

Paksusuolisyövän uudet tuulet ja 2014 tulleet uutuuudet

Pia Österlund el, dosentti
Kliininen opettaja
HY/HYKS syöpätaudit
29 elokuuta 2014

Sidonnaisuudet

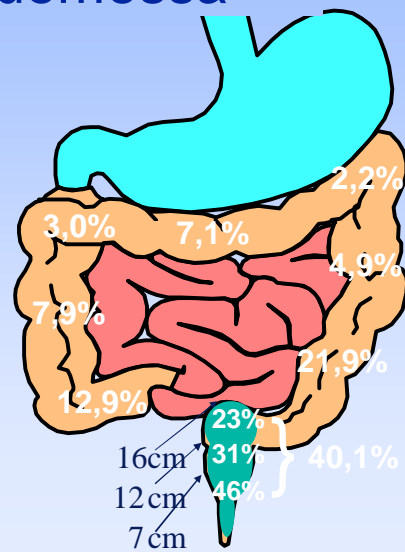
- Palkkioita ja/tai matkakorvauksia: Amgen, Bayer, Celgene, EliLilly, Merck, Roche, Sanofi
- Tutkimusrahoitusta: Amgen, Roche, Sanofi
- Advisory board toimintaa: Amgen, Bayer, Celgene, Eli Lilly, Merck, Roche, Sanofi

Oppimistavoitteet

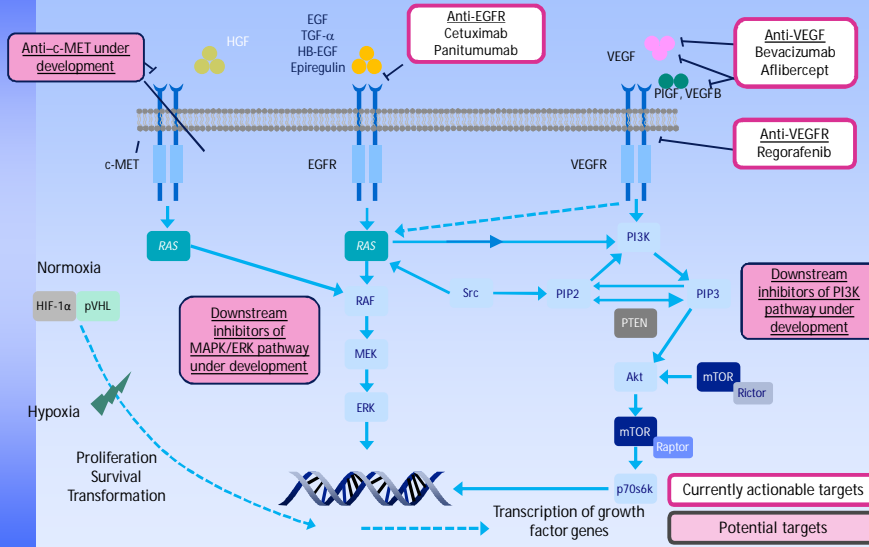
- Mitä uutta vuoden aikana joka vaikuttaisi hoitokäytäntöön
 - ◆ Retrospektiivinen *KRAS*, *NRAS* ja *BRAF* mutaatioanalyysi parantaa täsmälääkkeiden satunnaistettujen faasi II ja III tutkimusten tuloksia
 - ◆ H2H vertailut EGFRmabi vs bevasitsumabi
 - ◆ TAS-102 viimeisen linjan hoitona

