx

# UOGÓLNIONE STADIUM

## EWOLUCJA MOŻLIWOŚCI LECZENIA CZAS PRZEŻYCIA WOLNEGO OD PROGRESJI



# PIERWSZA LINIA LECZENIA

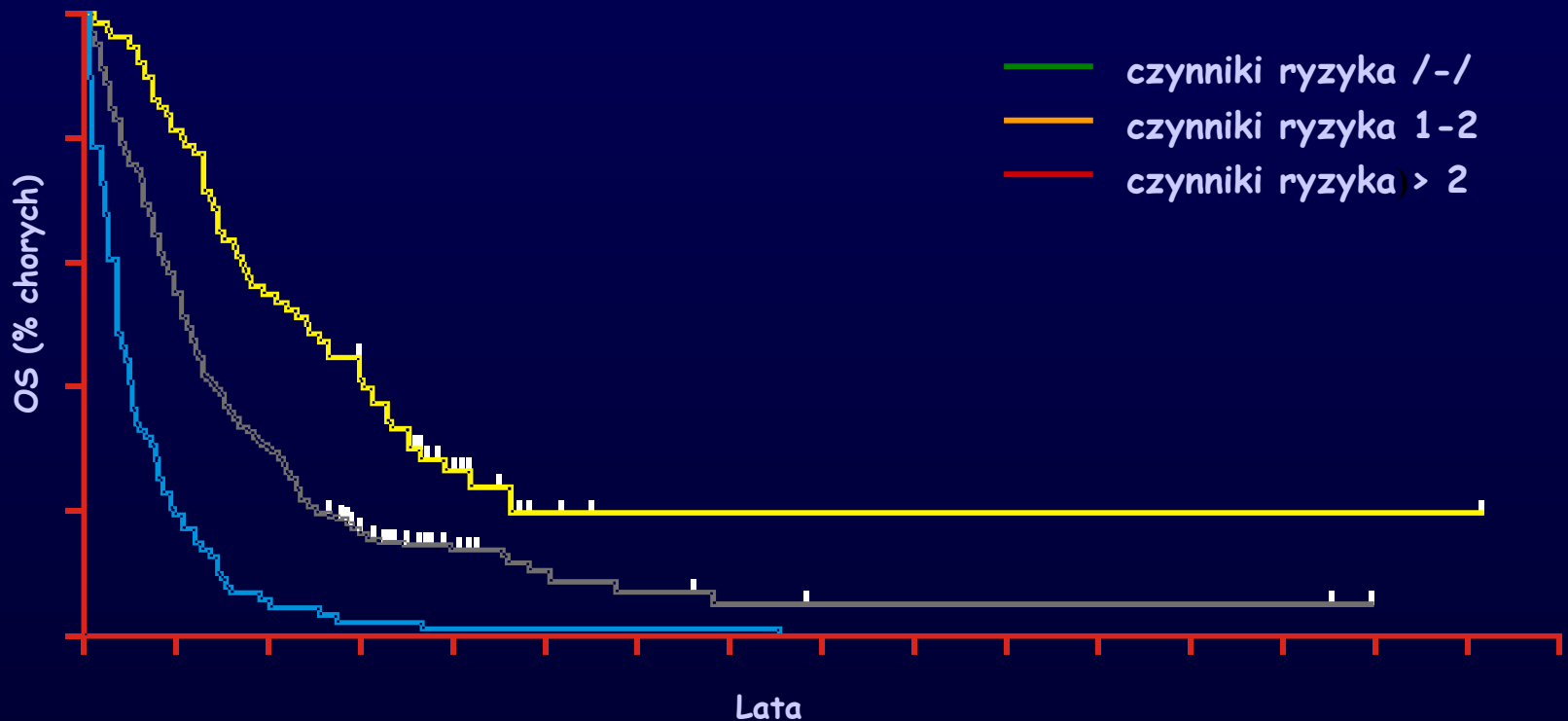
## NOWE LEKI

	Badanie	↑ PFS	↑ OS
Sunitynib	SUN vs IFN	6/12	4/12
Bewacyzumab + IFN	BEW + IFN vs IFN	3-5/12	?
Pazopanib	PAZ vs /-/	8/12	?
Temsirolimus	TEM vs IFN	2/12	4/12
Sorafenib	SOR vs IFN	/-/	/-/

