

Таргетни и блокажни стратегии при авансирал кожен меланом и кожни тумори

Красимир Киров

Клиника по Онкодерматология

СБАЛО, София



Участие в проучвания и консултации:

Roche

GSK / Novartis

BMS

MSD

Малигненият меланом (ММ) до 2010 г.

- приоритет на онкодерматологията

“orphan cancer”

(a rare cancer, little attention and little funding for research)



“Orphans”
Thomas Kennington

“Единственият шанс за излекуване е ранното отстраняване на черния тумора”

Samuel Cooper – 1844

- Ниска заболеваемост и лоша прогноза
- Резистентност на лъче- и химиотерапия – комплексната терапия е “клише”
- Ранната диагноза и оперативното лечение единствената възможност за “излекуване” – концепция на 170 години

Борбата с рака – държавна политика

1971 г. Декрет за борбата с рака

2015 г. Персонализирана (прецизна) медицина



President Richard Nixon:

National Cancer Act of 1971

“...the effort to find a cure for cancer by increased research to improve the **understanding of cancer biology** and the development of more effective cancer treatment”



President Barack Obama (20.1.2015):

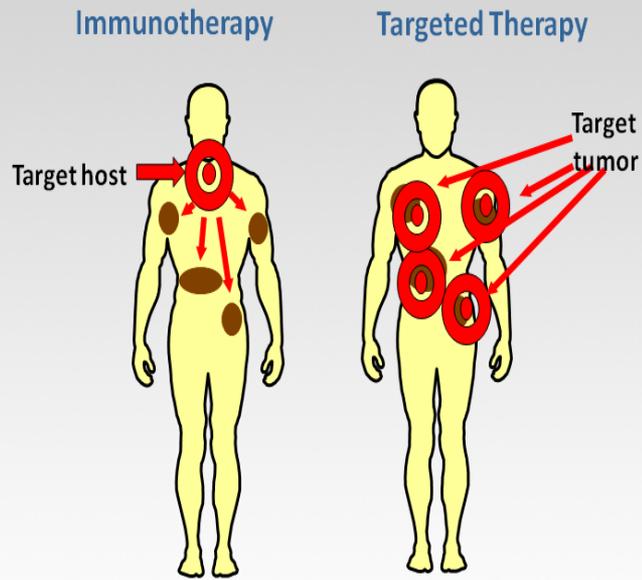
“The Precision Medicine Initiative,

relies on genomics to deliver the right treatment at the right time - this kind of *personalized medicine* could lead to cures for cancer”.

Комплексно лечение при ММ в IIIc/IV ст. след 2010 г.

- необходимост от мултидисциплинарен тим и
Центрове за лечение на кожните тумори (Skin Cancer Center)

Metastatic Melanoma Treatment Paradigms



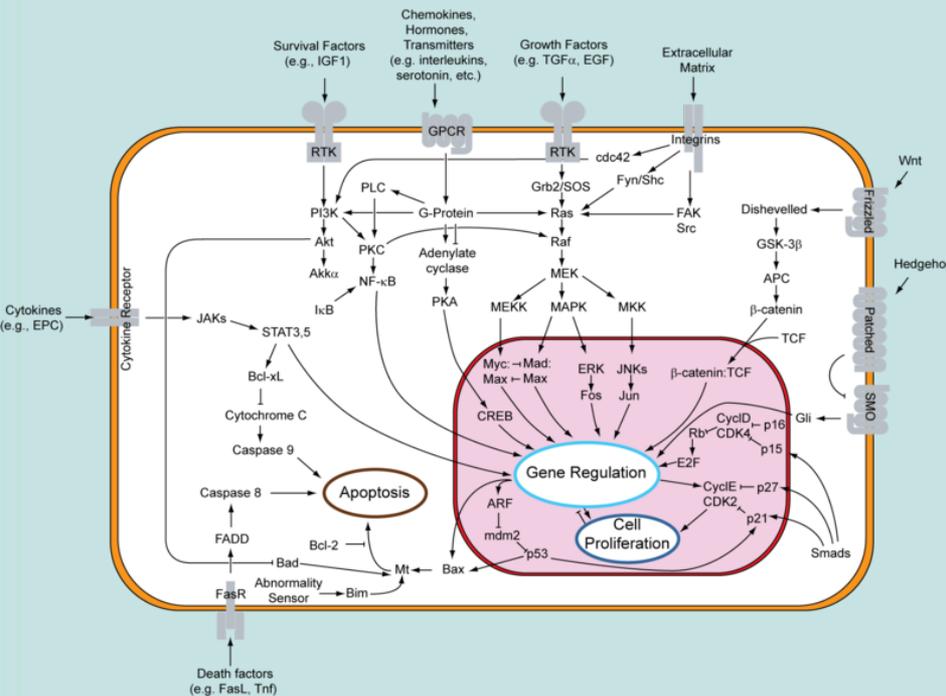
- Приоритет на таргетната и имунотерапия
- Разширени индикации за метастазектомия
- Нови задачи пред лечението (ESMO 2015):
 - разширени индикации за SRS (IGRT, IMRT, VMAT, SBRT, SRT)
 - радиоимунотерапия
 - радиосенсибилизация (+ТТ)
- Класическа ХТ – терминална палиация или проучвания

Таргетна терапия

От “orphan cancer” ММ се превърна в “poster child” на таргетната терапия (ASCO 2015)

Водещи (driver) мутации в сигналните пътища при ММ

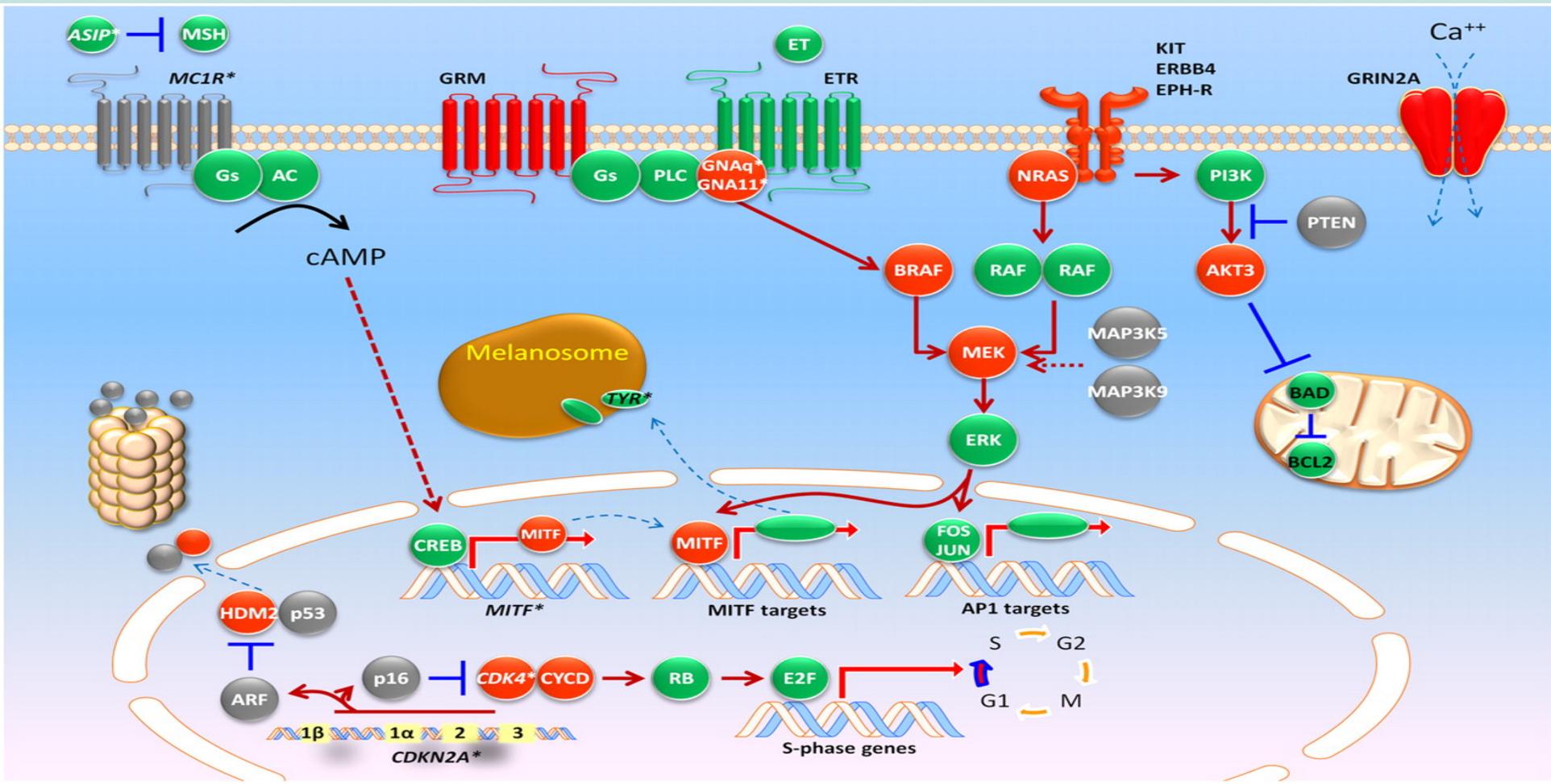
MAPK / PI3K / CDKN2A
(Proliferation / Apoptosis / Senescence):



- **UV-зав ММ**
BRAF-mt 50% NRAS-mt 20%,
MEK-mt 10%
- **Увеален ММ**
GNAQ/GNA11 32%-50%
- **Акрален и мукозен ММ**
cKIT-mt 30% - 39% PTEN-alt 25%

- **Фамилен ММ**
CDKN2A-mt 38%

MM – нехомогенна група меланоцитни тумори с индивидуални клинични и молекулярни характеристики





Централна роля на MEK и MEK-инхибиторите при меланоцитните тумори

- **Selumetinib** (AZ) - GNAQ/GNA11-mut (orphan drug 2015г. при увеален MM) Selumetinib in Uveal Melanoma Investigator Trial (SUMIT): **ORR - 14%**, мPFS - 3.7 м, мOS - 11.8 м. (1 г. OS 50%)
- **Binimetinib** (ARRAY) - NRAS-mt (Q61) - “NRAS mElanoma and MEK inhibitOr” (NEMO) trial: ORR – **14.5%**, мPFS – 3.6 м. и мOS – 12.2 м (1 г. OS 50%) – 2016 г.
MEK-i + CDK4-i (LEE011) ORR - **33%** “Гръбнак” на таргетната терапия при NRAS-mt
- **Trametinib & Cobimetinib** - BRAF-mt
METRIC (*trametinib* – I линия) : ORR – **24%**, мPFS – 4.8 м., 6 м. OS – 81%
II линия – минимален ORR
- BRAF-i + MEK-i:
- COMBI-d Ф3 (*dabrafenib* + *trametinib*) ORR - **69%**, мOS – 25.1 м., 1 г. OS 74%
- BRIM 7 Ф1в (*vemurafenib* + *cobimetinib*) ORR – **87.3%**, мOS – 28.5 м., 1 г. OS 83%
- COLUMBUS Ф3 (*encorafenib* + *binimetinib*) ORR – **77.8%**

“Гръбнак” на таргетната терапия при BRAF-mt



BRAF V600 – инхибитори

За първи път значимо повишаване на туморния отговор при ММ!

