

Legújabb ismeretek a tüdőrák gyógyszeres kezelésében

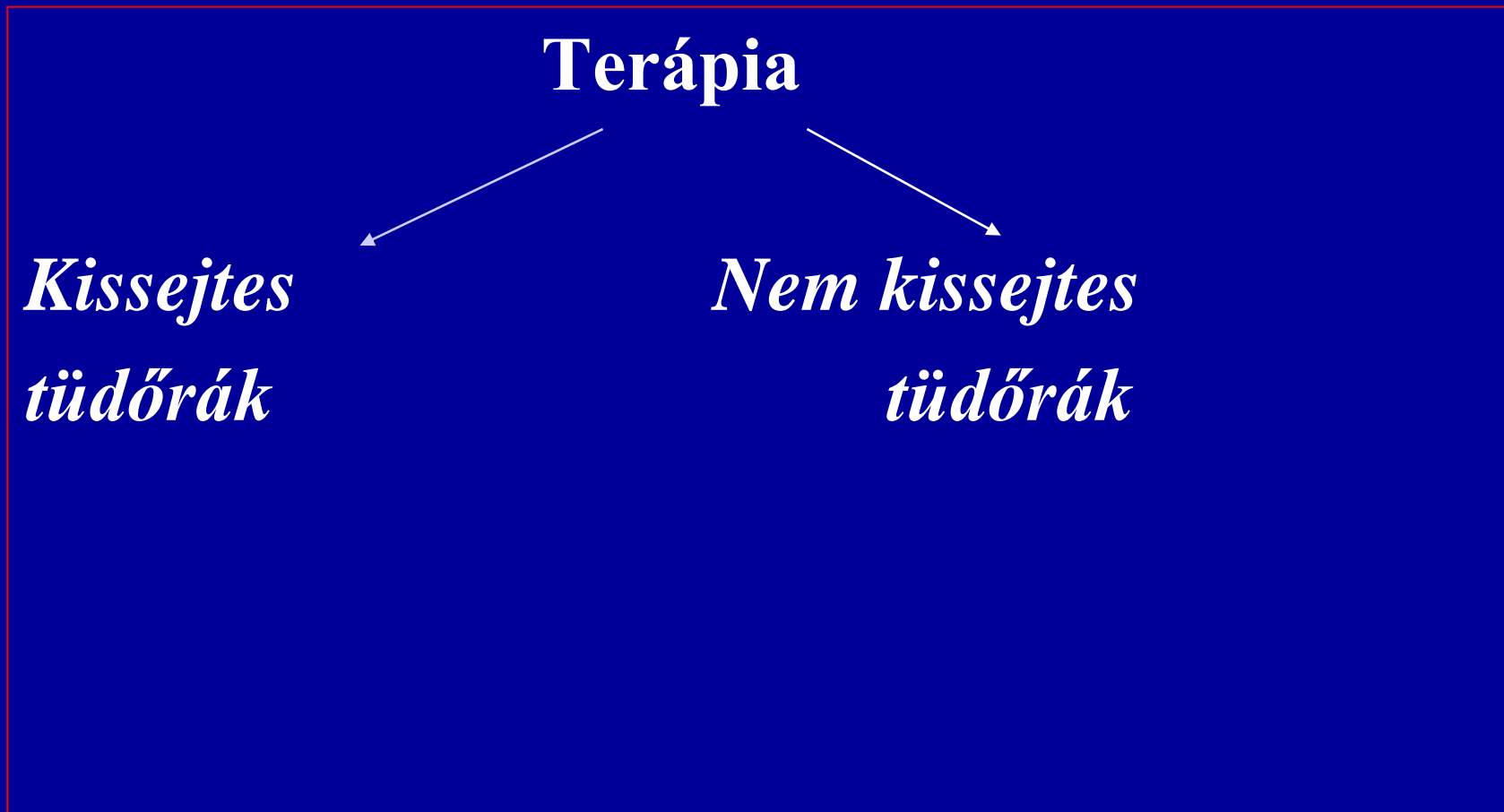
Ostoros Gyula

Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet

Budapest

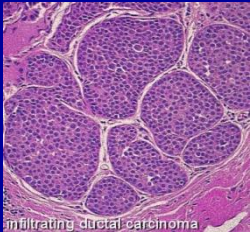
2015. 01. 23.

Néhány évvel ezelőtt:



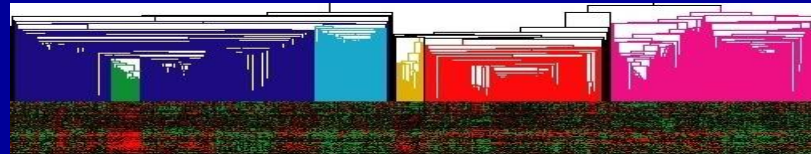
A tüdőrák heterogenitása

Hisztológiai szubtypusok

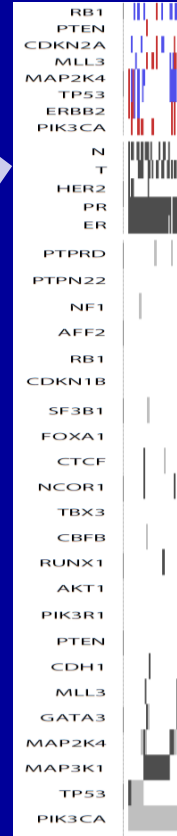


Klinikai szubtypusok

Molekuláris szubtypusok

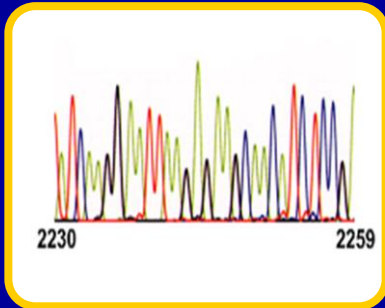
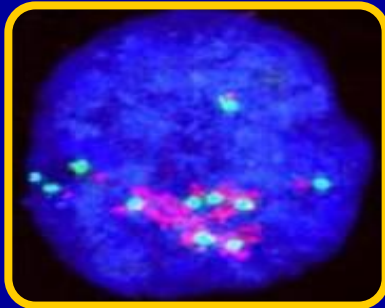
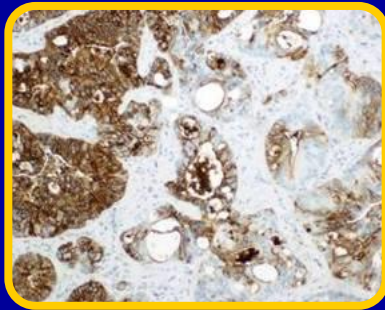