Suolistosyöpä kolmanneksi yleisin syöpä Suomessa

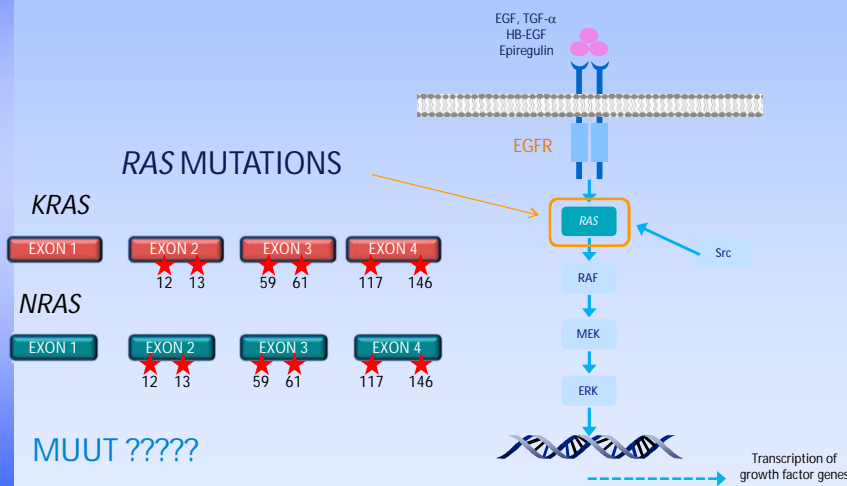
- 3.022 uutta suolistosyöpää Suomessa 2012:
 - Ohutsuolisyöpiä 118 (59 miehillä+ 60 naisilla)
 - Paksusuolisyöpiä 1833 (899 miehillä+ 934 naisilla)
 - Peräsuolisyöpiä 1071 (617 miehillä+ 454 naisilla)
- 1.269 kuolemantapausta vuonna 2012
 - Ohutsuolisyöpiä 61 (52%) (36 miehillä+ 25 naisilla)
 - Paksusuolisyöpiä 765 (42%) (358 miehillä+ 407 naisilla)
 - Peräsuolisyöpiä 443 (46%) (259 miehillä+ 184 naisilla)



VEGF ja EGFR signaalintireitit ovat tehokkaita kohteita levinneen suolistosyövän hoidossa

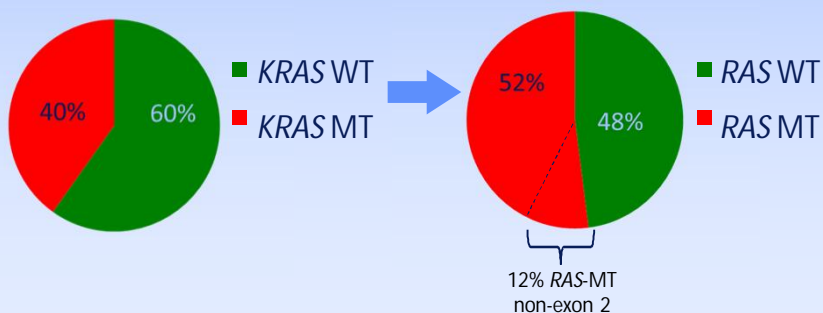


RAS mutaatiot EGFR alavirrassa poissulkevat EGFR inhibiittorien käytön



RAS mutaatiot rajaavat pois yli puolet EGFR vasta-ainehoitokokeiluista

Noin 12 % muuttuvat mutaatoituneiksi siirryttäessä *KRAS* WT → *RAS* WT



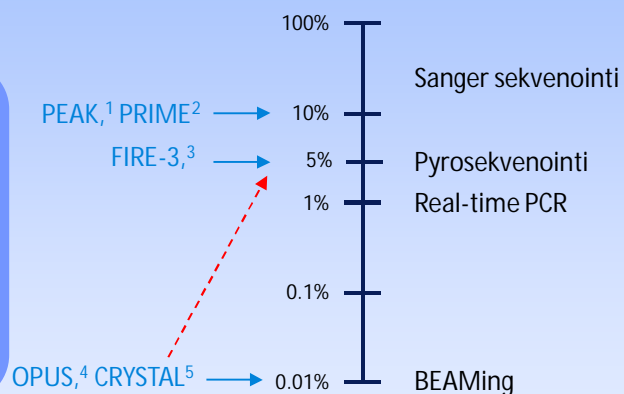
MT, mutant.
Douillard. 2013.

Mutaatioherkkyys vaihtelee eri menetelmillä ja kliinisesti merkittävä kynnys on noin 5 %

Mutatoitunut DNA/kokonais DNA

BEAMing menetelmällä mutaatioherkkyyskynnys jopa 0.01% *RAS* mutaatioille (*KRAS* eksonit 3 ja 4; *NRAS* eksonit 2, 3 ja 4)

BEAMing menetelmällä analysoiduissa tutkimuksissa kliininen kynnys on ollut $\geq 5\%$



www.inostics.com

1. Schwartzberg. 2014; 2. Douillard. 2013; 3. Stintzing. 2013; 4. Bokemeyer. 2014; 5. Ciardiello. 2014.

8

RAS mutaatio-osuus ensilinjan tutkimuksissa

- Potilaat joilla *KRAS* koodoni 12/13 WT tuumori (eksoni 2 WT)