Vemurafenib

(BRIM 3)

Vemurafenib vs DTIC

ORR – 57% vs 8.6%

mPFS – 6.9 vs 1.6 м.

(5.3 м. +)

mOS – 13.6 vs 9.7 м.

(3.9 м. +)

Dabrafenib

(BREAK 3)

Dabrafenib vs DTIC

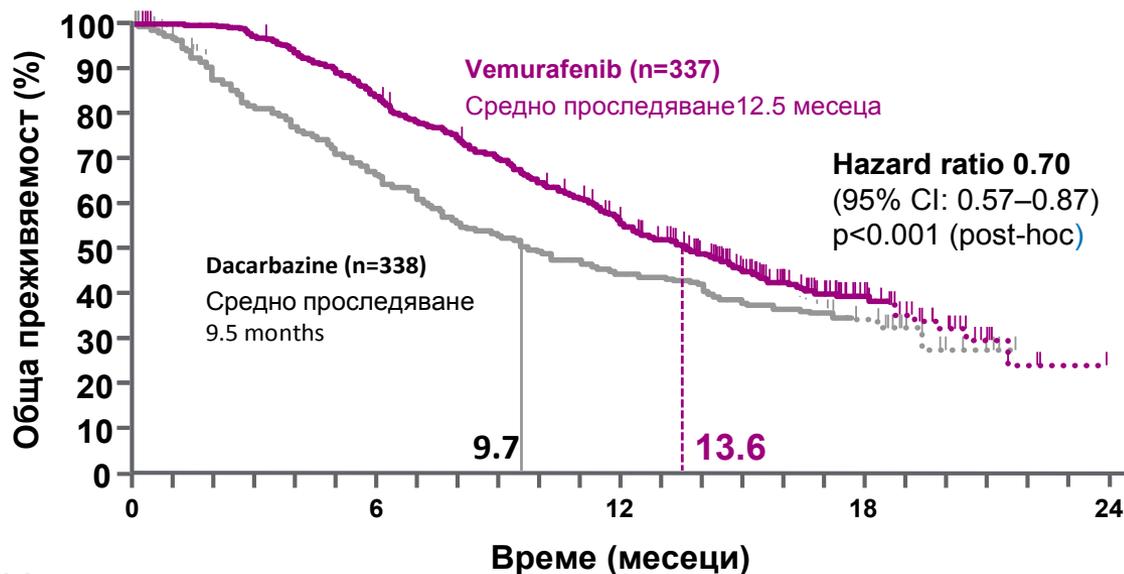
ORR – 50% vs 7%

mPFS – 6.9 vs 2.7 м.

OS на I-та г. 70% vs 63%

“Опашката” на графиката на преживяемостта при терапия с BRAF-и и DTIC се затваря (3-та г. 31% vs 28%)

Study Brim 3: Overall survival



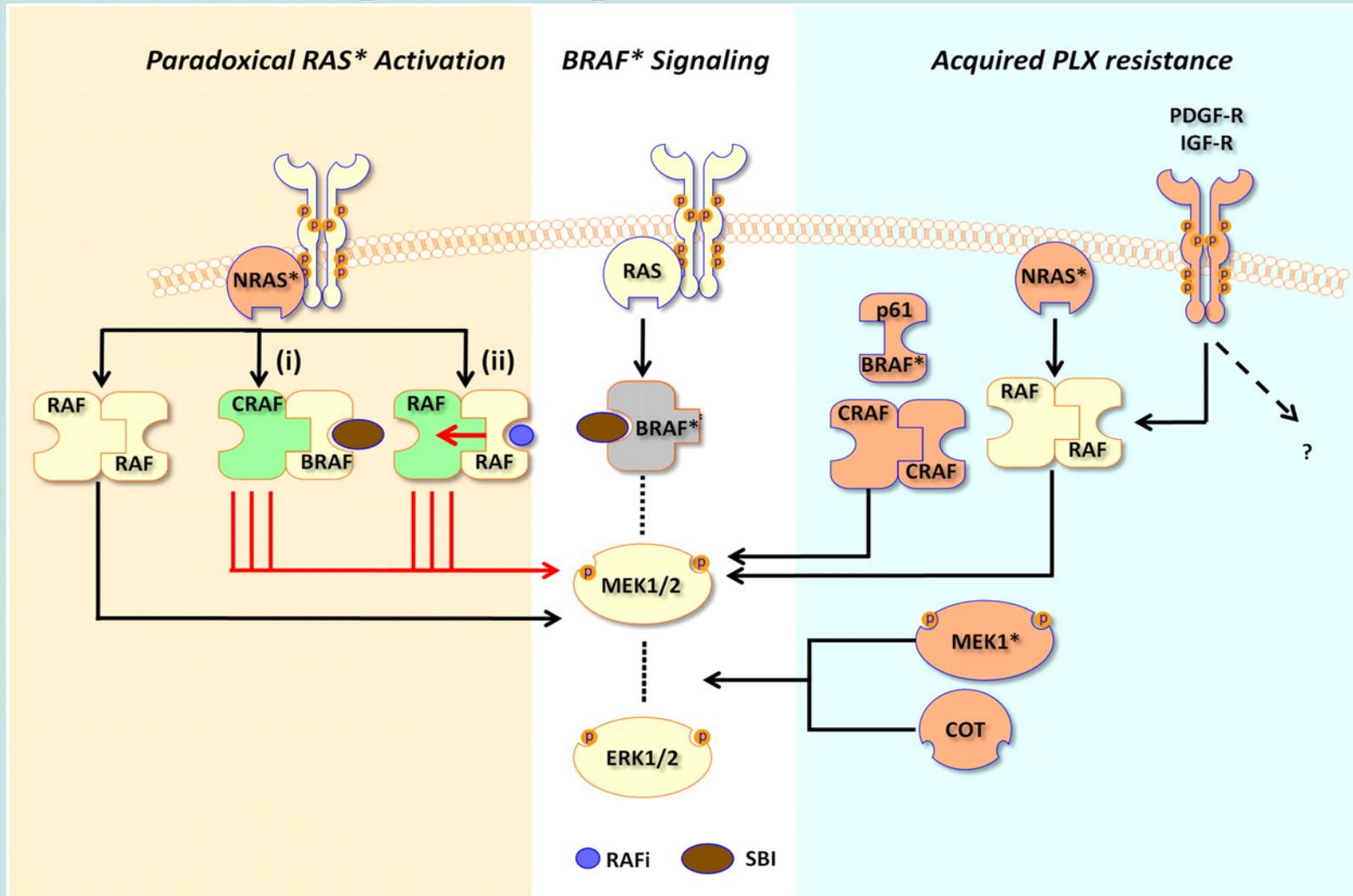
No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Dacarbazine	338	244	173	111	79	50	24	4	0
Vemurafenib	337	326	280	231	178	109	44	7	1

Резистентност към терапията с BRAF-i:

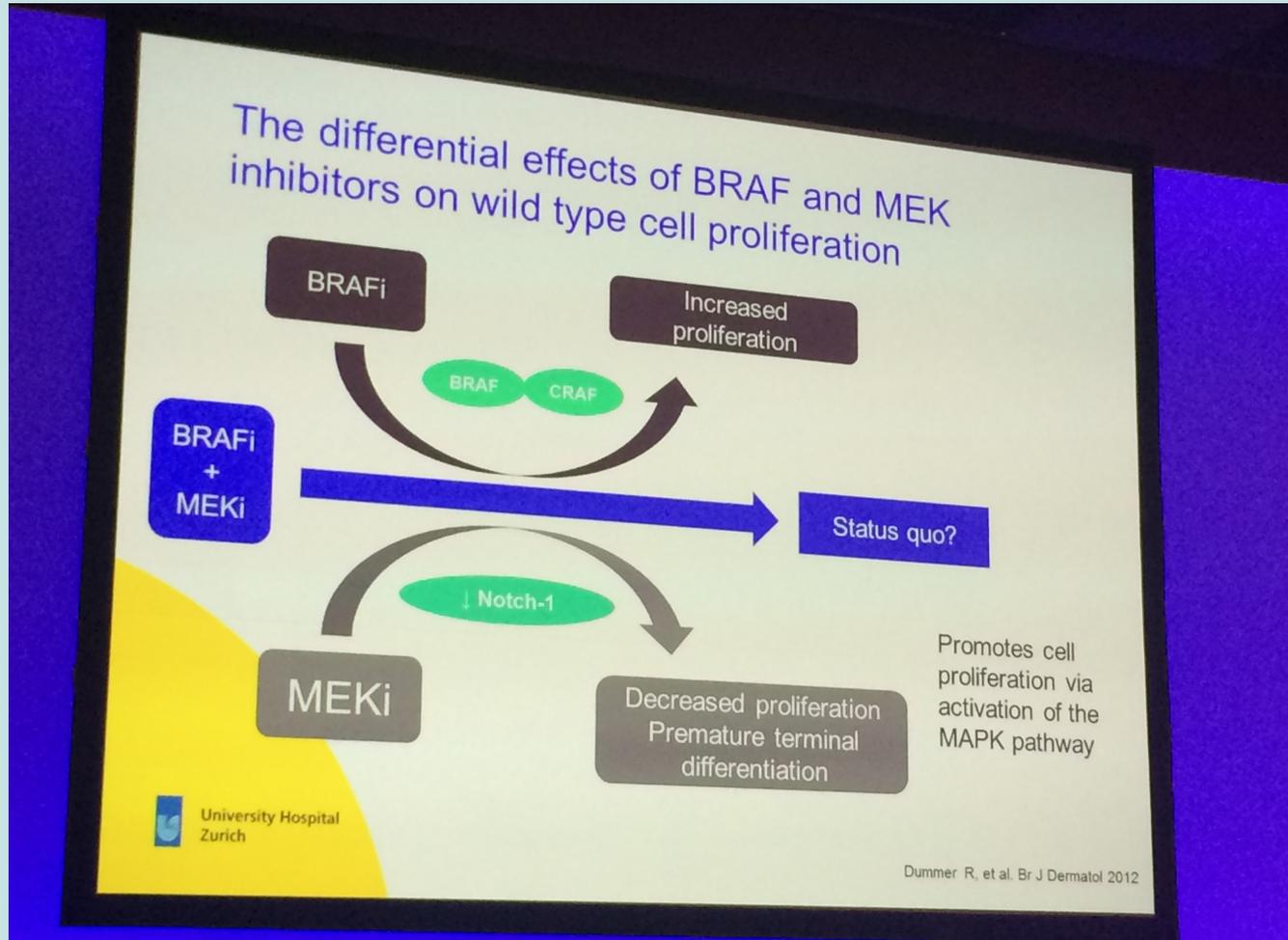
Първична (intrinsic) резистентност - 10%

(p16 loss - cyclin D amplification, CDK4 activation / PTEN loss - BCL2 overexpression)