# UOGÓLNIONE STADIUM

## INTERFERON $\alpha$ -2a

### CAŁKOWITE PRZEŻYCIE vs ROKOWNICZE KATEGORIE



# UOGÓLNIONE STADIUM

## DRUGA LINIA LECZENIA

Lek	Badanie	↑ PFS	↑ OS
Sorafenib	SOR vs /-/	3/12	/-/
Sunitynib	SUN vs /-/	3/12	/-/
Pazopanib	PAZ vs /-/	3/12	/-/
Ewerolimus	EWE vs /-/	2/12	/-/
Aksytynib	AKS vs	2/12	?

# UOGÓLNIONE STADIUM

PIERWSZA LINIA LECZENIA

LEKI UKIERUNKOWANE MOLEKULARNIE



WYDŁUŻENIE CZASU PRZEŻYCIA WOLNEGO OD PROGRESJI  
(OPÓŹNIENIE PROGRESJI CHOROBY)



6-12 MIESIĘCY

OPORNOŚĆ & PROGRESJA U WIĘKSZOŚCI CHORYCH

# UOGÓLNIONE STADIUM

## PIERWSZA LINIA LECZENIA

### LEKI ANTY-VEGF

#### MECHANIZMY OPORNOŚCI

- indukowanie proangiogennych czynników VEGF - niezależnych (np. aktywacja szlaku AKT)



powstawanie nowych naczyń nowotworu

- modyfikowanie ekspresji genów proliferacji i angiogenezy



powstawanie nabytej oporności na anti-VEGF



# UOGÓLNIONE STADIUM

OPORNOŚĆ NA LECZENIE ANTY-VEGF

DRUGA LINIA LECZENIA

MOŻLIWOŚCI POSTĘPOWANIA

- inny inhibitor tyrozynowej kinazy (anty-VEGF)
- inhibitor serynowo-treoninowy (anty-mTOR)
- inhibitor VEGF i mTOR oraz innych szlaków

# UOGÓLNIONE STADIUM

## SEKWENCYJNE LECZENIE ANTY-VEGF

Badanie	Sekwencja	Chorzy	PFS II linia	OS
Zimmermann	SOR → SUN	22	5/12	/-/
Eichelberg	SOR → SUN	30	10/12	/-/
Porta	SUN → SOR/SOR → SUN	99/90	4/12 vs 8/12	/-/
Choveiri	SUN → SOR/SOR → SUN	38	3/12 vs 6/12	10/12 vs 23/12
Dudek	SUN → SOR/SOR → SUN	20/29	9/12 vs 18/12	35/12 vs 59/12
Sablin	SUN → SOR/SOR → SUN	22/68	4/12 vs 6/12	10/12 vs /-/
Procopio	SUN → SOR/SOR → SUN	13/96	4/12 vs 8/12	/-/

# UOGÓLNIONE STADIUM

SEKWENCYJNE LECZENIE ANTY-VEGF

BADANIE AXIS

723 CHORYCH - JASNOKOMÓRKOWY RNK

PROGRESJA PO SUN / BEW+IFN / TEM / IMMUNOTERAPII



AKSYTYNIB 10 mg

(361)



SORAFENIB 800 mg

(362)