Study	Evaluable Patients*	Method	Sensitivity (%)	Other <i>RAS</i> Mutations, %
OPUS	118	BEAMing [†]	0.01	26.3
CRYSTAL	430	BEAMing [†]	0.01	14.7
FIRE-3 [‡]	407	Pyrosequencing	1–5	16.0
PRIME [§]	620	Sanger sequencing/WAVE	5	17.4
PEAK	221	Sanger sequencing/WAVE	5	23.1

Riippuen testausmenetelmästä ja kynnyksestä niin todetaan 16 - 26% *RAS* mutaatioita lisää

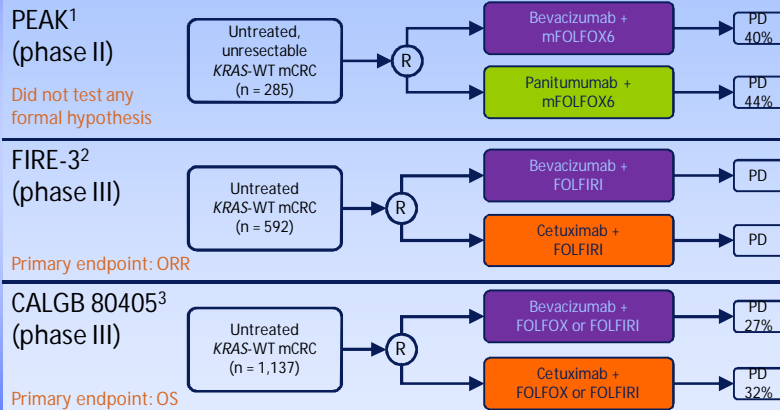
MT *RAS* heikentää ennustetta EGFR vasta-aineita saavilla muttei vaikuta solunsalpaajiin

	PRIME ^{1,2}			OPUS ^{3,4}			CRYSTAL ^{3,5}		
	Treatment	PFS	OS	Treatment	PFS	OS	Treatment	PFS	OS
<i>KRAS</i> Ex2 WT	Panitumumab + FOLFOX4 (n = 325)	10.0	23.9	Cetuximab + FOLFOX4 (n = 82)	8.3	22.8	Cetuximab + FOLFIRI (n = 316)	9.9	23.5
	FOLFOX4 (n = 331)	8.6	19.7	FOLFOX4 (n = 97)	7.2	18.5	FOLFIRI (n = 350)	8.4	20.0
		HR 0.80*	HR 0.88		HR 0.57*	HR 0.86		HR 0.70*	HR 0.80*
No <i>RAS</i> MT = <i>RAS</i> WT	Panitumumab + FOLFOX4 (n = 259)	10.1	25.8	Cetuximab + FOLFOX4 (n = 36)	12.0	20.7	Cetuximab + FOLFIRI (n = 178)	11.4	28.4
	FOLFOX4 (n = 253)	7.9	20.2	FOLFOX4 (n = 46)	5.8	17.8	FOLFIRI (n = 189)	8.4	20.2
		HR 0.72*	HR 0.77*		HR 0.43*	HR 0.83		HR 0.56*	HR 0.69*
Any <i>RAS</i> MT	Panitumumab + FOLFOX4 (n = 272)	7.3	15.5	Cetuximab + FOLFOX4 (n = 94)	5.6	13.4	Cetuximab + FOLFIRI (n = 246)	7.4	16.4
	FOLFOX4 (n = 276)	8.7	18.7	FOLFOX4 (n = 78)	7.8	17.8	FOLFIRI (n = 214)	7.5	17.7
		HR 1.31*	HR 1.21*		HR 1.59*	HR 1.35		HR 1.10	HR 1.05

RAS mutaatiot ovat negatiivinen prediktiivinen tekijä EGFR vasta-aineiden osalta, muttei prognostinen

*Statistically significant. HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival.
1. EU SmPC Vectibix; 2. Douillard. 2013; 3. EU SmPC Erbitux; 4. Tejpar. 2014; 5. Ciardiello. 2014.

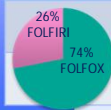
H2H vertailu – 3 satunnaistettua tutkimusta, eri päätemuuttajat ja potilasmäärät



PD, progressive disease.
1. Schwartzberg. 2013; 2. Heinemann. 2013; 3. Venook. 2014.