Придобита резистентност - 90%



MEK-i блокират парадоксната активация на NRAS в клетки без мутации





Комбинация на BRAF-и и MEK-и (ASCO 2015)

*Dabrafenib + trametinib
(COMBI-d)*

*Dabrafenib+Trametinib
vs Dabrafenib*

ORR 69% vs 53% (15%+)

mPFS – 11 vs 8.8 м. **(2.2 м. +)**

mOS – 25.1 vs 18.7м. **(6.4 м. +)**

OS HR = 0.63

6-м. OS 93% vs 85%
(HR 0.71, p= 0.011)

1 г. OS 74% vs 68%

2 г. OS 51% vs 42%

*Vemurafenib + cobimetinib
(coBRIM)*

*Vemurafenib+Cobimetinib
vs Vemurafenib*

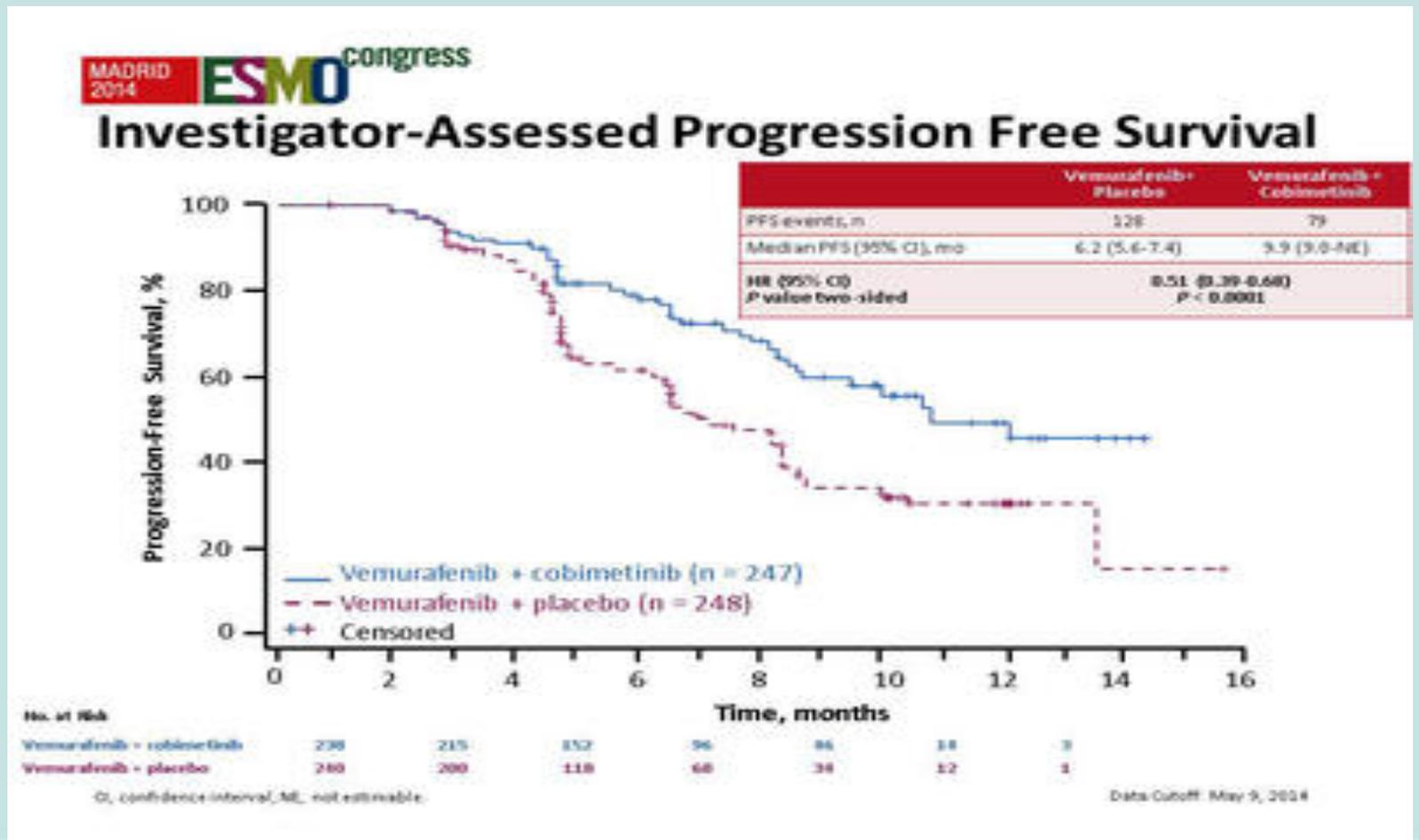
ORR 70% vs 51% (19%+)

mPFS – 12.3 vs 7.2 м.

OS HR = 0.65

9-м. OS 81.1% vs 72.5%
(HR 0.65, p= 0.046).

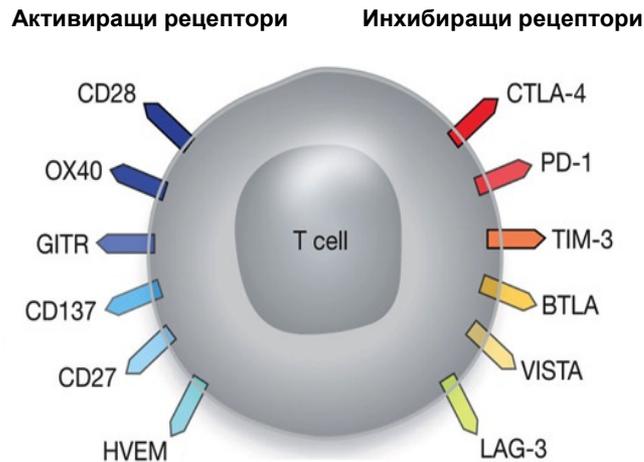
“Опашката” на графиката на PFS при терапия с BRAF-i + MEK-i vs BRAF-i остава отворена



Имуноterapia при малигнения меланом

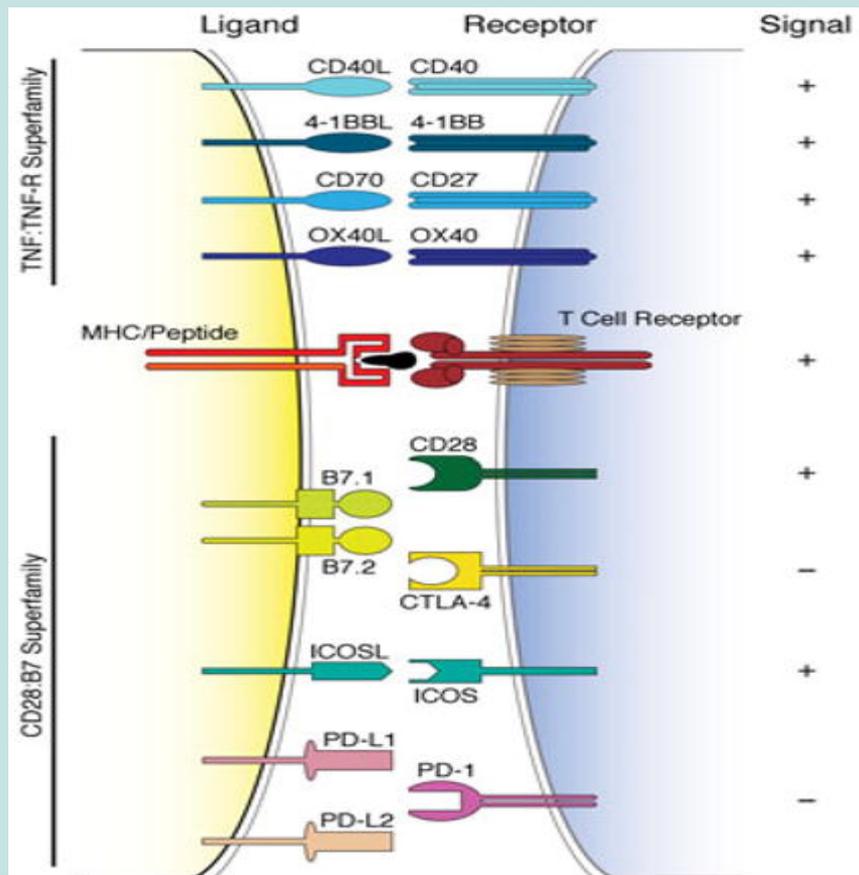
“Имуноterapiaта ще бъде основното лечение при 60% от туморите през следващите 10 години”

Andrew Baum (ASCO 2014)



Иновативна имуноterapia:
Интервенция във физиологичните сигнални пътища в Т-лимфоцита при неговото сенсibiliзиране от АПК (**priming**), осигуряващи биологичен баланс – активиране на Т-лимфоцита при минимален риск от аутоимунни заболявания

Блокажни (check-point) инхибитори “Блокада на блокаторите”



- 2011 г. анти CTLA 4 – антитяло *ipilimumab*
- 2014 – 15 г. анти PD1-антитяло *nivolumab* и *rembrolizumab*



Регистрационни проучвания на *ipilimumab* Фаза 3

Study 024 (BMS): Ipilimumab vs. DTIC (ХТ)

BMS: Ipilimumab vs. gp100 vs. Ipilimumab + gp100
(пептидна ваксина)

ORR - 12% за Ipi и DTIC (gp100)

MTR (медианно време до отговора) ≥ 3 м.

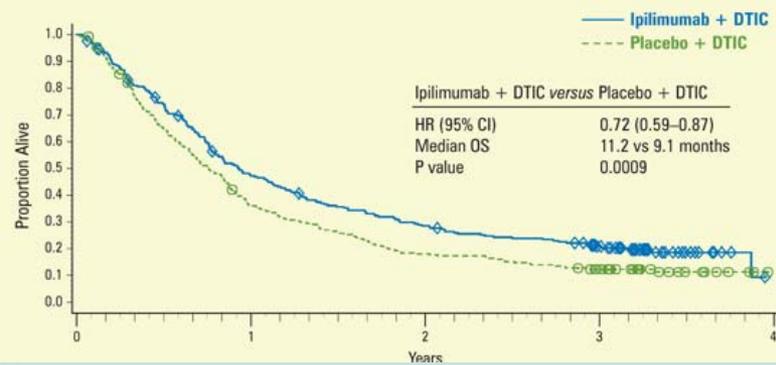
DRR - продължителен туморен отговор при Ipi

mPFS - 2.9 м vs 1.7 м DTIC (gp100) (1 м. +)

mOS – 11.2 м vs 9.1 м (2 м. +)

**Нисък, но продължителен отговор,
малко увеличение на mPFS,
малко увеличение на mOS**

Study 024: Overall Survival



Ipilimumab е първата терапия, удължаваща преживяемостта при ММ!