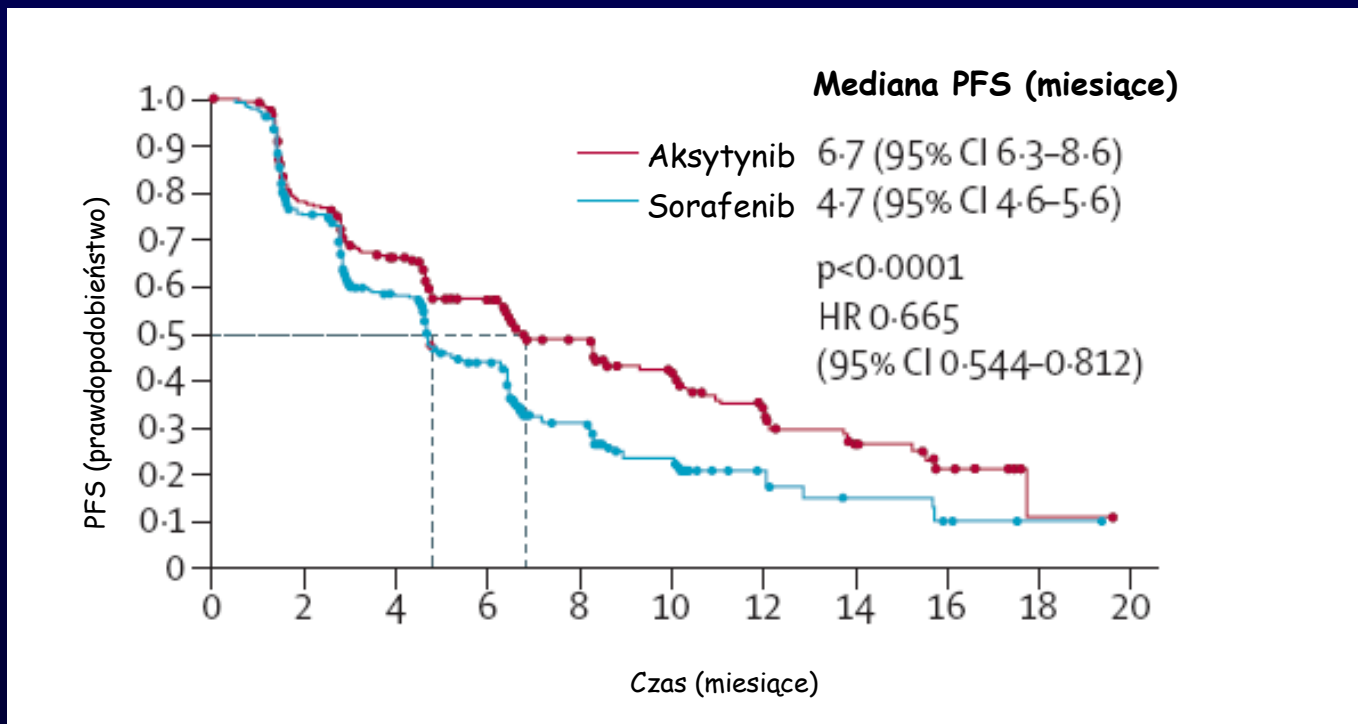
**GŁÓWNY CEL - CZAS PRZEŻYCIA WOLNEGO OD PROGRESJI**

# UOGÓLNIONE STADIUM

## SEKWENCYJNE LECZENIE ANTY-VEGF

### BADANIE AXIS

### OGÓŁEM

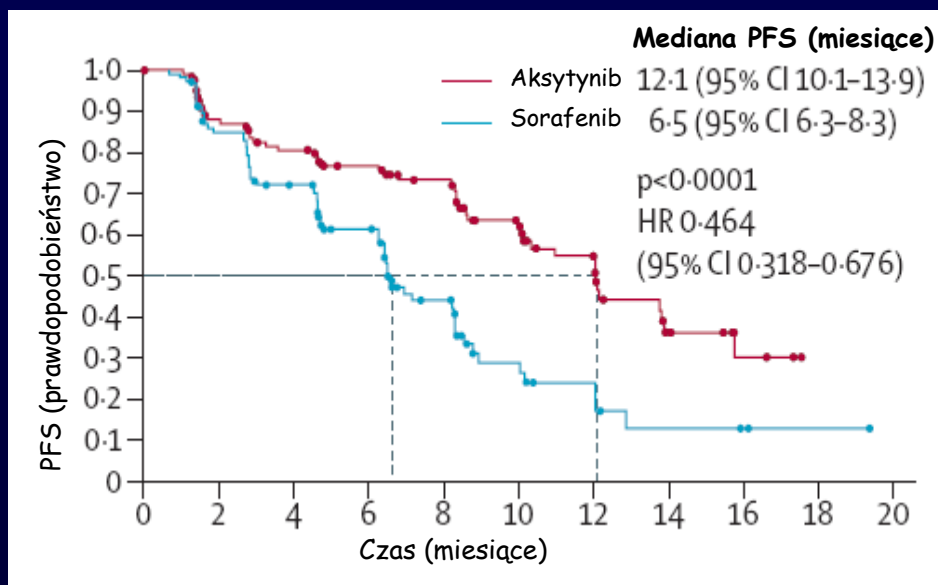


# UOGÓLNIONE STADIUM

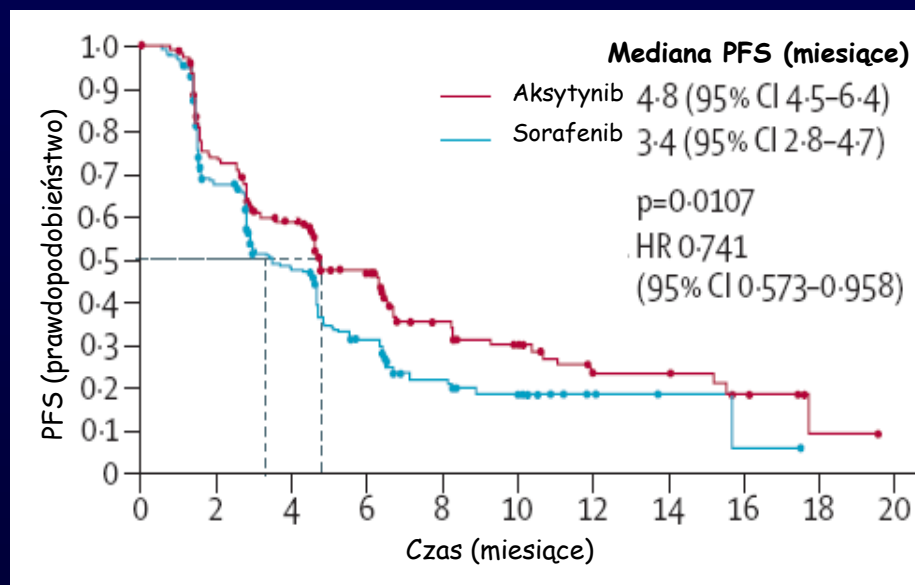
## SEKWENCYJNE LECZENIE ANTY-VEGF

### BADANIE AXIS

#### Poprzednio cytokiny



#### Poprzednio sunitynib



# UOGÓLNIONE STADIUM

## SEKWENCYJNE LECZENIE ANTY-VEGF

### BADANIE AXIS

- większa skuteczność po immunoterapii

PFS

IFN → AKS 12/12      IFN → SOR 7/12       $p < 0,0001$

SUN → AKS 5/12      SUN → SOR 3/12       $p = 0,011$



krzyżowa oporność (SUN → AKS / SUN → SOR)

- podobna tolerancja aksytynibu i sorafenibu  
nadciśnienie / hypotyreoza - aksytynib (nieznamiennie)  
objawy skórne - sorafenib (nieznamiennie)

# UOGÓLNIONE STADIUM

## SEKWENCYJNE LECZENIE ANTY-mTOR

INNY MECHANIZM DZIAŁANIA / ODMIENNY PROFIL TOKSYCZNOŚCI

### BADANIE RECORD 1

410 CHORYCH - JASNOKOMÓRKOWY RNK

PROGRESJA PO SUN / SOR / SUN & SOR



EWEROLIMUS 10 mg

(272)



PLACEBO

(138)