Multiple Genomic Subsets

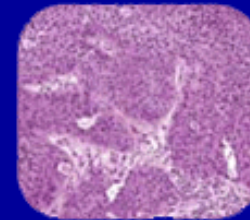


A nem kissejtes tüdőrák, mint önálló entitás megszűnt

Molekuláris markerek

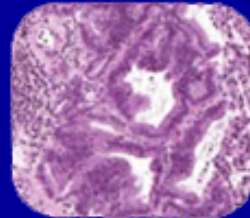


Patológia

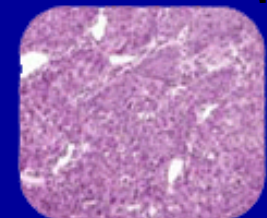


Laphámrák

Nem laphámrák



Adenocarcinoma



Large-cell carcinoma

Azonos terápia

Más terápiás eredmények



Beteg

+



Daganat

+



Kezelés

=

**Különböző
kiemétel**

Biztonság, életminőség, túlélés

Személyre szabott orvoslás

Beteg



**Növekszik a kezelés
hatékonysága és biztonsága**

Egészségügyi szolgáltató



**Több információ a
betegség karakterisztikájáról**

Biztosító



**A kezelések fajlagos
költsége csökken**

Preciziós medicina



Klinikai heterogenitás

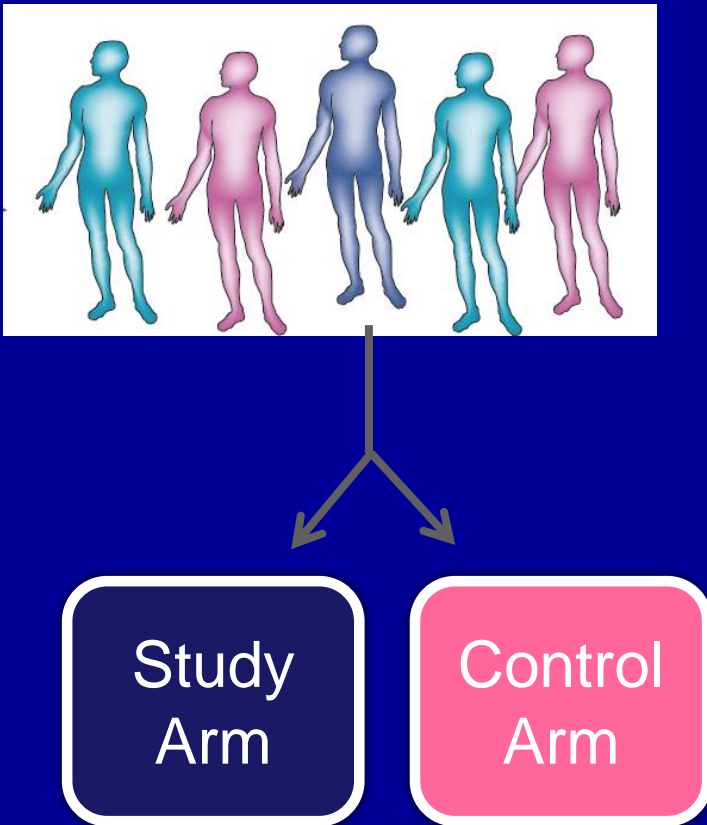
≠ kimenetel

≠ terápiás válasz

Molekuláris vizsgálatok felértékelődő szerepe

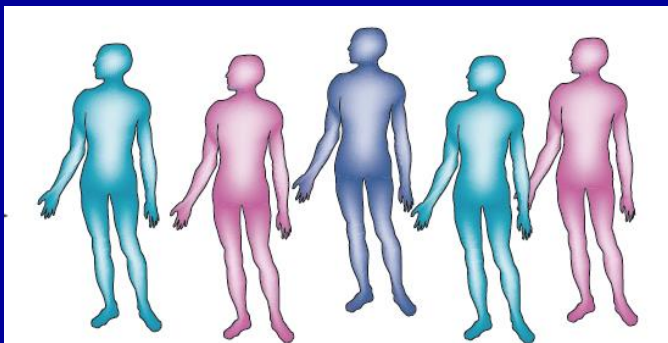
Molekularis heterogenitás

Hagyományos klinikai vizsgálat

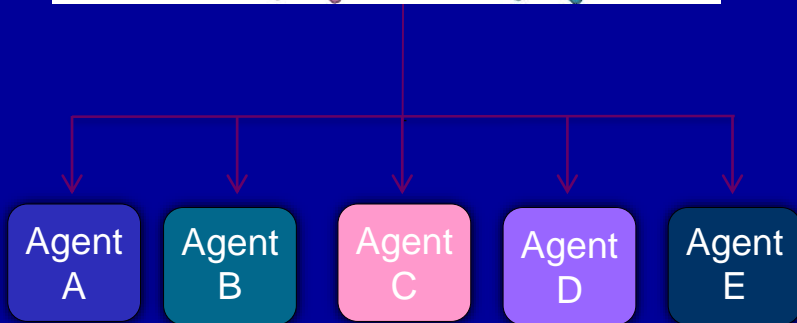


- Nagy betegszámú vizsgálat, szelekció nélkül
- Magas a vizsgálat kudarcának valószínűsége
- Ritka mutáció és a hatékonyság összefüggései elsiklanak

Új megközelítés



- Genomically-driven trials
- Kevés beteg
- Nagyobb az esély a pozitív vizsgálatokra



SEJTPUSZTÍTÓ MECHANIZMUSOK

Citotoxikus kemoterápia
Sugárterápia
Reszekciós műtét

SEJTPUSZTÍTÓ MECHANIZMUSOK JELÁTVITEL GÁTLÁS

Citotoxikus kemoterápia
Sugárterápia
Reszekciós műtét

Célzott kezelés

SEJTPUSZTÍTÓ MECHANIZMUSOK JELÁTVITEL GÁTLÁS

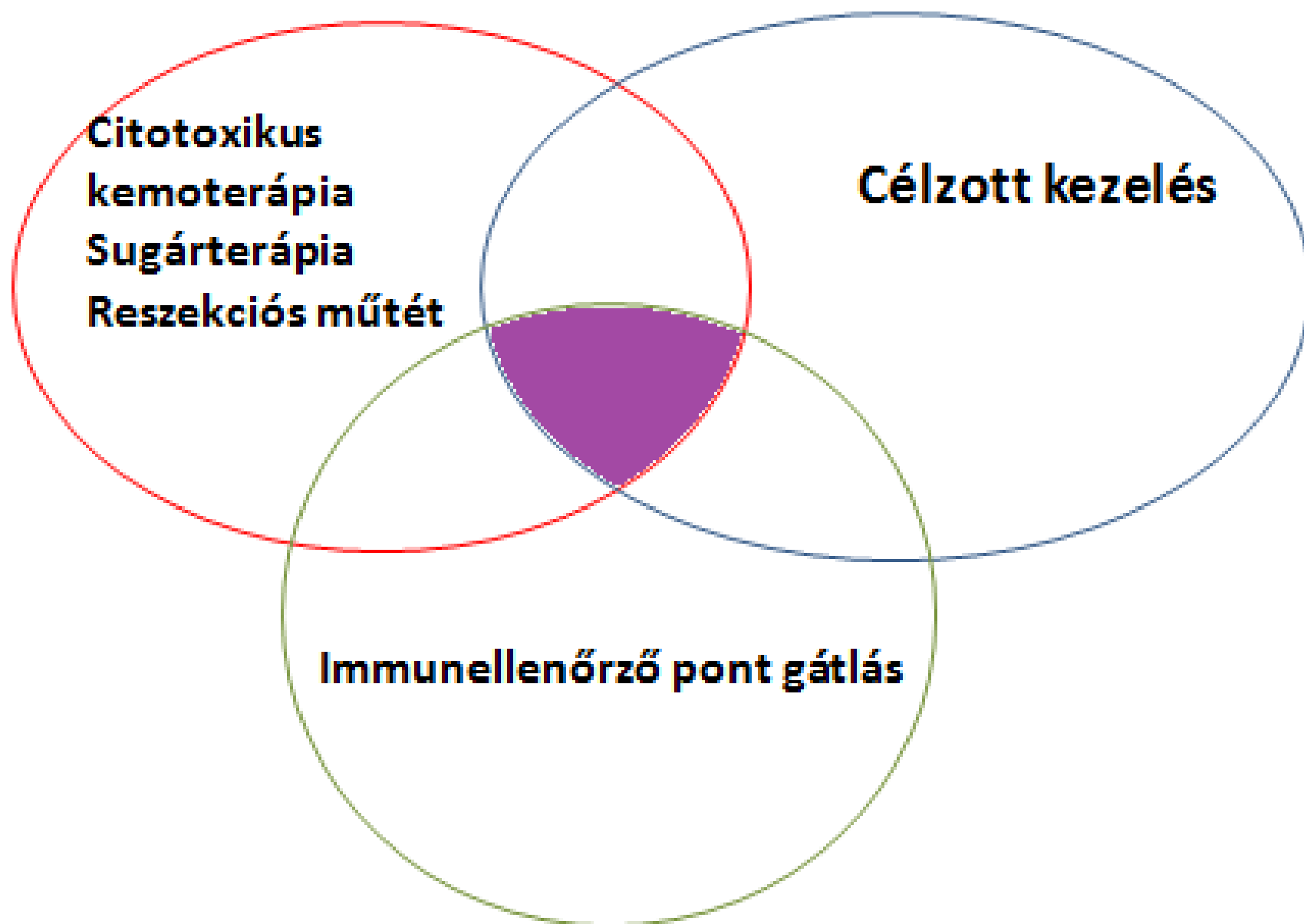
**Citotoxikus kemoterápia
Sugárterápia
Reszekciós műtét**

Célzott kezelés

A NORMÁL DAGANATELLENES IMMUNVÁLASZ HELYREÁLLÍTÁSA

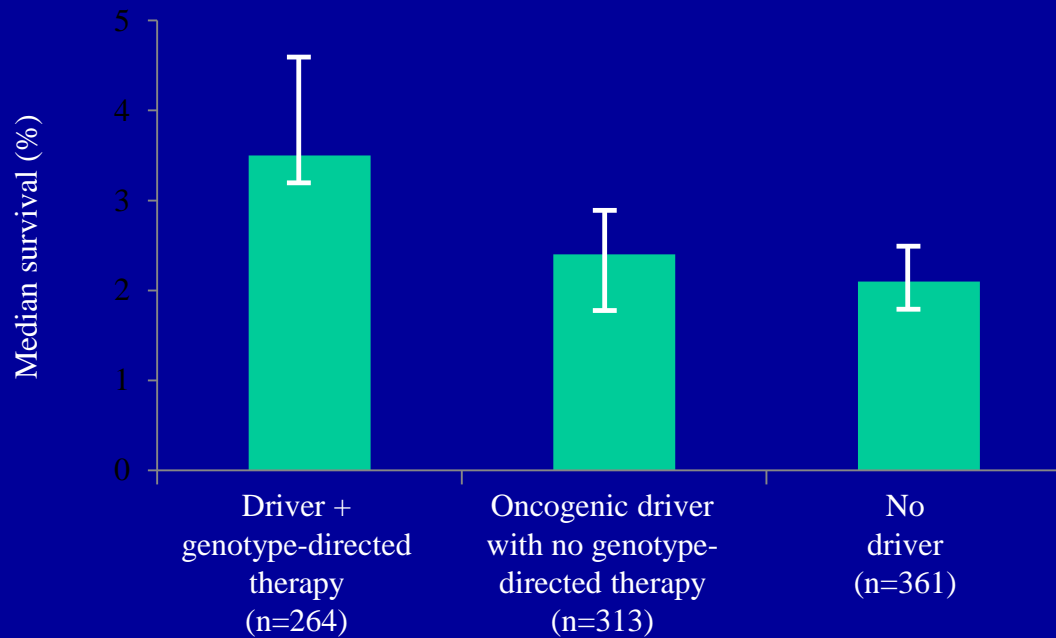
**Immunellenőrzőpont
gátlás**

KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK KOMBINÁLÁSA



Lung Cancer Mutation Consortium eredményei:

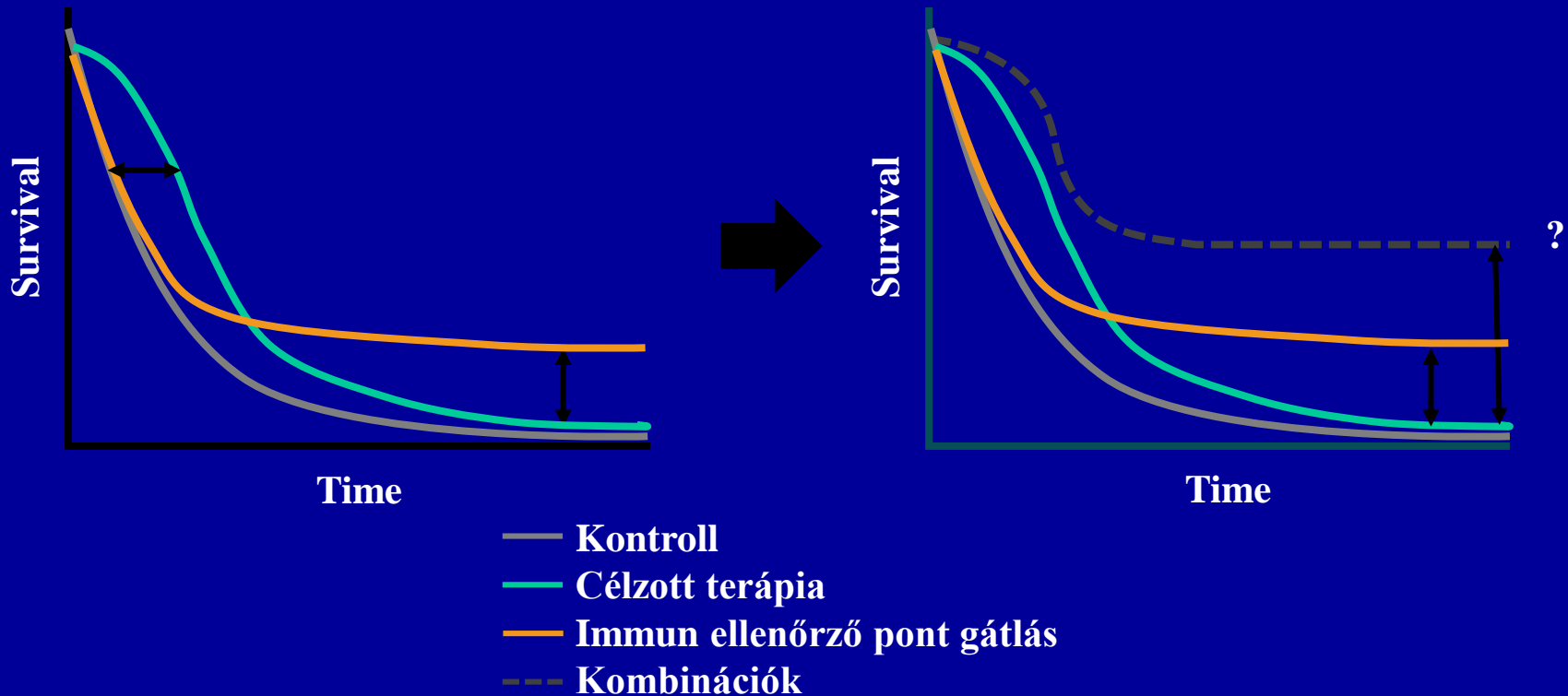
Median túlélési adatok



Immun ellenőrzőpont gátlás, célzott kezelés, kombinációk és a túlélés egymáshoz való viszonya

Jelen

A lehetséges jövő



Adapted from Ribas A, presented at WCM, 2013; Ribas A, et al. *Clin Cancer Res.* 2012;18:336–341; Drake CG. *Ann Oncol.* 2012;23(suppl 8):viii41–viii46.

Hypothetical slide illustrating a scientific concept, and is beyond data available to date.
These charts are not intended to predict what may actually be observed in clinical studies.

STRUKTÚRA ÉS FUNKCIÓ

SEJTPUSZTÍTÓ MECHANIZMUSOK

Citotoxikus kemoterápia
Sugárterápia
Reszekciós műtét

NSCLC kezelési stratégia:

		surgery	radiation	chemotherapy
I/A	T1N0M0	+		
I/B	T2N0M0	+		+(?)
II/A	T1N1M0	+		+
II/B	T2N1M0	+		+
	T3N0M0	+	+	+
III/ A	T3N1M0	+	+	+
	T1-3N2M0	+(?)	+	+
III/ B	T1-4N3M0		+	+
IV	T _x N _x M1			+