Study 024 (BMS):
Ipilimumab vs. DTIC

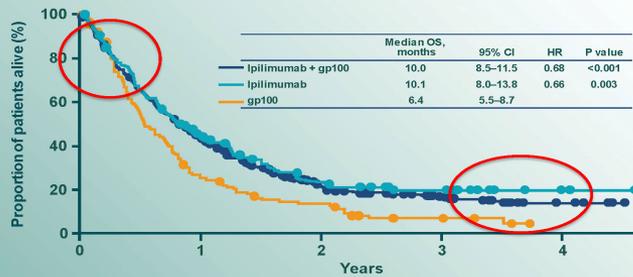
След 3-та година преживяемостта се задържа на 20%

Фаза “plateau” на кривата

Ipilimumab vs. gp100 vs. Ipilimumab + gp100

Potential for long-term survival with IT anti-CTLA-4 (ipilimumab)

- Ipilimumab was the first therapy to improve overall survival in unresectable or metastatic melanoma in a randomised phase 3 trial¹



- In clinical trials, most adverse events associated with ipilimumab were immune related and managed using ipilimumab-specific treatment guidelines²
- Most frequently reported adverse events associated with ipilimumab monotherapy (all grades) in a clinical study were: diarrhoea (27%), rash (26%) and pruritus (26%)²



Регистрационни проучвания на PD1-i

CheckMate 037 (BMS) – Nivolumab vs DTIC

ORR – **38%** vs 10.9%

MTR (медианно време до отговора) **2.1 м.**

OS – 1г. 63%, 2г. 48%, 3г. 41%

Keynote 001 (MSD) – Pembrolizumab in Ipi – naïve vs Ipi – treated pts.
(фаза 1в)

ORR – **44% vs 28%**

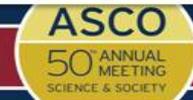
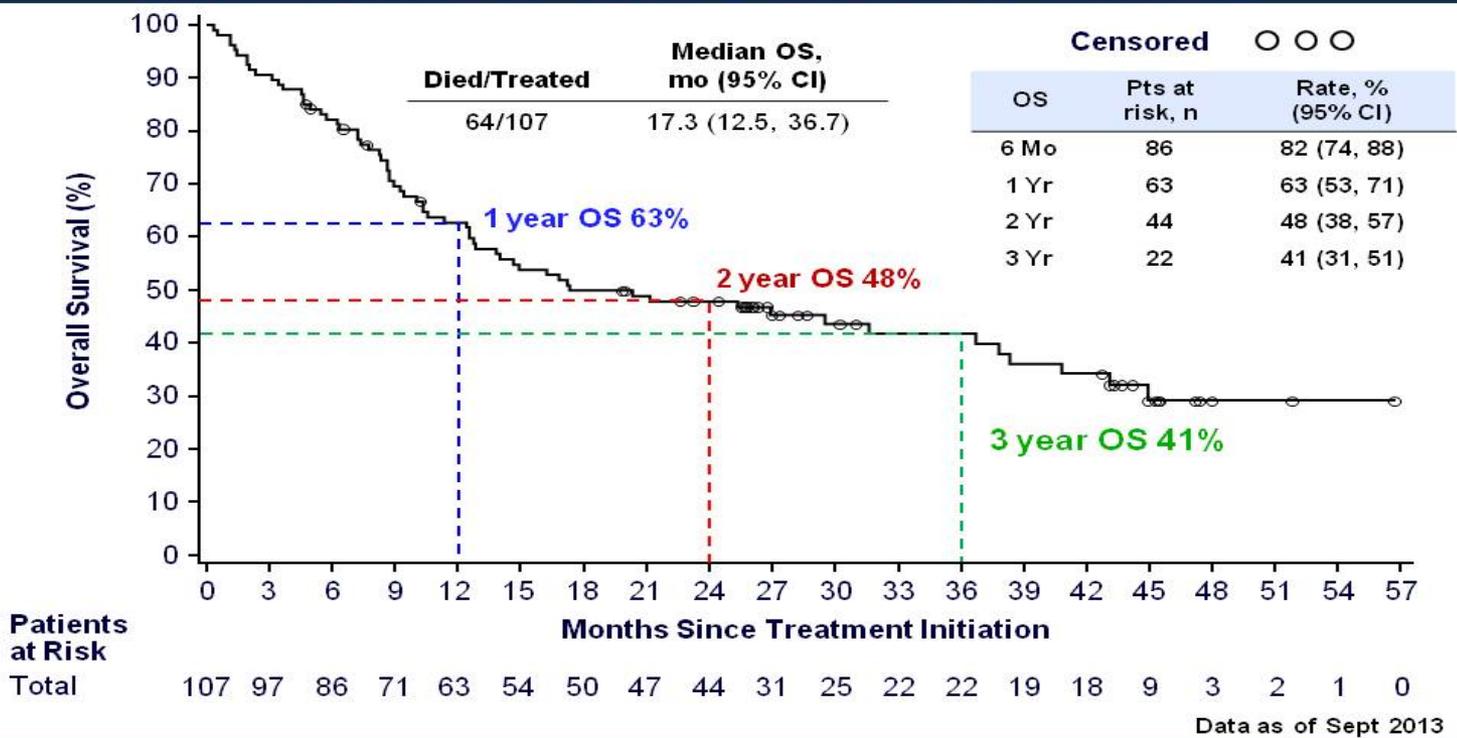
mPFS > 7 месеца

OS (1 година): Ipi- 47%; Pembro - 74% (Ipi-n), 65% (ipi-t)



След 3-та година се очаква преживяемостта да се задържи на 40% - “plateau” на кривата

Overall Survival for Patients with Melanoma Treated with Nivolumab





Комбинация на Ipilimumab + PD1-i CheckMate-067 (BMS) (ASCO 2015 г.)

Nivo+Ipi vs Nivo vs Ipi

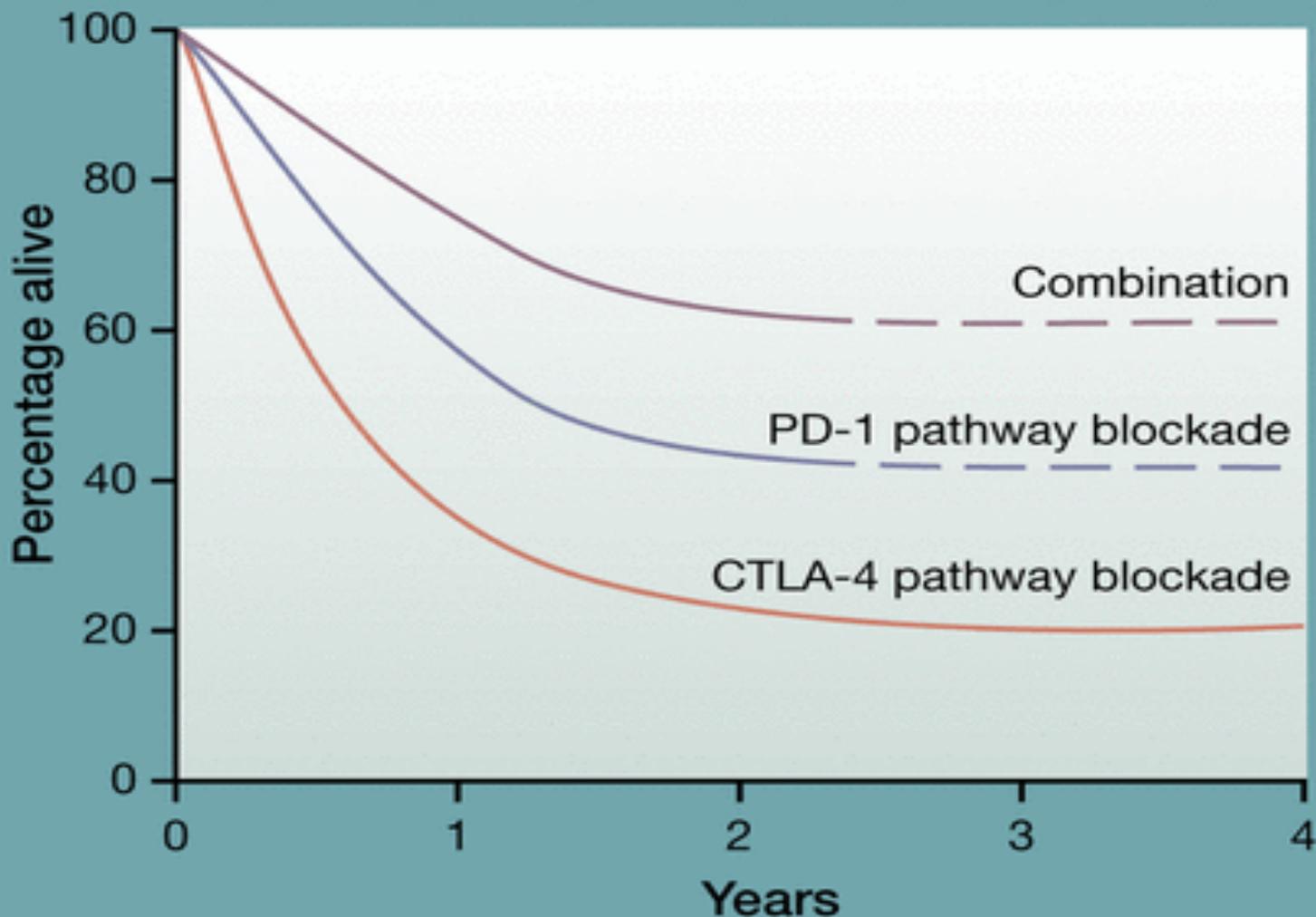
ORR -	57.6%	vs	43.7%	vs	19.0%
(CR -	11.5%	vs	8.9%	vs	2.2%)
SD -	13%	vs	10.8%	vs	21.9%

mRT -	-52%	vs	-34%	vs	+5%
-------	------	----	------	----	-----

PFS -	11.5 м	vs	6.9 м	vs	2.9 м
-------	--------	----	-------	----	-------

OS – данни след 20 месеца

Имуноterapiaта значитo повишава
5-годишната преживяемост при меланома:
от потвърдена 20% (Ipi), към очаквана 40% (PD1-i) и
>50% (combo)



Лекарствена резистентност

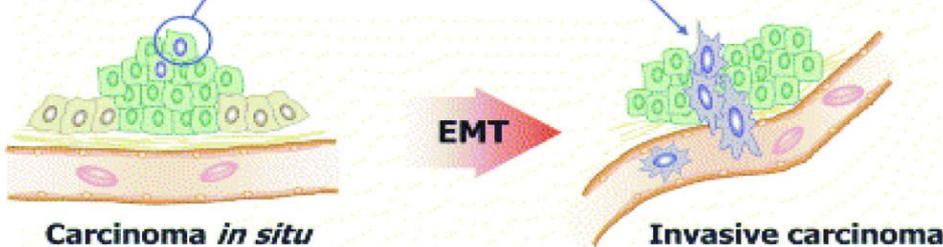
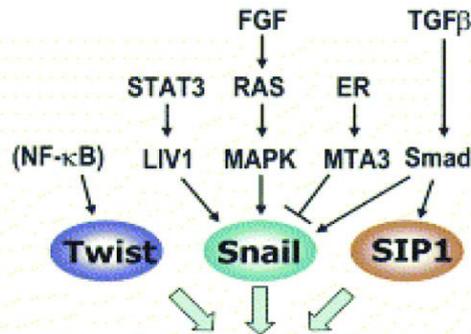
Избягване на имунния контрол (immune escape)