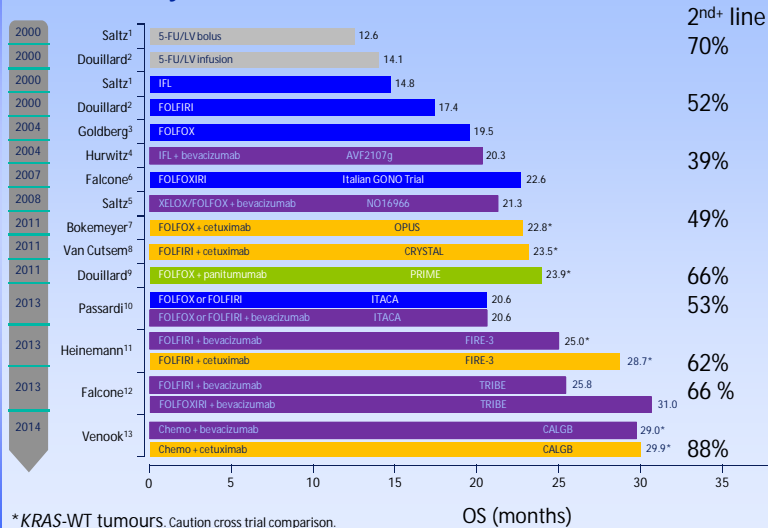
Kolme H2H tutkimusta joissa päätemuuttujan suhteen ei ole eroa EGFRmabin ja bevasitsumabin välillä KRAS-WT mCRC:ssä

Trial	Median OS (mo)	Median PFS (mo)	Median ORR (%)
PEAK¹ (phase II) (KRAS WT) No formal hypothesis tested Primary endpoint PFS			
Bevacizumab + mFOLFOX6 (n = 143)	24.3 HR = 0.62 p = 0.009	10.1 HR = 0.87 p = 0.353	54.0
Panitumumab + mFOLFOX6 (n = 142)	34.2	10.9	58.0
FIRE-3² (phase III) (KRAS WT) Primary endpoint ORR			
Bevacizumab + FOLFIRI (n = 295)	25.0 HR = 0.77 p = 0.017	10.3 HR = 1.06 p = 0.547	58.0 HR = 1.18 p = 0.183
Cetuximab + FOLFIRI (n = 297)	28.7	10.0	62.0
CALGB 80405³ (phase III) (KRAS WT) Primary endpoint OS			
Bevacizumab + FOLFOX or FOLFIRI (n = 559)	29.0 HR = 0.92 p = 0.34	10.8 HR = 1.04 p = 0.55	(56-61%)
Cetuximab + FOLFOX or FOLFIRI (n = 578)	29.9	10.4	(67-62%)



1. Schwartzberg. 2014; 2. Heinemann. 2013; 3. Venook. 2014.

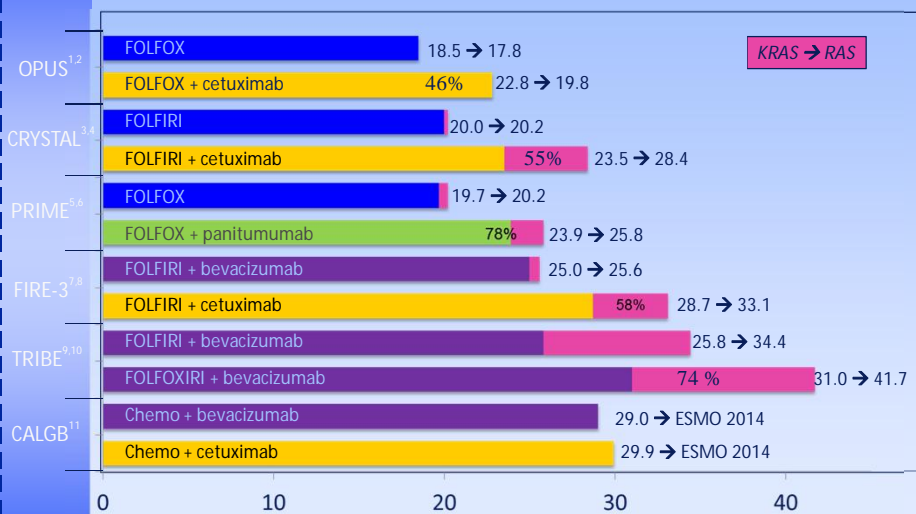
Yhdistelmäsolunsalpaajat + VEGF & EGFR inhibiittorit ovat muuttaneet levinneen suolistosyövän elinennustetta 2000-2014



*KRAS-WT tumours. Caution cross trial comparison.