NSCLC citotoxikus kemoterápia

Paclitaxel

Gemcitabine

Docetaxel

Vinorelbin

Pemetrexed



CDDP

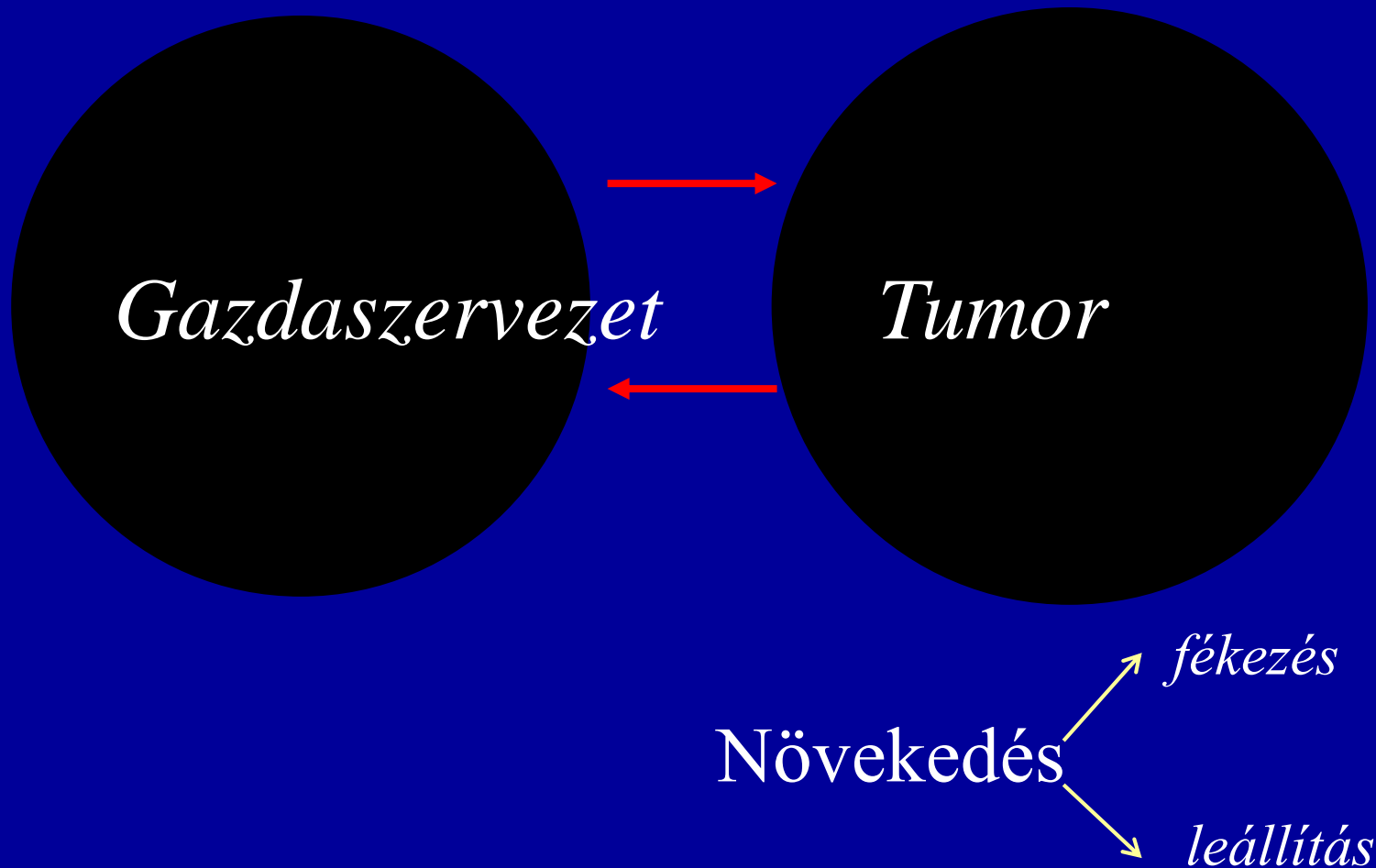
Carboplatin

SEJTPUSZTÍTÓ MECHANIZMUSOK JELÁTVITEL GÁTLÁS

Citotoxikus kemoterápia
Sugárterápia
Reszekciós műtét

Célzott kezelés

Célzott kezelés



CITOTOXIKUS

- Nem szelektív
- DNS sérülés
- Irreverzibilis
- Intermittáló
- Toxikus

Célzott

- Szelektív
- Jelátvitel gátlás
- Reverzibilis
- Folyamatos
- Kevésbé toxikus

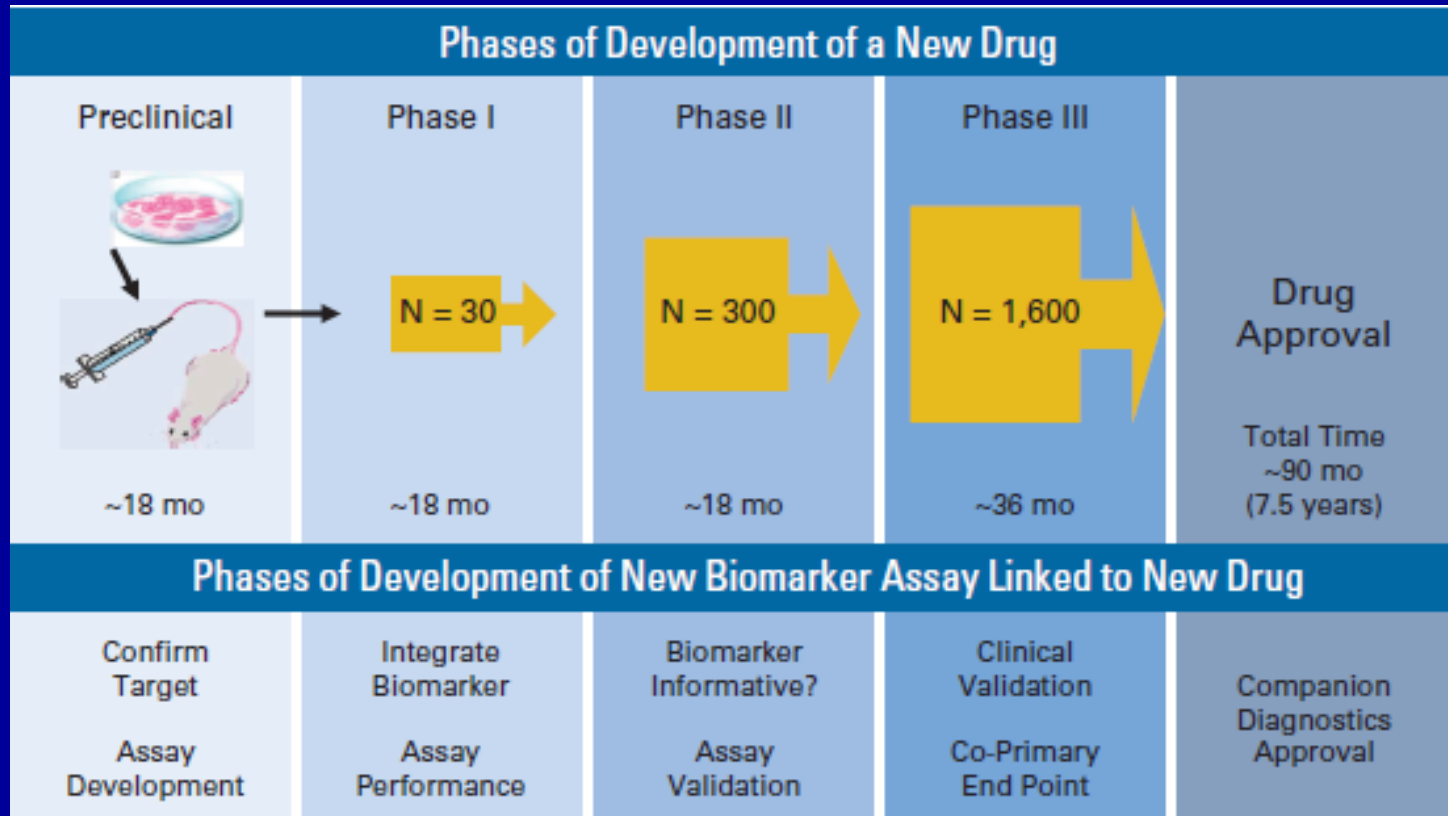
CITOTOXIKUS

Maximális
tolerálható dózis

CÉLZOTT

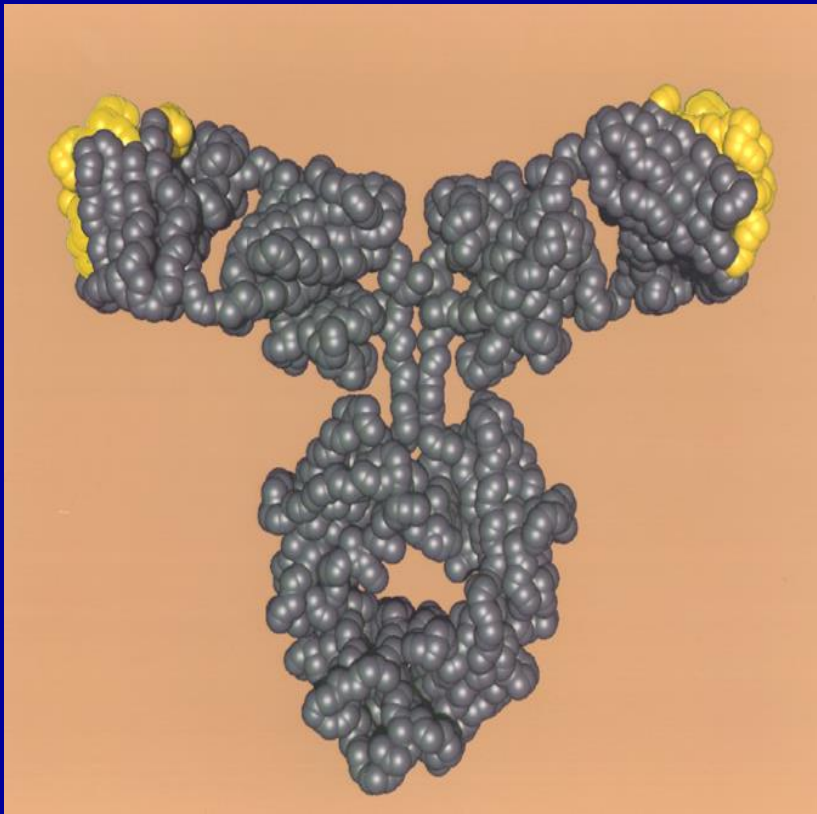
Biologailag
leghatékonyabb dózis

Célzott terápia kifejlesztésének időintervallumai



Teranosztika

Bevacizumab: rekombináns humán VEGF-A ellenes monoklonális antitest

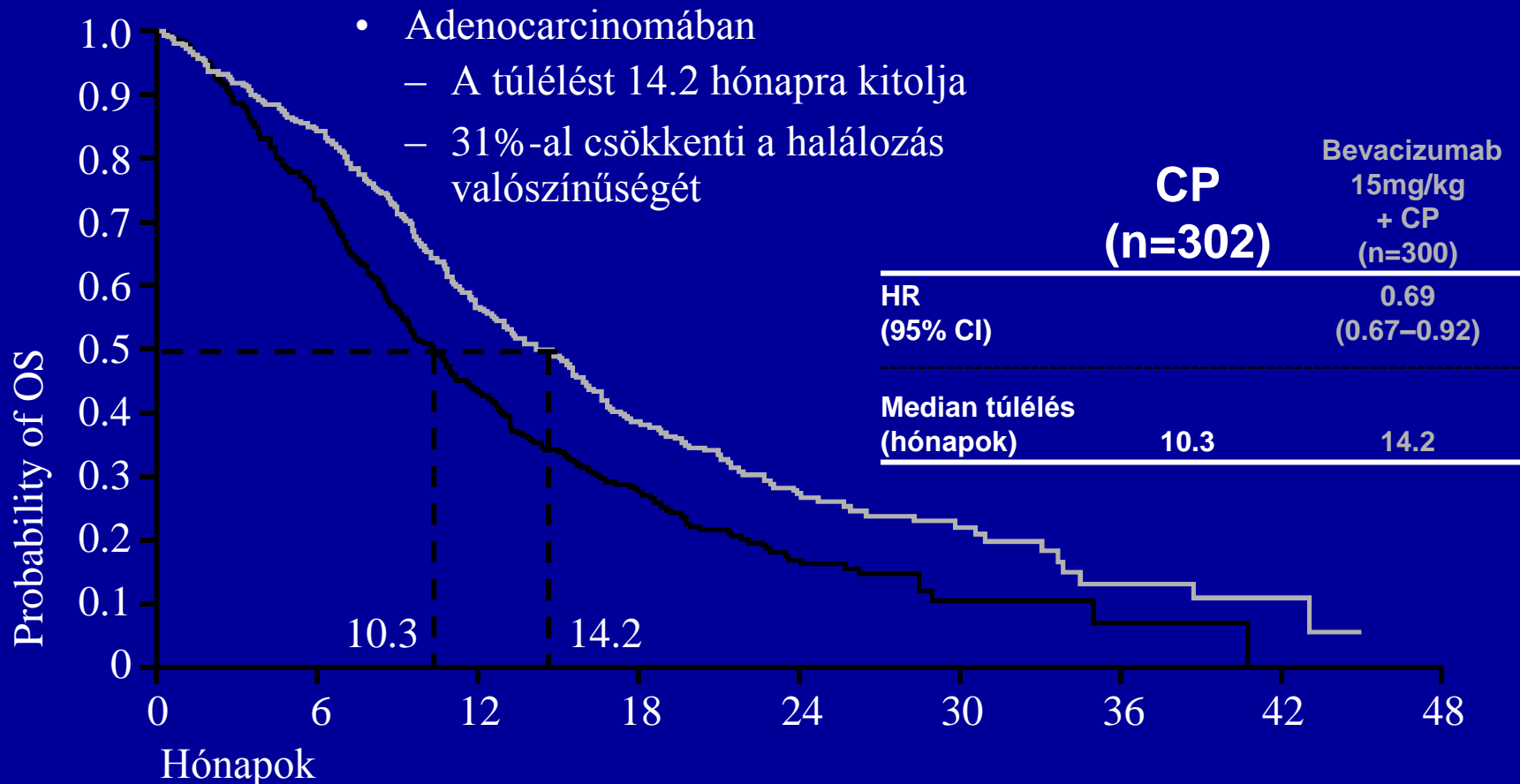


- Tumor proliferáció gátlás
- /VEGFR2 – VEGF-A/
- Endothel proliferáció gátlás

Avastin és nem-kissejtes tüdőrák

Következtetések

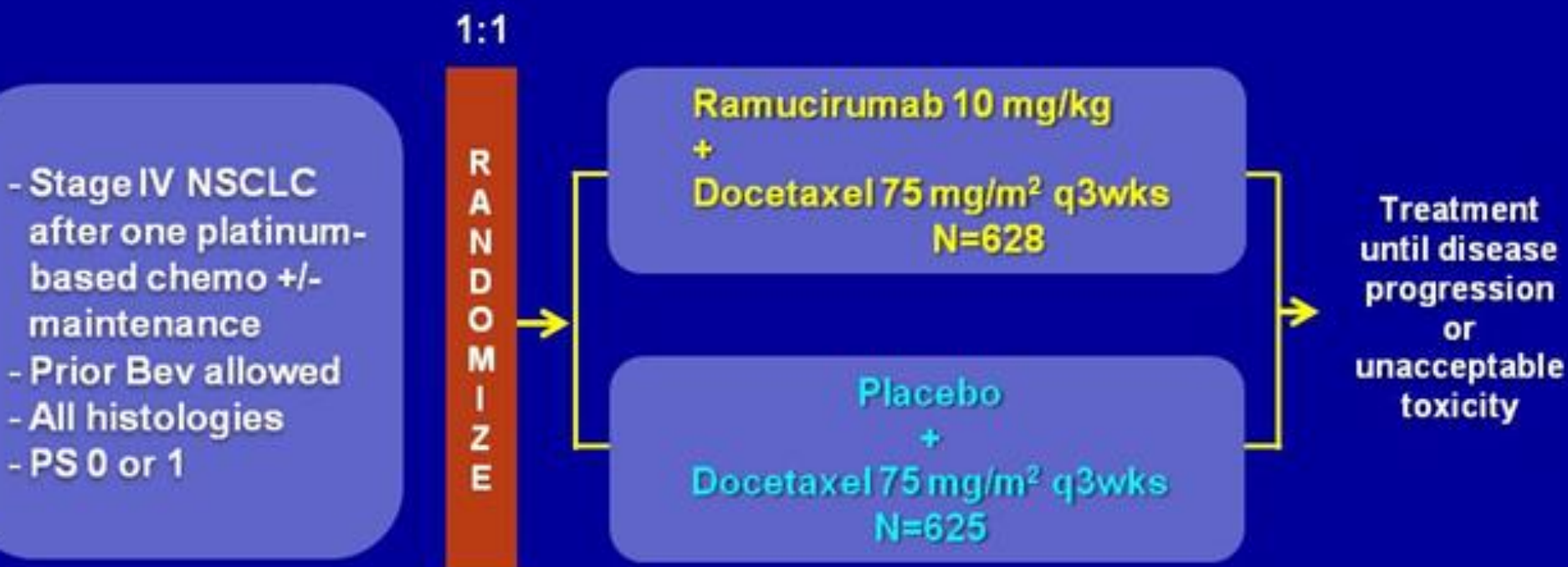
- Adenocarcinomában
 - A túlélést 14.2 hónapra kitolja
 - 31%-al csökkenti a halálozás valószínűségét



Van-e az angiogenezis gátlóknak szerepe a nem kissejtes tüdőrák másodvonalbeli kezelésében ?

- **Nintedanib** (oral VEGFR 1,2,3, FGFR and PDGFR inhibitor)