Тумор-инициращи клетки (TIC)

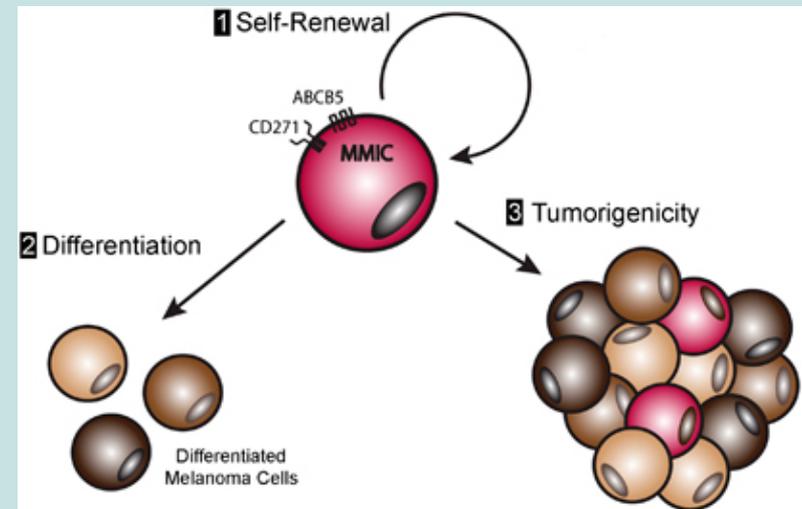
ММ-инициращи клетки (ММІС)

ММІС Consensus 2014:

- Cancer stem cells (ММSC – Sutton, 2008)
- Progenitor cells
- Differentiated melanoma cells
- epithelial-mesenchymal transition (EMT)

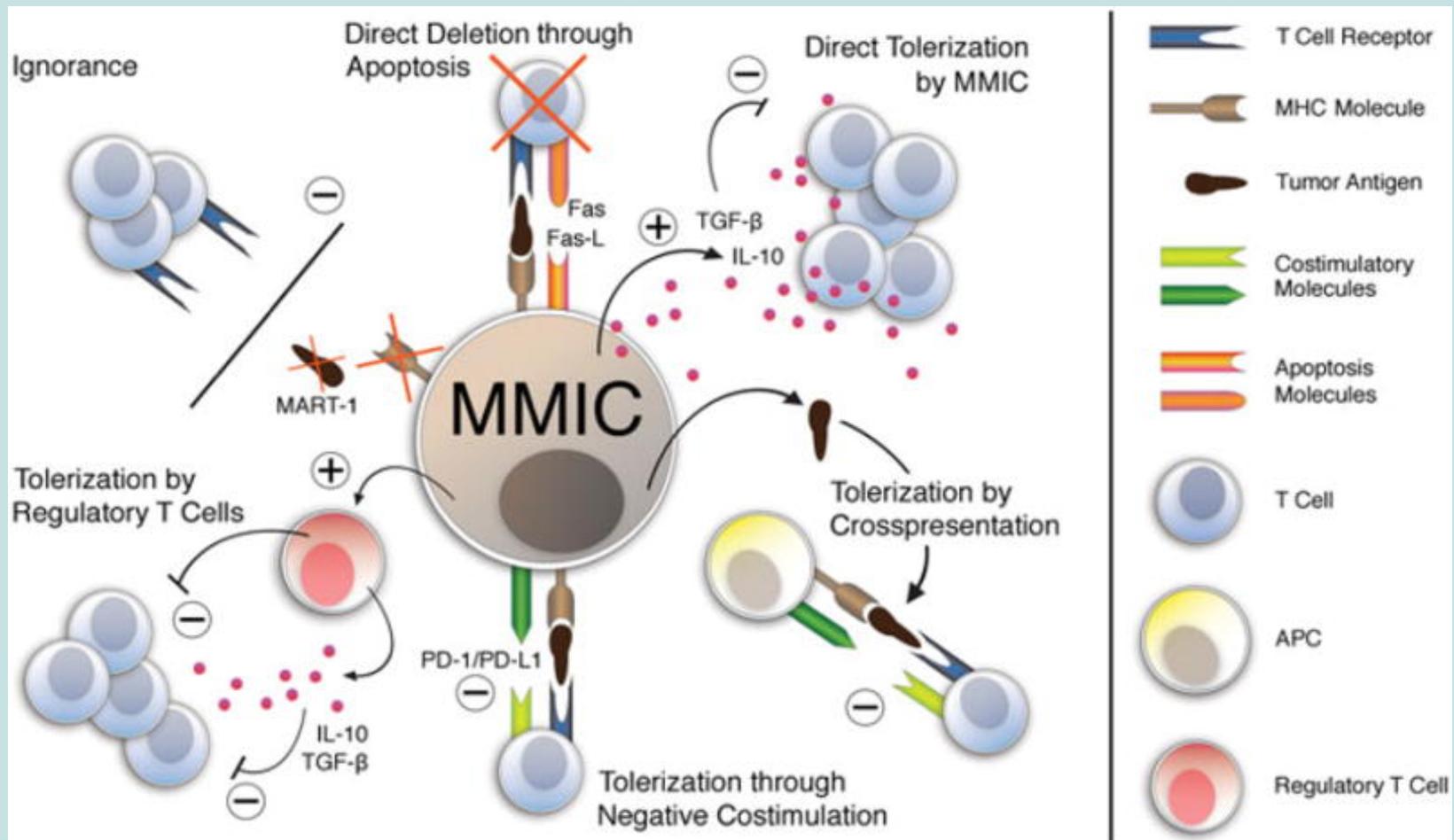


Arthritis Research & Therapy



“Melanoma is smarter than we are” A. Eggermont

Избягване на имунния контрол от ММ - инициращите клетки (ММІС)

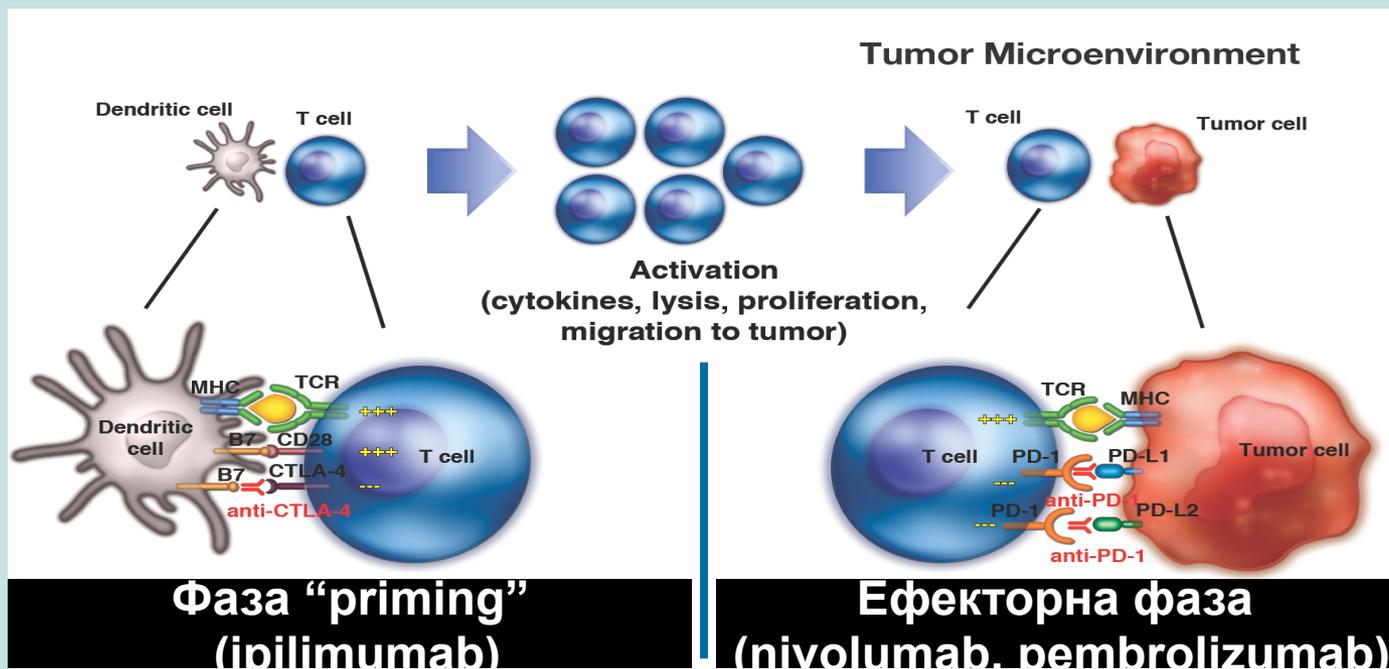


Ефективност на имунния контрол (Trinity):

1. имуногенност на тумора
2. активност на Т-лимфоцитите

vs.

3. имуносупресивност на туморната околна микросреда
- имунен толеранс



Стратегия при избора на терапия

1. При избора на терапията се съобразяваме с:
 - ефекта от лечението
 - страничните действия
 - цена / полза от лечението

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)
2. Потвърдено предимство на комбинациите
3. При монотерапия, ефектът на препаратът, включен като II линия, е винаги по-слаб, отколкото като I линия.

При всеки пациент трябва да се прецени изборът на препарата за I линия на лечение

Първото лечение може да е решаващо!



Особености на

Имунната терапия

- Бавно настъпване на туморния отговор
(2-3 месеца)
- Висок процент на повлияли се пациенти
от 12% (Ipi), 38% (PD1-i)
до **58% (Ipi+PD-i)**
- Значимо увеличение на преживяемостта
- 1 годишна преживяемост достига **83% (Ipi + Nivo)**
- 2 годишна преживяемост достига **79% (Ipi + Nivo)**

Таргетната терапия

- Бързо настъпване на туморния отговор
(2-3 седмици)
- Висок процент на повлияли се пациенти
от 50% (BRAF-i), 24%(MEK-i)
над **70 % (BRAF-i+MEK-i)**
- Няма още данни за промяна на 5-годишната преживяемост
- 1 годишна преживяемост достига **74%-85%% (BRAF-i + MEK-i)**
- 2 годишна преживяемост достига **51% (BRAF-i + MEK-i)**

Всичките препарати, за имуно- и таргетна терапия са регистрирани като “категория 1” и първа линия на лечение при в IIIc и IV стадий

Фактори, ограничаващи приложението им:

1. Време до настъпване на туморното повлияване
2. Странични действия (при ipi + PD1-i, АЕ - 50%)
3. Липса на надеждни биомаркери за мониториране на лечението (PD1-Ligand ?)
4. Недостатъчна информация за селекция на пациентите, при които може да се очаква ефект от лечението (**субстратификация на пациентите ?**)

Несигурност за:

- **Времето до постигане на ефект** от имуноterapia
- **Продължителността на ефекта** от таргетната терапия



Фактори, определящи терапевтичната стратегия:

Прогностични

- **LDH / gp100**
- **PD-L1**
- **M1a** – кожни метастази
- **M1b** - белодробни
- **M1c** – мозъчни, чернодробни метастази
- **Общ туморен обем**
- **ECOG PS**
- **Възраст / коморбидност**

Предиктивни

- **LDH / gp100**
- **PD-L1**
- **Брой лимфоцити**
- **Автоимунни заболявания**
- **cf DNA при BRAF V600E**
- **Неуспех на предшестваща терапия (I vs. II линия)**

Най-добър ефект се очаква при пациенти с: **CR /DRR**
(субстратификация на пациентите?)