5-FU, 5-fluorouracil; FOLFIRI, 5-FU + LV + irinotecan; FOLFOX, 5-FU + LV + oxaliplatin; IFL, irinotecan/bolus 5-FU/LV; LV, leucovorin; XELOX, capecitabine + oxaliplatin. 1. Saltz, 2000; 2. Douillard, 2000; 3. Goldberg, 2004; 4. Hurwitz, 2004; 5. Saltz, 2008; 6. Falcone, 2007; 7. Bokemeyer, 2011; 8. Van Cutsem, 2011; 9. Douillard, 2011; 10. Passardi, 2013; 11. Heinemann, 2013; 12. Venook, 2014; 13. Falcone, 2013. BRAF Loupakis 2014

Longer OS Has Been Observed in Patients with RAS-WT mCRC



1. Bokemeyer, 2011; 2. Bokemeyer, 2014; 3. Van Cutsem, 2011; 4. Ciardiello, 2014; 5. Douillard, 2011; 6. Douillard, 2013; 7. Heinemann, 2013; 8. Stinzinger, 2014; 9. Falcone, 2013; 10. Loupakis, 2014; 11. Venook, 2014.

TAS-102

- Suun kautta otettava nukleosidin estäjä
- Trifluridiini (FTD) inkorporoituu DNA:han estäen sen jakautumisen
- Tipirasiili hydrokloridi (TPI) estää suun kautta otetun FTD:n degradation
- 35 mg/m² kahdesti päivässä päivinä 1-5 ja 8-12, Q 28 pv

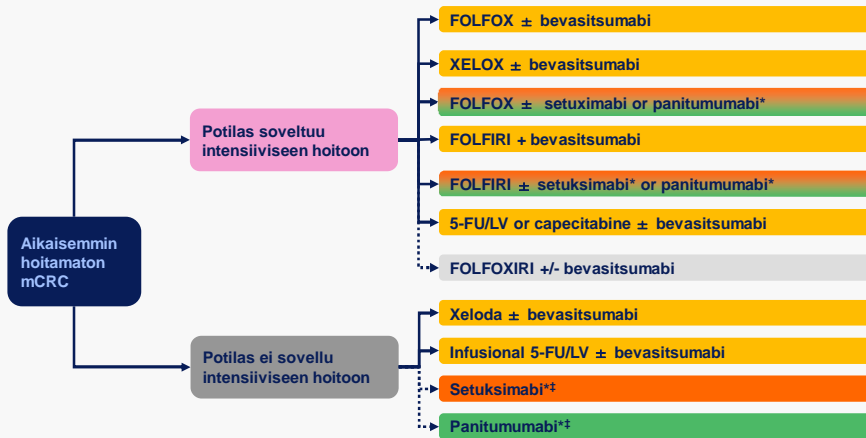
Yoshino ESMO-GI 2014:abstract O-0022

TAS-102, RECURSE n= 800

- Satunnaistettu faasi III RECURSE tutkimus
 - ◆ Refraktäärisiä: 5-FU, oksali, irinot, bevasit, EGFRmabi (regorafenibi annettu osalle potilaista)
 - ◆ Randomointi 2:1 (TAS 534 vs placebo 266)
- OS 7.1 vs 5.3 kuukautta
 - ◆ HR 0.68, CI 0.58-0.81, P <.0001
- PFS 2.0 vs 1.7 kuukautta
 - ◆ HR = 0.48; CI 0.41-0.57, P <.0001
- RR 1.6 vs 0.4% p=ns, DCR 44 vs 16%, P <.0001
- Hyvin siedetty
 - ◆ Ripuli (3 vs 0.4%), oksentelu (2.1 vs 0.4%), pahoinvointi (1.9 vs 1.1%), fatigue (3.9 vs 5.7%) ja stomatiitti (0.4 vs 0%) -
- “A clinically meaningful improvement”