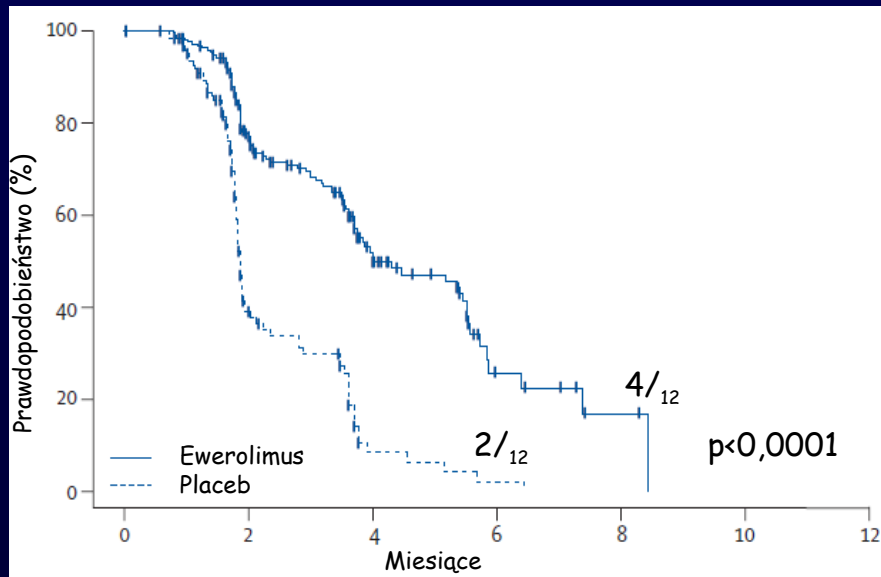
**GŁÓWNY CEL - CZAS PRZEŻYCIA WOLNEGO OD PROGRESJI**

# UOGÓLNIONE STADIUM

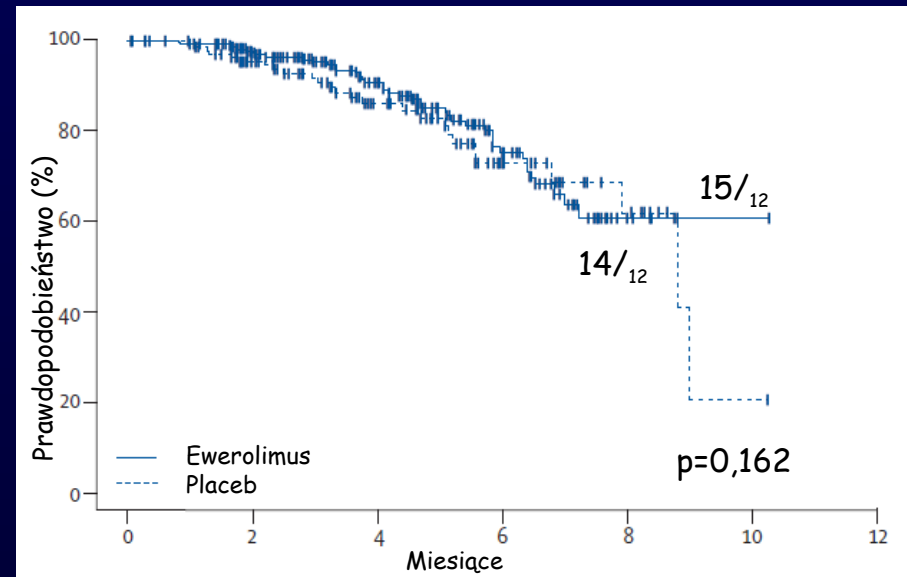
## SEKWENCYJNE LECZENIE ANTY-mTOR

### BADANIE RECORD 1

#### Czas przeżycia wolnego od progresji



#### Czas przeżycia całkowitego





# UOGÓLNIONE STADIUM

## SEKWENCYJNE LECZENIE ANTY-mTOR

### BADANIE RECORD 1

- porównywalna skuteczność po 1 lub 2 lekach anty-VEGF

PFS

SUN / SOR → EWE 5/12

SUN + SOR → EWE 4/12

- niepożądane działania znamienne częściej
  - zakażenie
  - zapalenie błon śluzowych jamy ustnej
  - hypercholesterolemia
  - hyperglikemia
  - limfopenia
  - hypofosfatemia
  - zapalenie płuc