 - LUME Lung 1
nintedanib + docetaxel vs placebo + docetaxel
 - LUME Lung 2
nintedanib + pemetrexed vs placebo + pemetrexed
- **Ramucirumab** (IV VEGFR2 inhibitor)
 - REVEL
ramucirumab + docetaxel vs placebo + docetaxel
 - *Abstract #LBA8006[^] (Monday, June 2nd; oral session)*

REVEL: Study Design



Stratification factors:

- ECOG PS 0 vs 1
- Gender
- Prior maintenance
- East-Asia vs. ROW

Primary endpoint: **Overall Survival**

Secondary endpoints:

PFS, ORR, safety, patient-reported outcomes

Tumor Response by RECIST v1.1

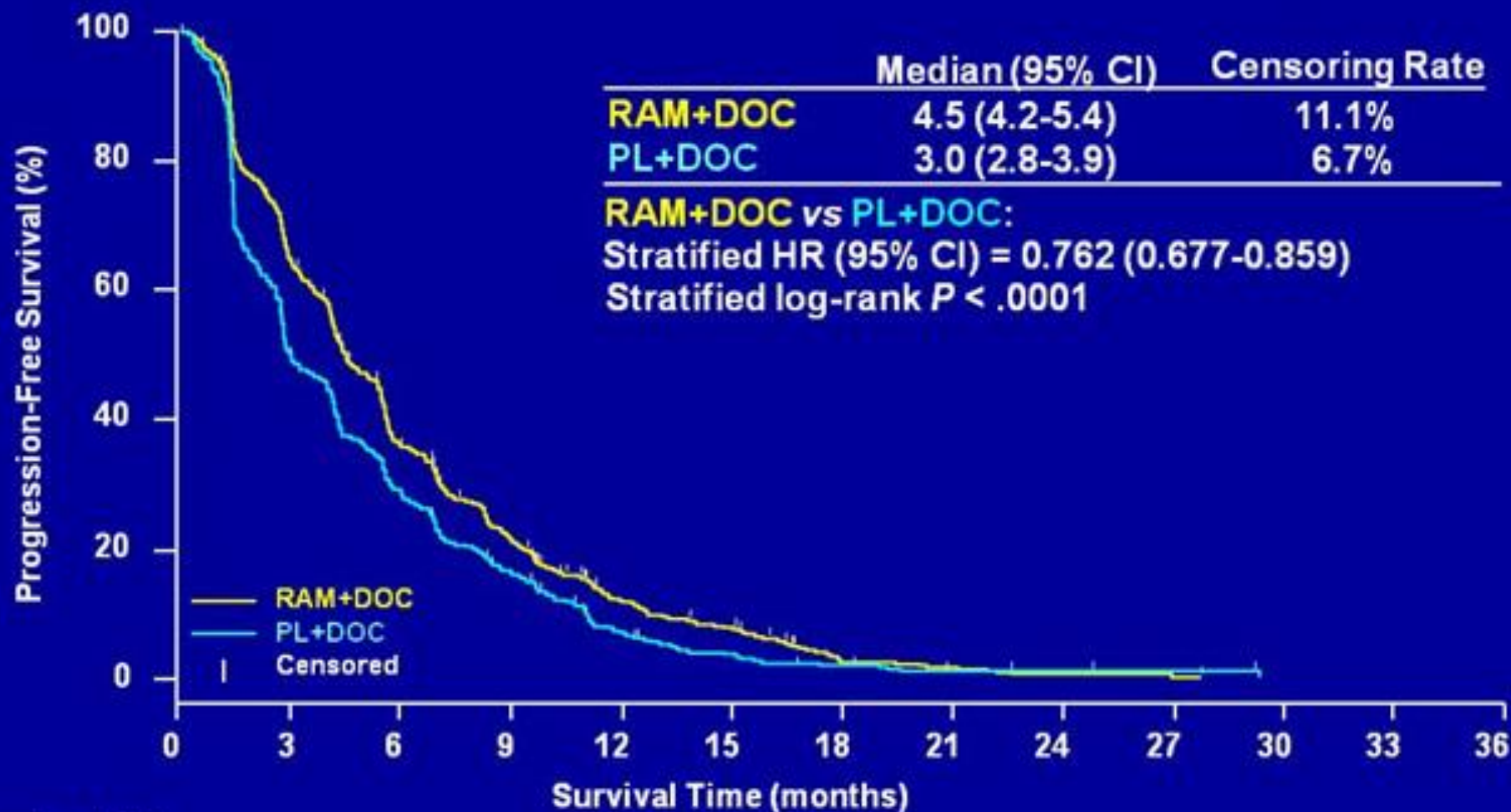
ITT Population, Investigator Assessment

	RAM+DOC N=628	PL+DOC N=625	P-value
Response, n (%)			
CR	3 (0.5)	2 (0.3)	
PR	141 (22.5)	83 (13.3)	
SD	258 (41.1)	244 (39.0)	
PD	128 (20.4)	206 (33.0)	
Unknown/not assessed	98 (15.6)	90 (14.4)	
ORR (CR+PR), % (95% CI)	22.9 (19.7-26.4)	13.6 (11.0-16.5)	<.001
DCR (CR+PR+SD), % (95% CI)	64.0 (60.1-67.8)	52.6 (48.6-56.6)	<.001

Abbreviations: CI=confidence interval; CR=complete response; DCR=disease control rate; ITT=intention-to-treat; ORR=objective response rate; PD=progressive disease; PR=partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD=stable disease