Yoshino ESMO-GI 2014:abstract O-0022

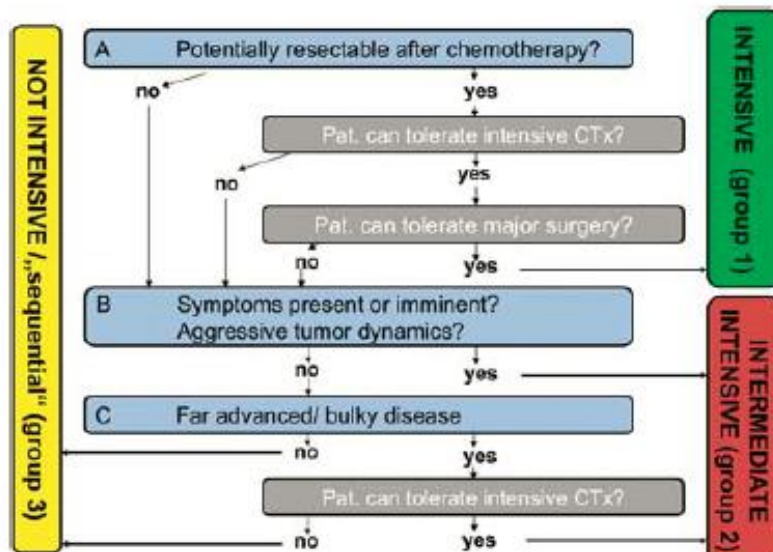
NCCN guidelines:



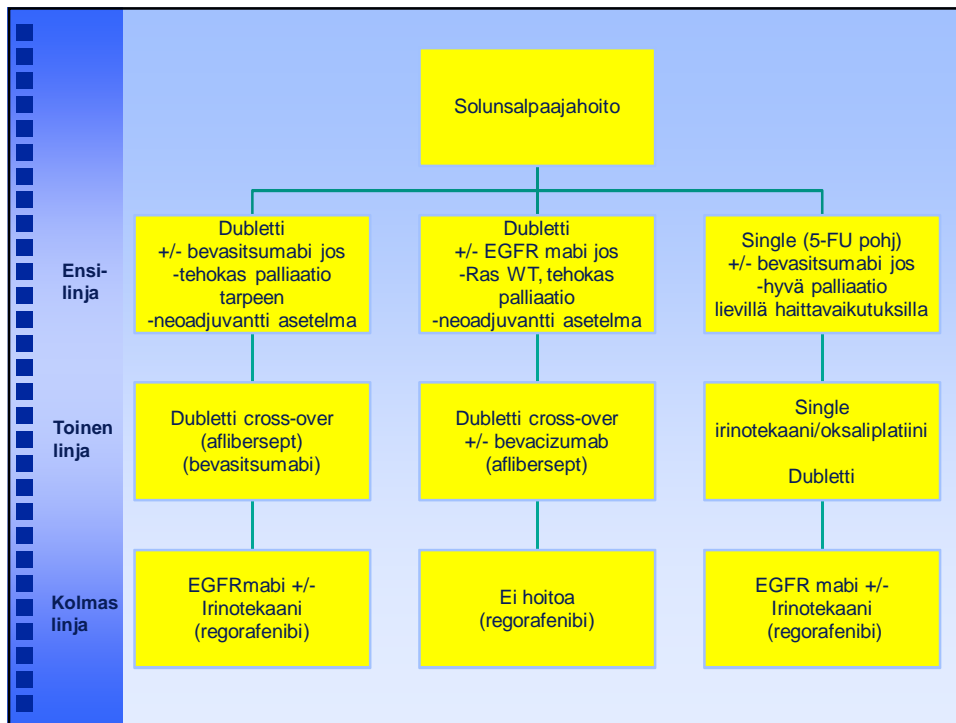
*KRAS/NRAS wild-type only

National Comprehensive Cancer Network.
NCCN clinical practice guidelines in oncology: colon cancer. V.1 2015.

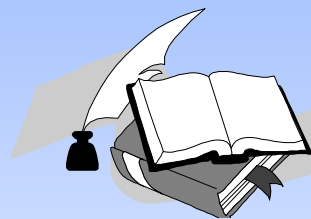
ESMO guidelines 2012



Schmoll et al. Ann Oncol 2012; 23: 2479-2516;



Kannattaako levinneen suolistosyövän hoito 2014?



Kirjallisuuden ja
kokemuksen mukaan
kannattanee

Tavoitteena
potilaalle:
**LISÄÄ PÄIVIÄ JA
PÄIVIIN LISÄÄ**