Предложение за алгоритъм (на базата на Version 3. 2015.NCCN.org)

**Определяне на мутационният статус – BRAF
(по възможност cKIT, NRAS и PD-L1/2)**

**Пациентите се разделят на две групи с очаквана стабилност на
заболяването:**

Група I

повече от три месеца: асимптоматични, ECOG 0–1, M1a-в,
нормално или слабо повишено ниво на LDH

Група II

по-малко от три месеца: със симптоматика, ECOG 2–3 (по
индивидуална преценка ECOG 4), M1в-с, повишено ниво на LDH



Група I (моно или combo)

BRAF-wt

- анти PD1 антитела или комбинация с ipi (при PD-L1/2 -) и ipilimumab (**засега в България**)
- **при прогресия** – включване в проучване, химиотерапия или симптоматично лечение

BRAF-mt

(подлежи на доуточняване)

- анти PD1 антитела или комбинацията им с ipilimumab (при PD-L1 -)
- **при прогресия** – BRAF-i или BRAF-i + MEK-i
- **при прогресия** - включване в проучване, химиотерапия или симптоматично лечение
- **Засега в България: BRAF-i**
- **при прогресия** - включване в проучване, химиотерапия или симптоматично лечение



Група II (combo)

BRAF-wt

- анти CTLA-4 + PD1 антитела (независимо от PD-L1/2 статуса),
- **при прогресия** – включване в проучване, химиотерапия или симптоматично лечение
- **Засега в България** - включване в проучване, химиотерапия или симптоматично лечение

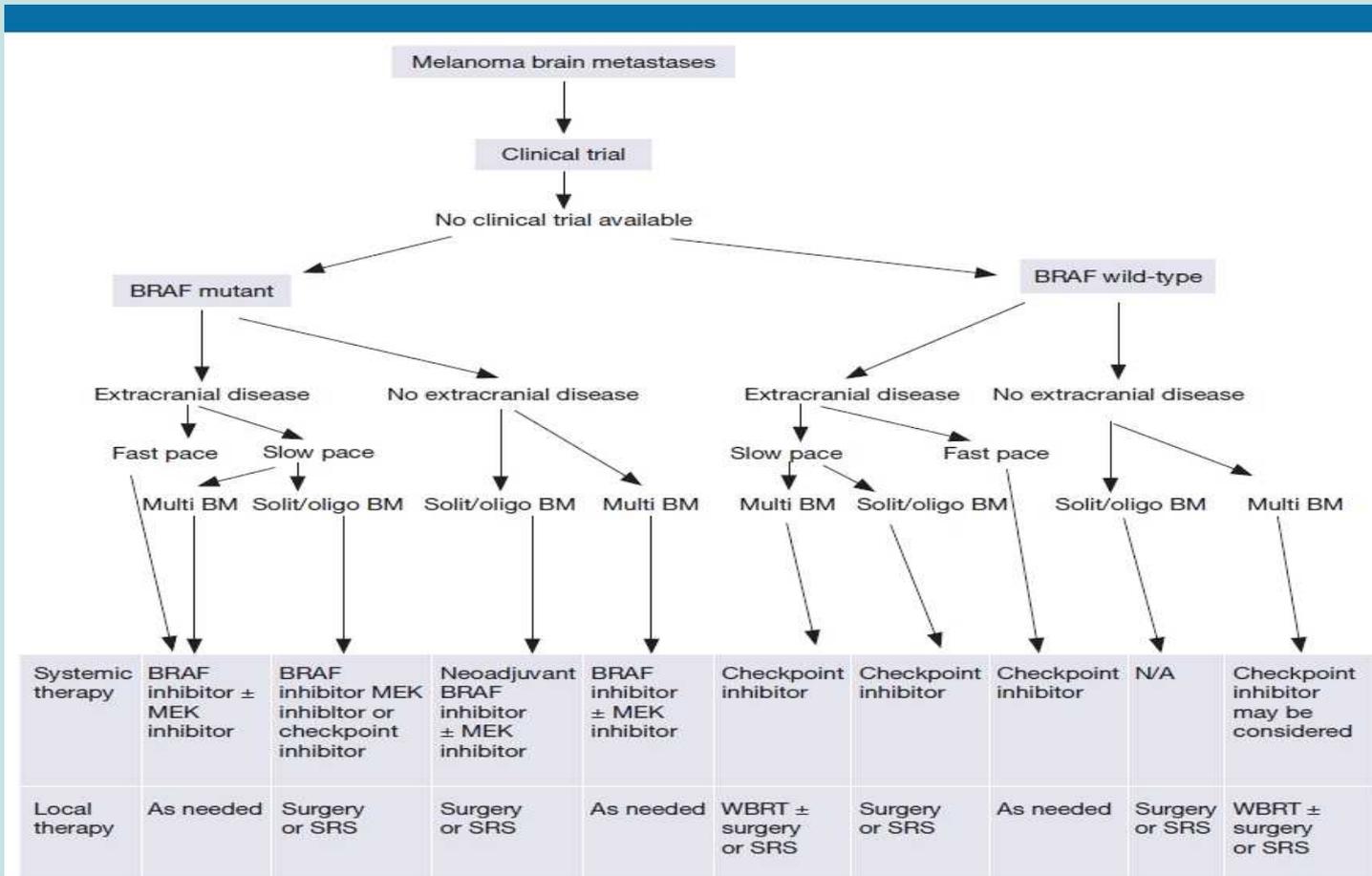
BRAF-mt

- BRAF-i + MEK-i
- **при прогресия** анти CTLA-4 + PD1 антитела (независимо от PD-L1/2 статуса), включване в проучване, химиотерапия или симптоматично лечение
- **Засега в България:** BRAF-i,
- **при прогресия** - включване в проучване, химиотерапия или симптоматично лечение

Алгоритъм при мозъчни метастази

комплексно лечение - мултидисциплинарен тим

Неoadювантна таргетна терапия



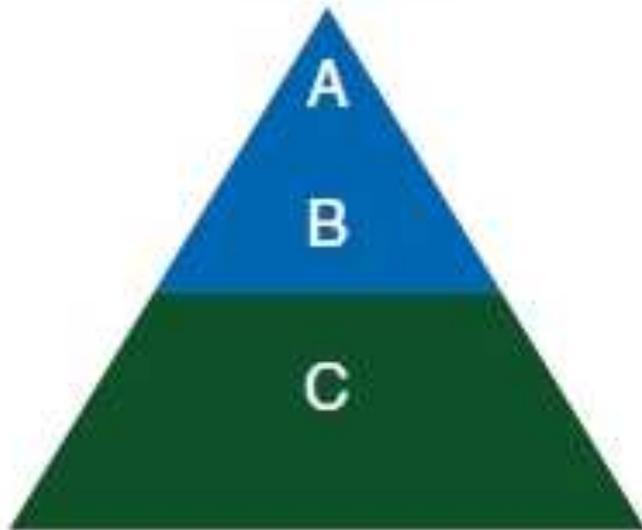


ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)

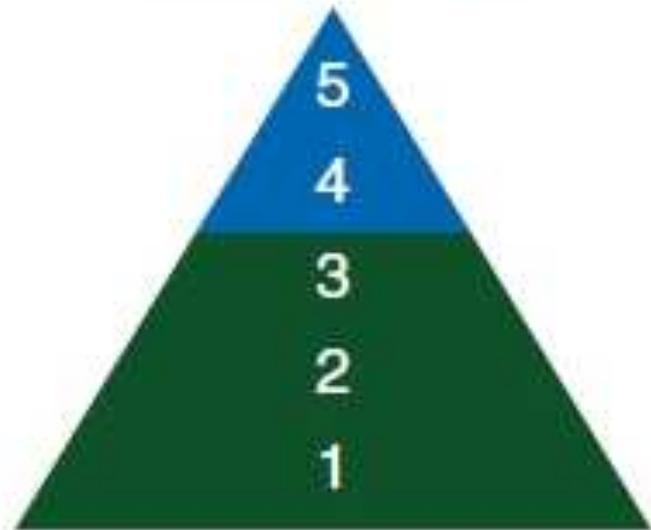
Таргетна и Имуно-терапия при ММ - 4

ESMO MCBS evaluation

Curative



Non-curative



Базоцелуларен карцином (БЦК)

Таргетиране

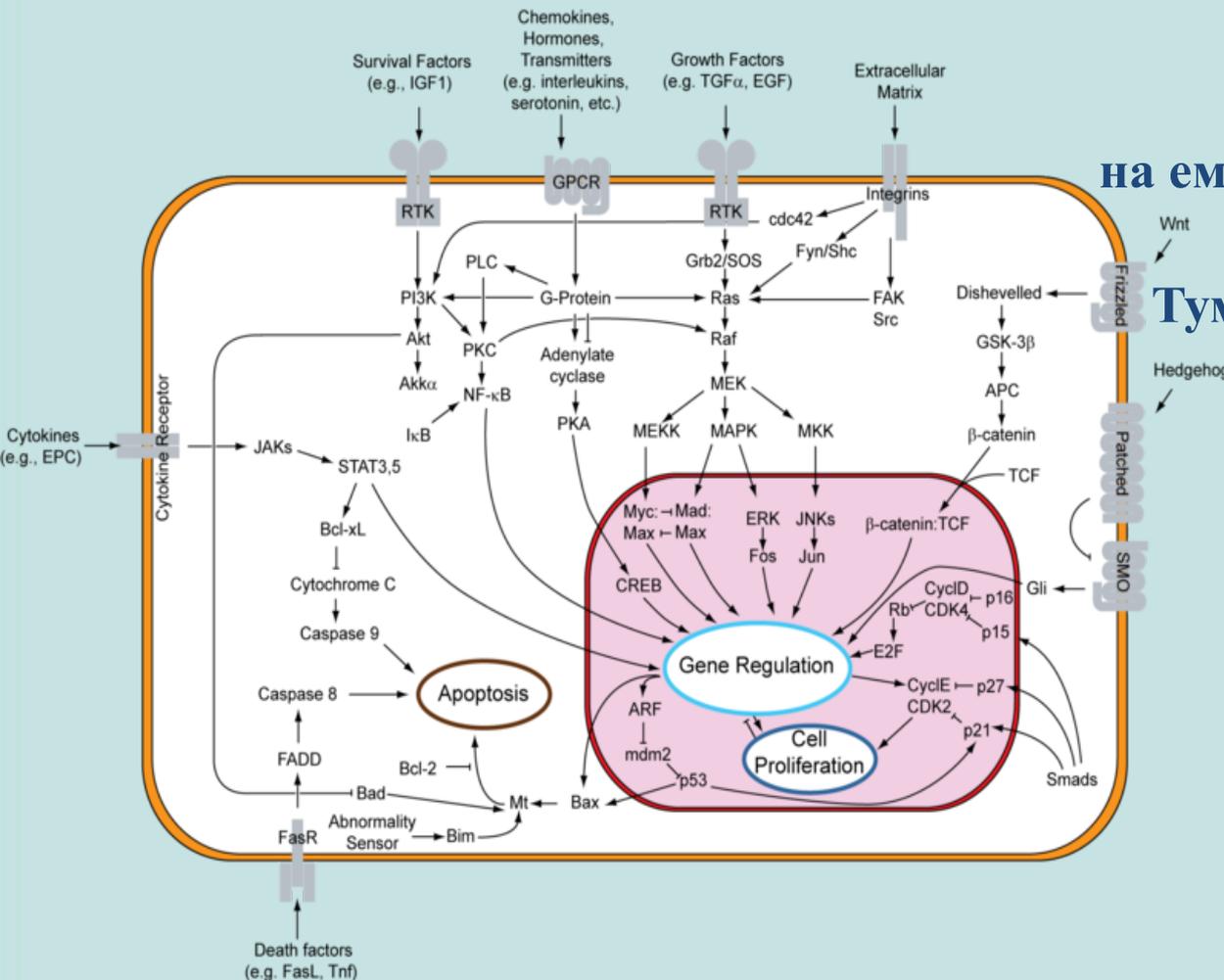
на ембрионален сигнален път при

Тумор-инициращи клетки (TIC)