Progression-Free Survival

ITT Population, Investigator Assessment

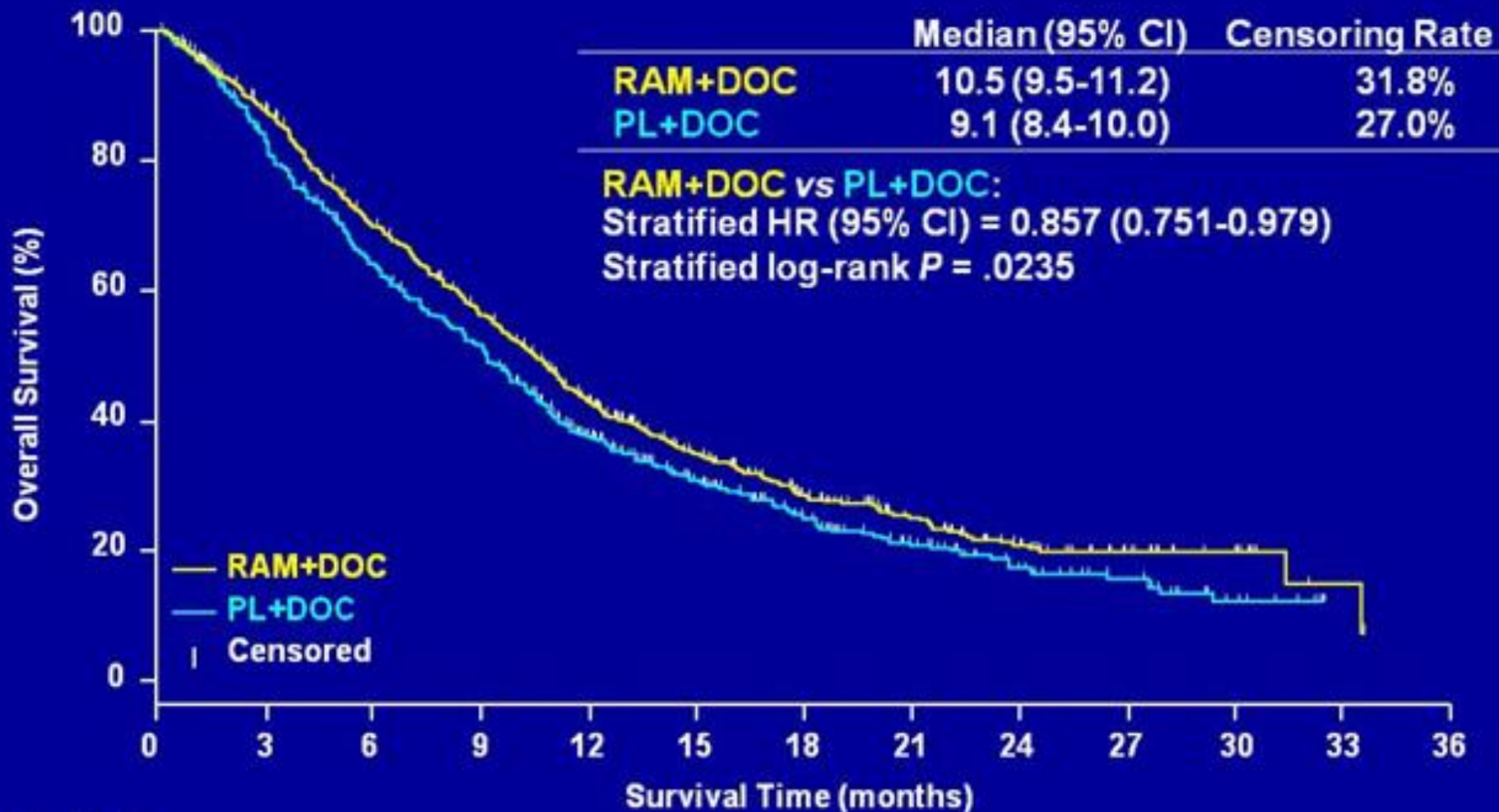


Number at risk

RAM+DOC	628	383	204	120	59	38	11	7	3	3	0	0	0
PL+DOC	625	301	172	95	37	17	9	4	3	2	0	0	0

Overall Survival

ITT Population



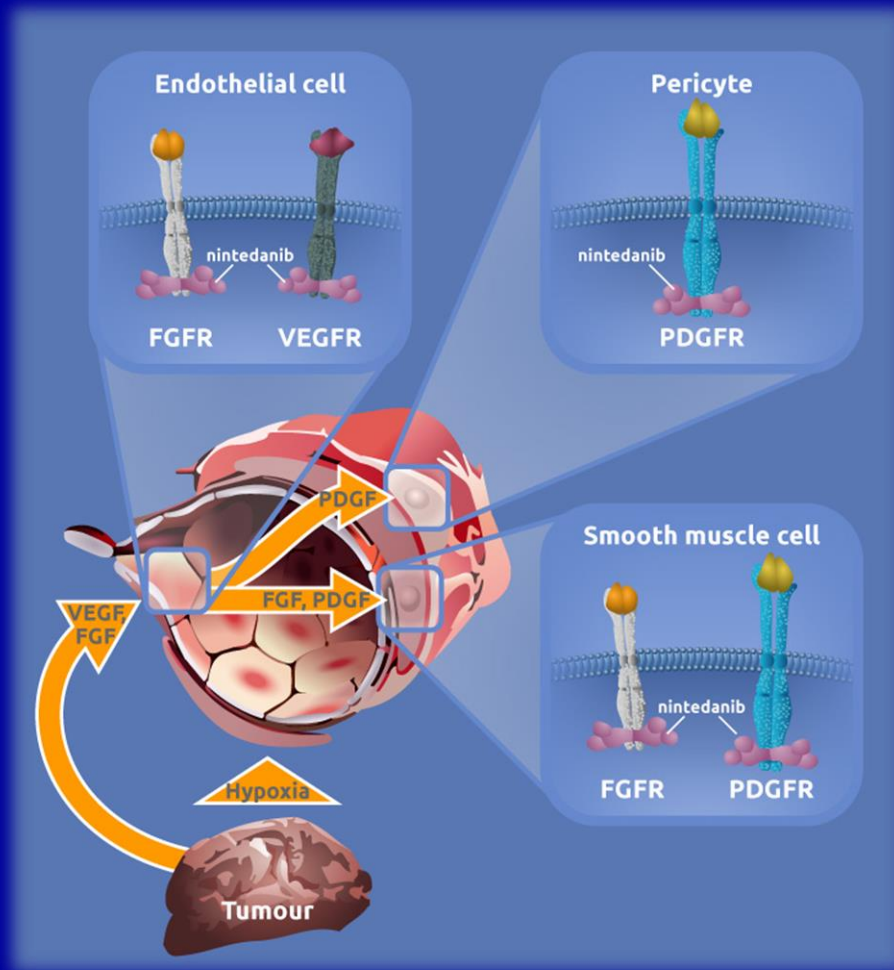
Number at risk

RAM+DOC	628	527	415	329	231	156	103	70	45	23	11	2	0
PL+DOC	625	501	386	306	197	129	86	56	36	23	9	0	0

RAVEL vizsgálat

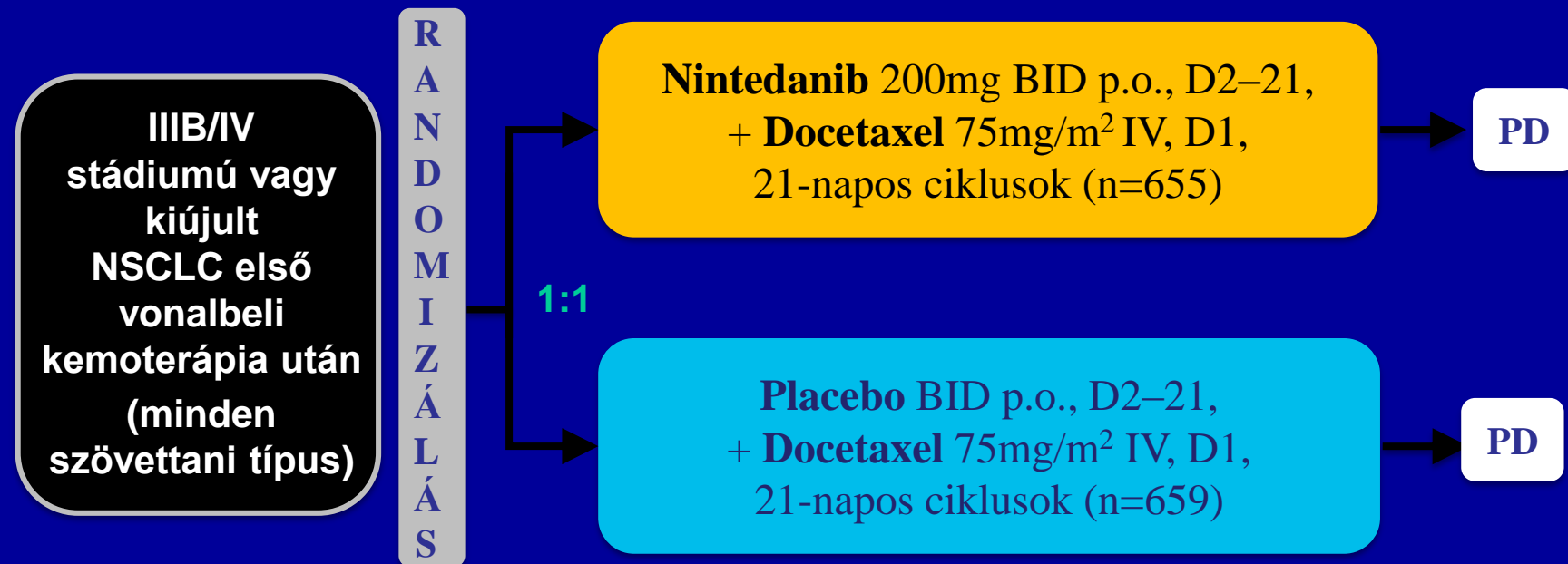
A vizsgálat végpontjai teljesültek, mind a teljes túlélés, mind pedig a progresszió mentes túlélés szignifikánsan javult.

A nintedanib hatásmechanizmusa



- Orális angiokinase inhibitor
- Célozza a VEGFR 1–3, FGFR 1–3, and PDGFR α/β és RET útvonalat
- Jól kombinálható:
 - Docetaxel
 - Pemetrexed
 - Paclitaxel/carboplatin
 - Gemcitabine/cisplatin
 - Afatinib
- Nintedanib hatékony a fázis II –es vizsgálatokban NSCLC esetén