# UOGÓLNIONE STADIUM

## DRUGA LINIA LECZENIA

### SEKWENCYJNE LECZENIE ANTY-mTOR

- pośrednie porównanie

EWE vs SOR



↑ PFS ± 2/12

- bezpośrednie porównanie

AKS vs SOR



↑ PFS ± 2/12

DECYZJA



profil toksyczności

wobec

ogólny stan

występujące choroby

# UOGÓLNIONE STADIUM

## OPORNOŚĆ NA LEK ANTY-VEGF W PIERWSZEJ LINII DRUGA LINIA LECZENIA RETROSPEKTYWNA ANALIZA

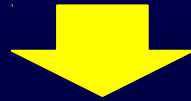
	Lek anty-VEGF	Lek anty-mTOR
<b>Albiges 2011</b>		
PFS	2/12	1/12
OS	7/12	5/12
<b>Heng 2011</b>		
PFS	3/12	2/12
OS	8/12	5/12

**NIEZNAMIENNE RÓŻNICE**

# UOGÓLNIONE STADIUM

TRZECIA LINIA LECZENIA

DOSTĘPNE WYNIKI RETROSPEKTYWNYCH BADAŃ



**BRAK REJESTRACYJNYCH WSKAZAŃ**

# UOGÓLNIONE STADIUM

## TRZECIA LINIA LECZENIA

### POTENCJALNE MOŻLIWOŚCI LECZENIA

INHIBITOR VEGF  $\xrightarrow{PD}$  INHIBITOR m-TOR  $\xrightarrow{PD}$  INHIBITOR VEGF

	Chorzy	PFS	OS
Di Lorenzo	34	4/12	7/12
Blesius	105	8/12	/-/
Grünwald	40	6/12	/-/
Porta	40	4/12	/-/

PFS i OS  
od wdrożenia  
II<sup>o</sup> anty-VEGF

WIĘKSZE PRAWDOPODOBIENIĘSTWO KORZYŚCI



CHORZY Z ODPOWIEDZIĄ NA ANTY-VEGF W I LINII

# UOGÓLNIONE STADIUM

TRZECIA LINIA LECZENIA

WSTĘPNE WYNIKI PROSPEKTYWNYCH BADAŃ

POTENCJALNE MOŻLIWOŚCI

INHIBITOR VEGF  $\xrightarrow{PD}$  INHIBITOR m-TOR  $\xrightarrow{PD}$  INHIBITOR WIELU SZLAKÓW

# UOGÓLNIONE STADIUM

TRZECIA LINIA LECZENIA

WSTĘPNE WYNIKI PROSPEKTYWNYCH BADAŃ

DOVITINIB

INHIBITOR FGFR 1-3 / PDGFR / VEGFR 1-3 / CKiT

BADANIE II FAZY

31 chorych - oporność na anty-VEGF, anty-mTOR, IFN



CB - 81% // PFS - 5/12 // OS - 12/12

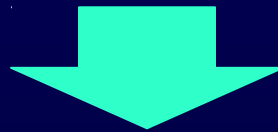


BADANIE III FAZY (GALO TRIAL)