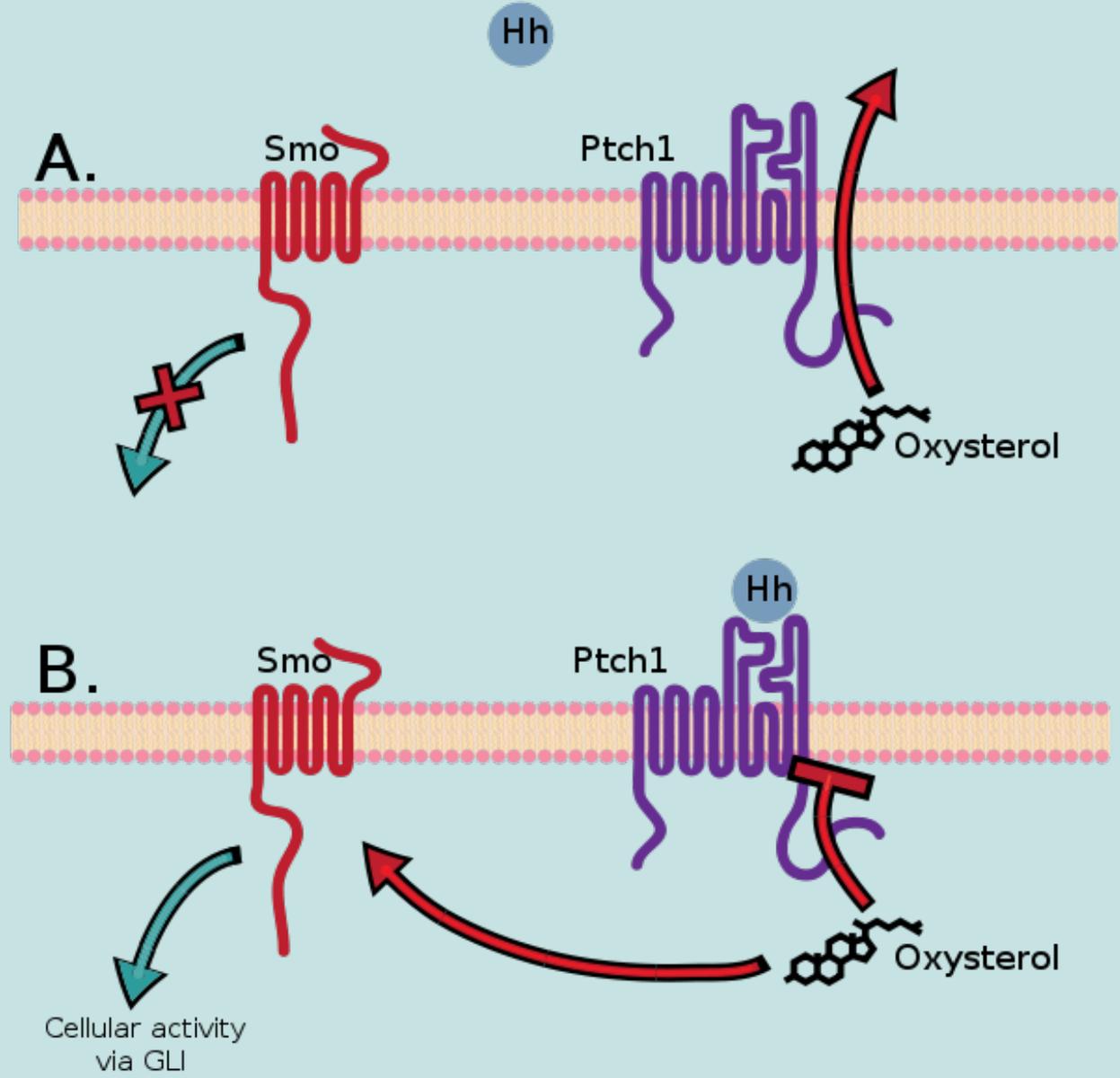
Notch /Nodal – MM

WNT - СЦК

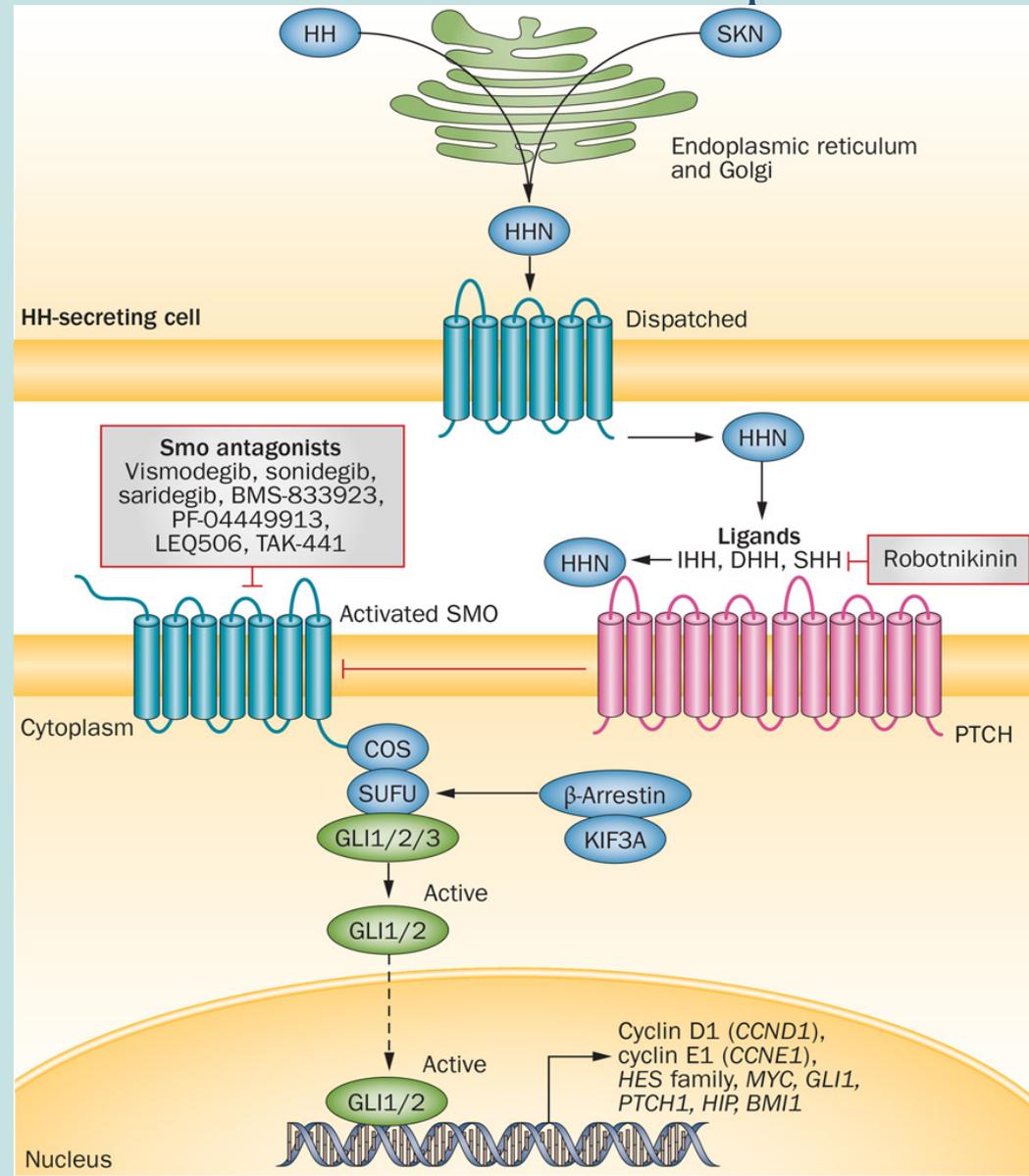
Hedgehog - БЦК



Сигнален път Hedgehog (Hh) при БЦК общ при ТИС и диференцираните клетки



Фактори на канцерогенезата (*SHH* vs *PTCH*, *SMO*, *SUFU*, *GLI1-3*) и техни инхибитори



Лиганд – зависими vs лиганд – независими тумори с аберантна активация на НН сигнален път

Table 1. Cancers associated with aberrant activation of Hedgehog pathway

Tumor type	Mechanism of Hedgehog pathway activation
Basal cell carcinoma	Ligand independent (mutations in <i>PTCH1</i> and <i>SMO</i>)
Breast	Ligand dependent (autocrine)
Colorectal	Ligand dependent (autocrine and paracrine)
Gliomas	Ligand dependent (exogenous ligand)
Hepatocellular	Ligand dependant/unclear mechanism
Leukemia	Ligand dependent/unclear mechanism
Lung	Ligand dependent (autocrine)
Lymphoma	Ligand dependent (autocrine and reverse paracrine)
Medulloblastoma	Ligand-independent (mutations in <i>PTCH1</i> , <i>SMO</i> , <i>SUFU</i>)
Multiple myeloma	Ligand dependent (reverse paracrine)
Ovary	Ligand dependent/unclear mechanism Loss of heterozygosity at the <i>PTCH1</i> locus
Pancreatic	Ligand independent (mutations of <i>GLII</i> and <i>GLI 3</i>) Ligand dependent (autocrine and paracrine)
Prostate	Ligand dependent (autocrine and paracrine)
Upper GI	Ligand dependent (autocrine)
Sarcoma	Mutations in <i>PTCH</i> and <i>SUFU</i> in rhabdomyosarcoma Ligand dependent (autocrine) in osteosarcoma/chondrosarcoma Direct activation of <i>GLII</i> in Ewing sarcoma



Таргетна терапия при БЦК

- таргетирането на мутации в T1С не е решаващо!