# UOGÓLNIONE STADIUM

OBECNE MOŻLIWOŚCI LECZENIA

BADANIA Z SEKWENCJĄ I → II → III LINII



MEDIANA CZASU PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO

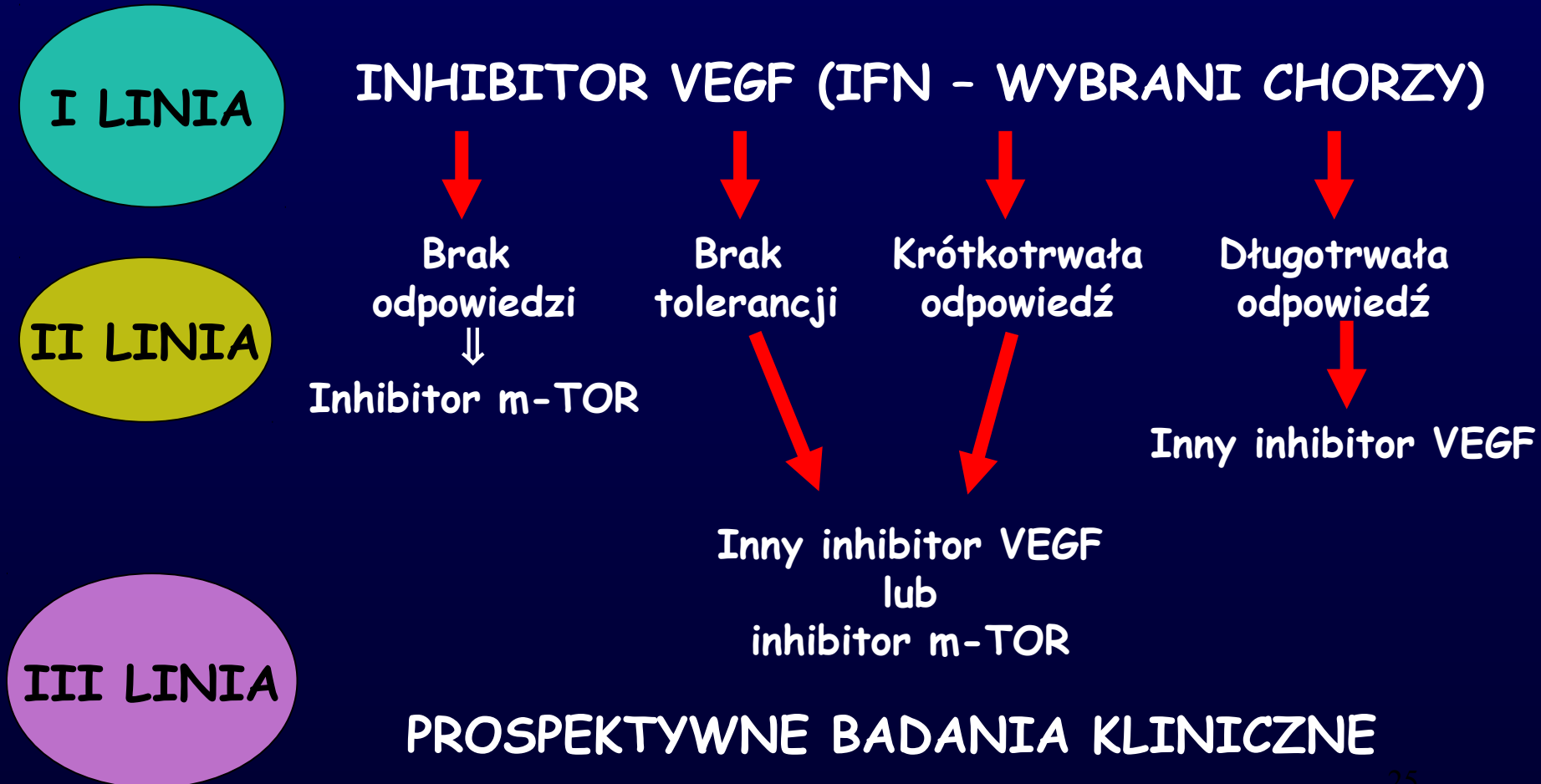
22 → 29 MIESIĘCY

(BADANIA RETROSPEKTYWNE)



# UOGÓLNIONE STADIUM

## STRATEGIA SEKWENCYJNEGO LECZENIA



# UOGÓLNIONE STADIUM

- czy choroba jest przewlekła

TAK

- CZĘŚĆ CHORYCH

- czy leczenie jest długotrwałe

TAK

- CZĘŚĆ CHORYCH

## MOŻLIWOŚĆ SEKWENCJI KILKU METOD LECZENIA

- stan sprawności - dobry
- niepożądane działania - nieobecne
- współwystępujące choroby - nieobecne / kontrolowane
- kategoria odpowiedzi / korzyści w poprzedniej linii leczenia - tak !!!