- Gorlin –Goltz 0.5%
- Xeroderma pigmentosum 0.5%
- БЦК спорадичен 99%
- PACH1-mt 90% - 95%
- SMO-mt 5%
- лаБЦК 5%
- мБЦК 0.05% - 0.0075%

Vismodegib

Фаза 2 ERIVANCE

лаБЦК - ORR 60.3%

(CR 32%)

мБЦК - ORR 48.5%

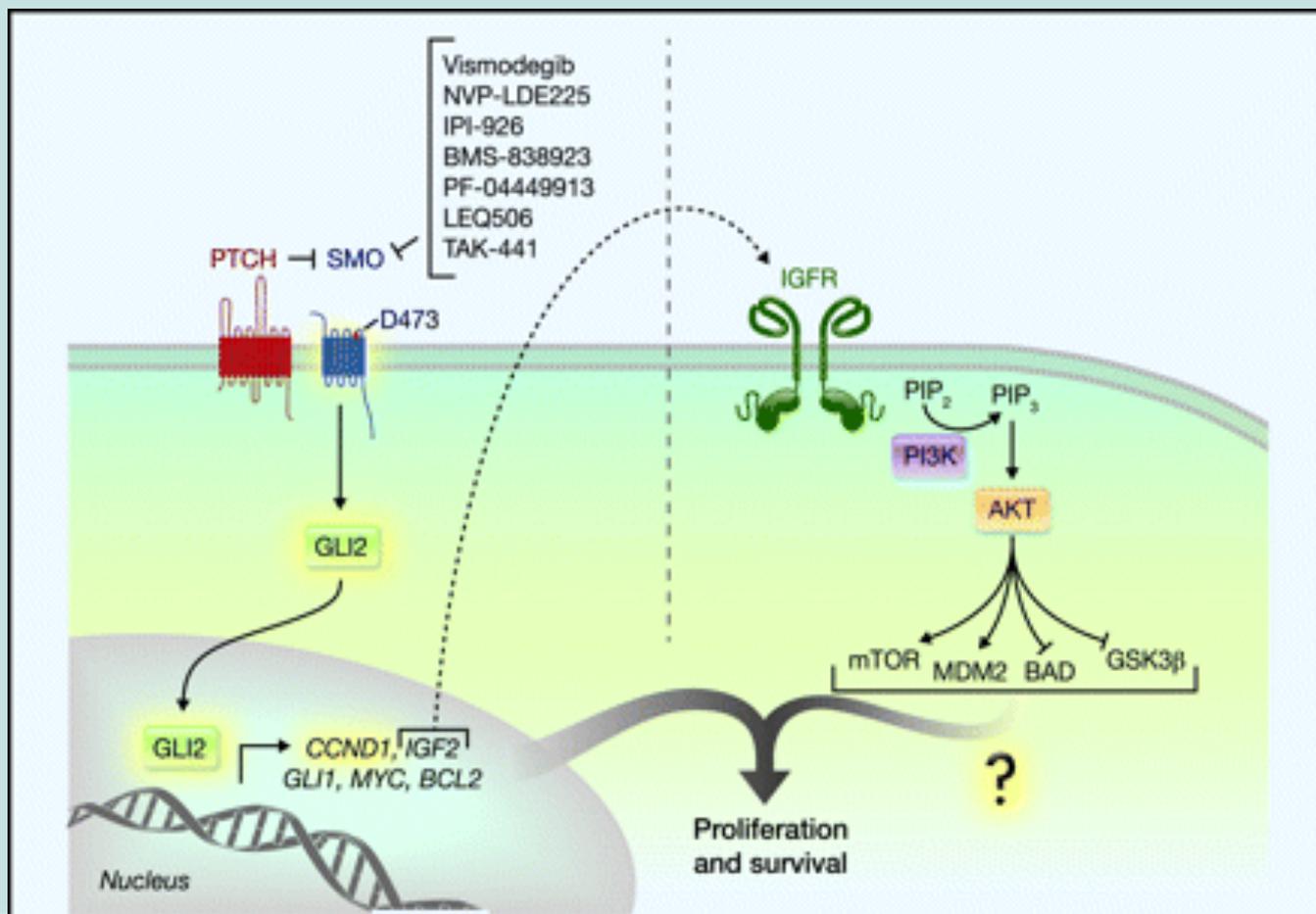
Първична резистентност

SMO-mt, Gli1 ампл.- mRNA

Придобита резистентност

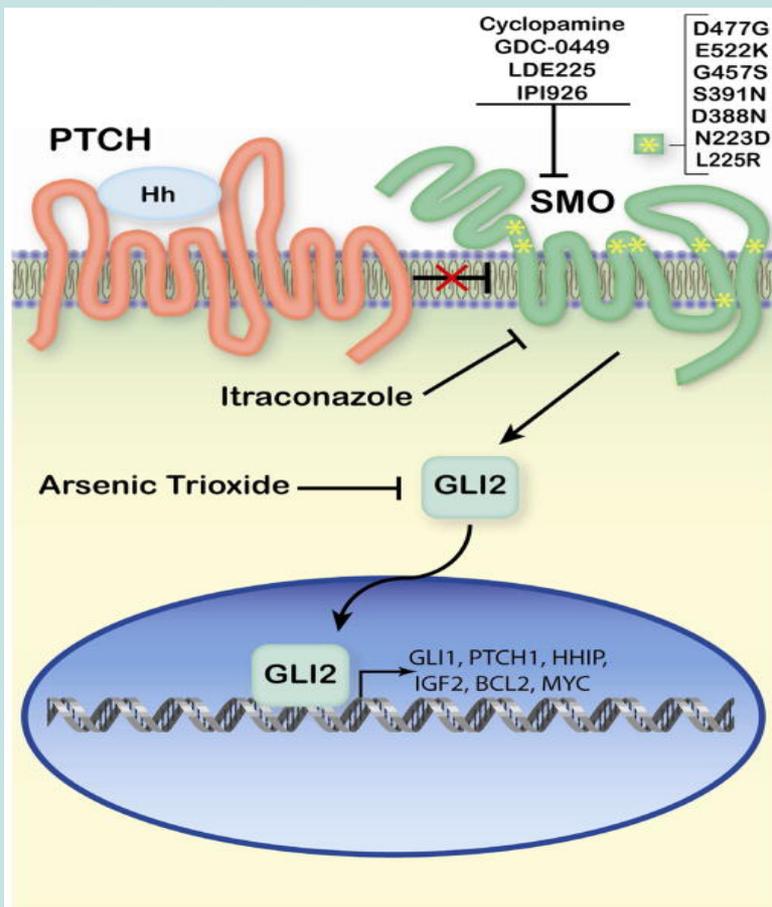
20% - Gli2, CCND1, IGF2

Причини за резистентност към SMO – i адаптивни мутации на SMO (D477G, D473H)



Стратегия при лаБЦК

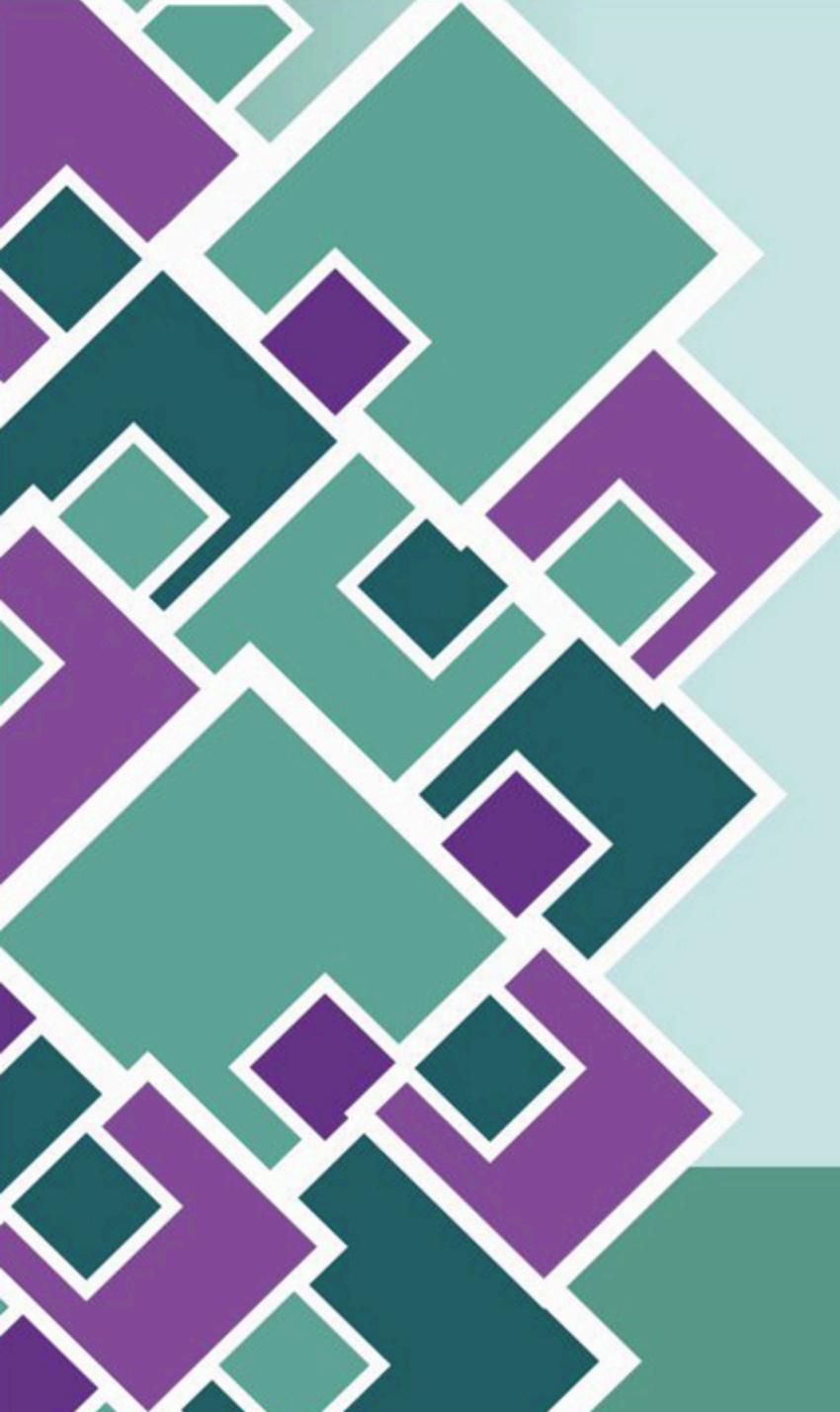
Инхибитори на SMO и Gli
при прогресия след *Vismo*



Vismodegib
неoadювантна терапия
(Vismoneo trial)

Операция +/- лъчелечение
при постигане на най-
добър туморен отговор

Обем – първоначалните
туморни граници
(микрографска хирургия
по Mohs)



БЛАГОДАРЯ