A LUME Lung 1 klinikai vizsgálat felépítése



N=1314

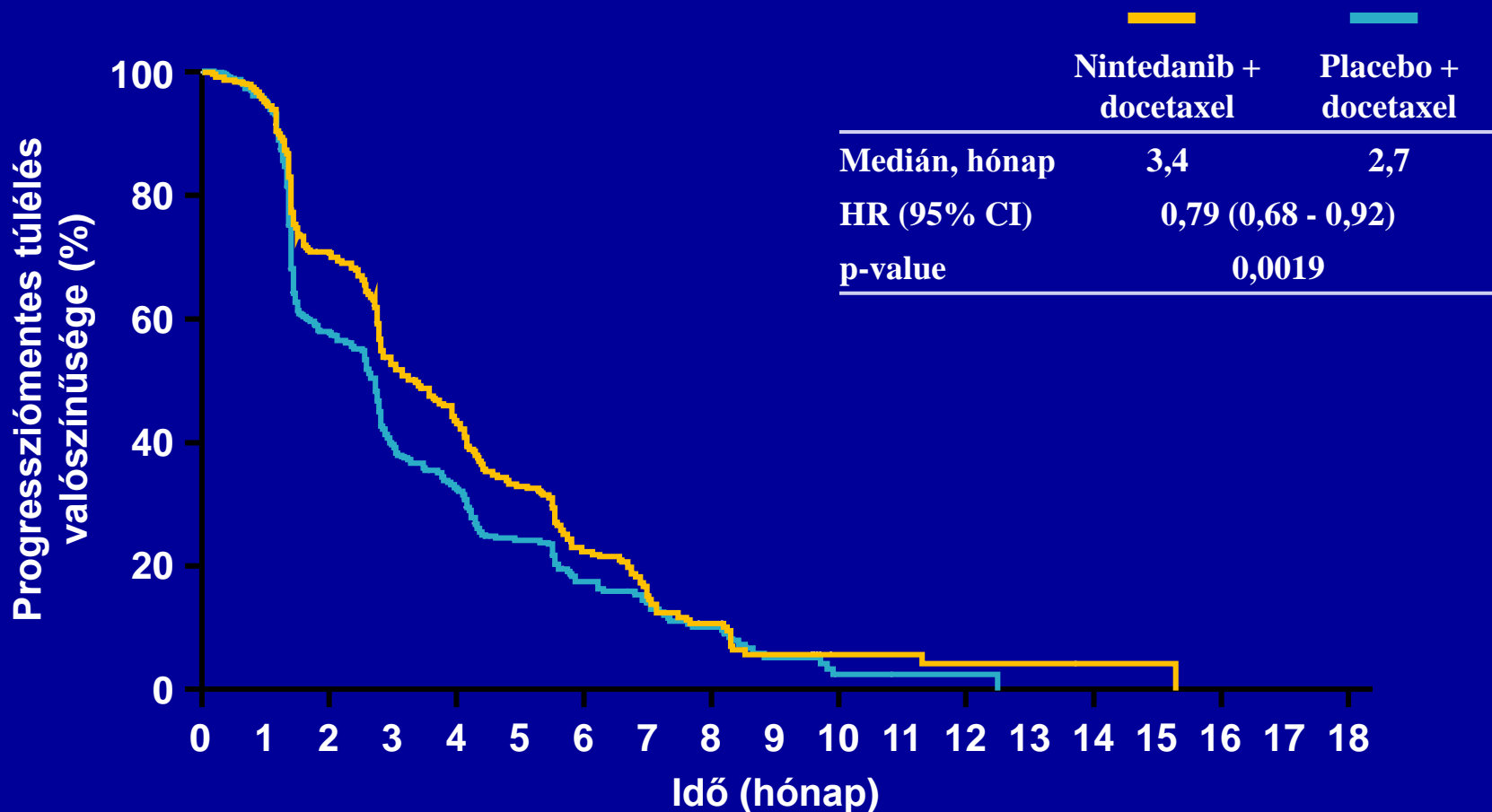
Docetaxel ciklusok száma nem volt korlátozva
Legalább 4 ciklus kombinált kezelés

Régiók: Európa / Ázsia / Dél-Afrika

Stratifikáció: ECOG PS (0 vs 1)
Megelőző bevacizumab (igen vs nem)
Histology (squamous vs non-squamous)

Elsődleges végpont: Progressziómentes túlélés

(Független központi értékelés)

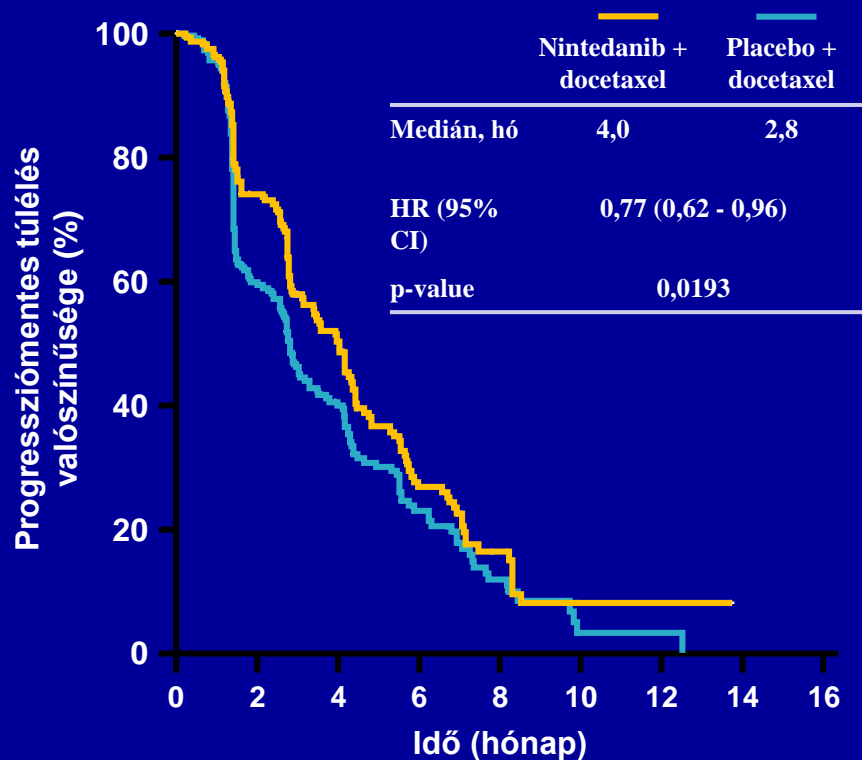


Kockázatnak kitett betegek száma:

Nintedanib	565	295	155	57	19	4	3	1	0
Placebo	569	250	116	43	21	2	1	0	0

Progressziómentes túlélés

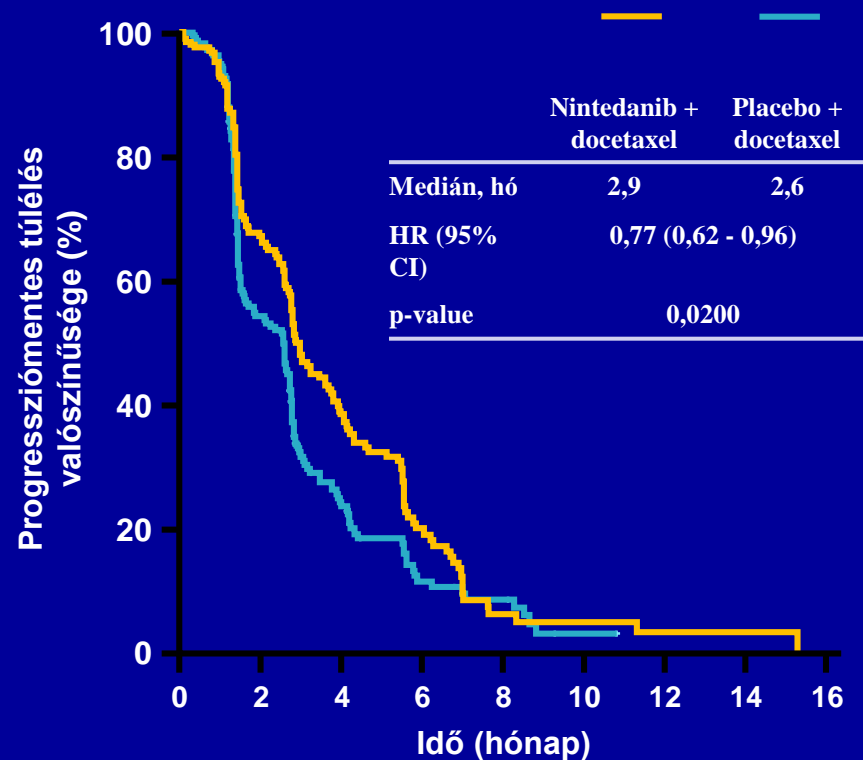
Adenocarcinoma



Kockázatnak kitett betegek száma:

Nintedanib	277	150	86	32	13	1	1	0
Placebo	285	129	70	28	12	1	1	0

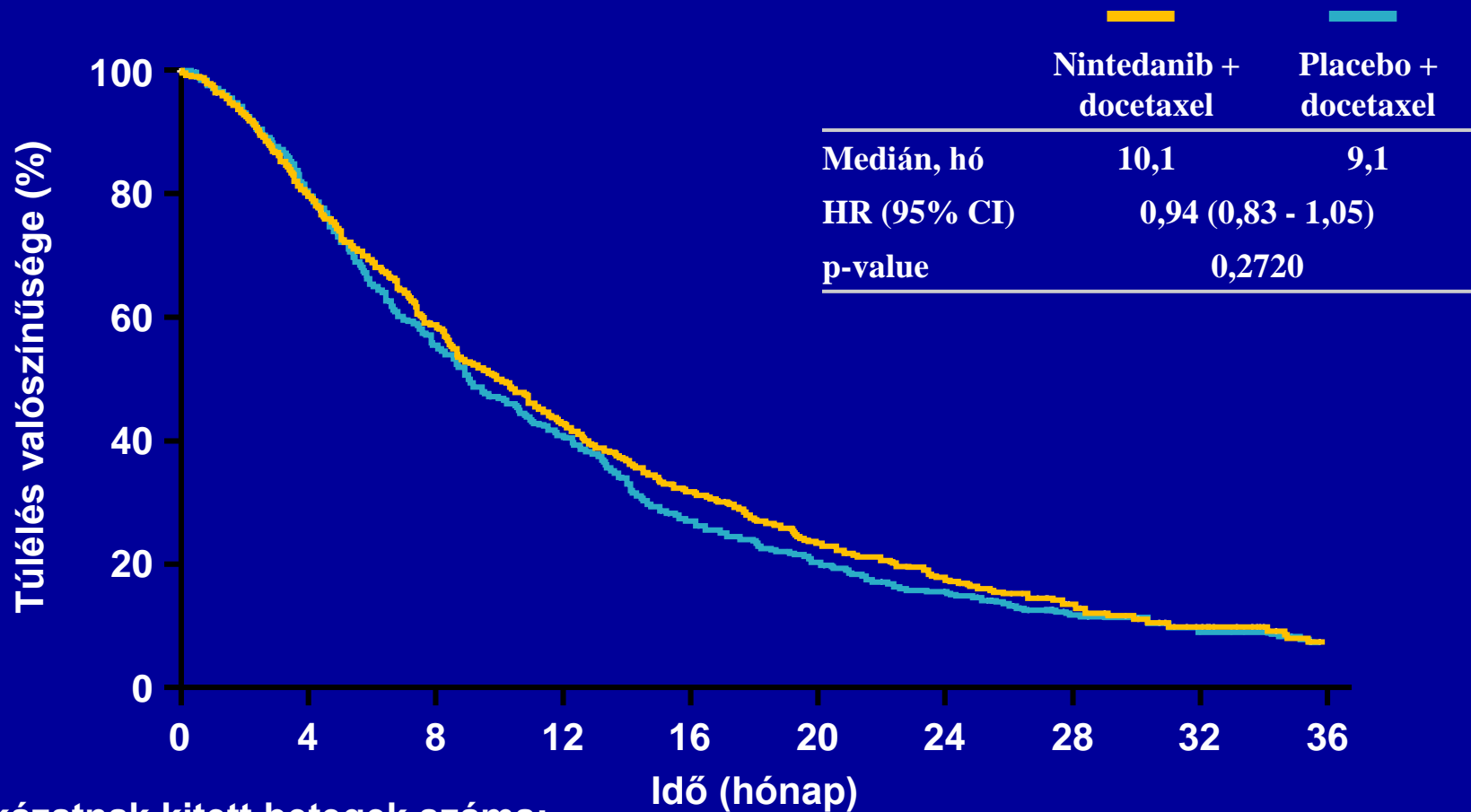
Laphámsejtes carcinoma



Kockázatnak kitett betegek száma:

Nintedanib	240	122	59	22	5	3	2	1	0
Placebo	247	101	36	13	8	1	0	0	0

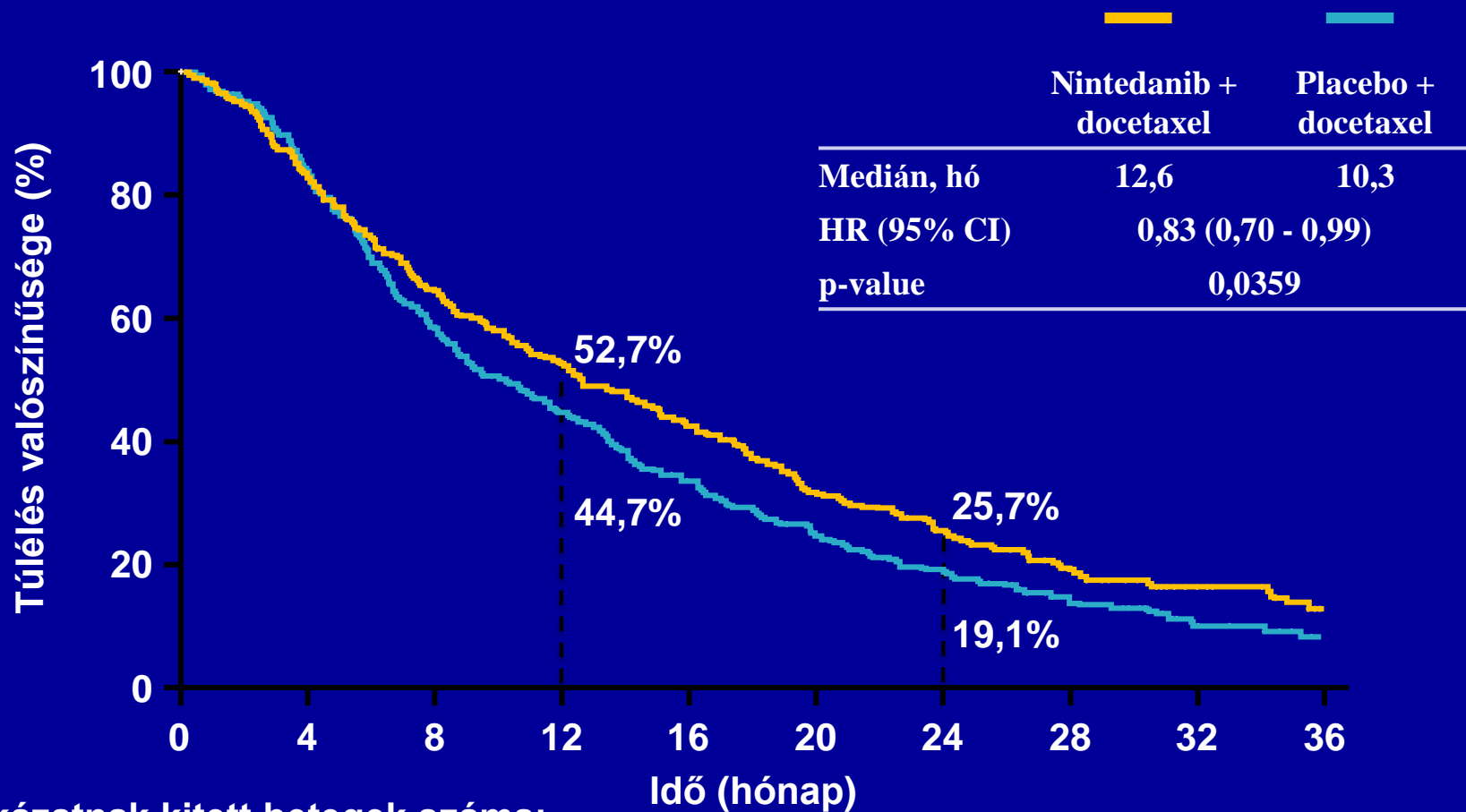
Teljes túlélés



Kockázatnak kitett betegek száma:

Nintedanib	655	516	374	271	200	147	106	67	34	14
Placebo	659	511	344	250	162	120	91	58	28	13

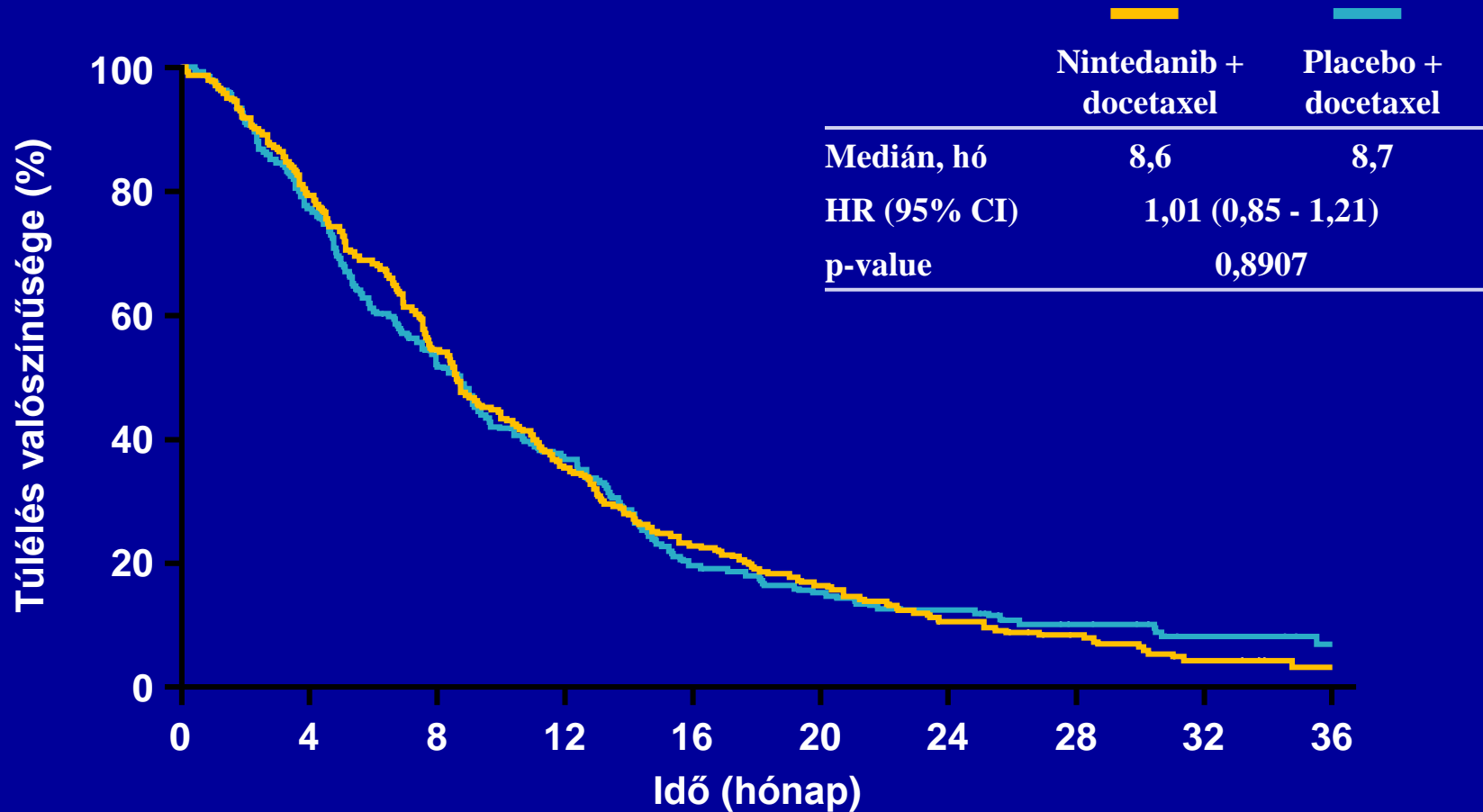
Teljes túlélés - Adenocarcinoma



Kockázatnak kitett betegek száma:

Nintedanib	322	263	203	163	131	96	72	46	25	10
Placebo	336	269	184	139	101	73	55	33	15	7

Teljes túlélés - Laphámsejtes carcinoma



Kockázatnak kitett betegek száma:

Nintedanib	276	216	145	94	61	44	28	18	8	3
Placebo	279	205	134	94	50	38	31	21	10	6

Mind a LUME LUNG 1 vizsgálat, mind pedig a REVEL vizsgálat eredményei alapján a nem kissejtes tüdőrák másodvonalas kezelésében a citotoxikus monoterápiához hozzáadott célzott terápia szignifikánsan javította a betegek életkilátásait.

MONOTERÁPIA STANDARD MÁSODVONALBAN???

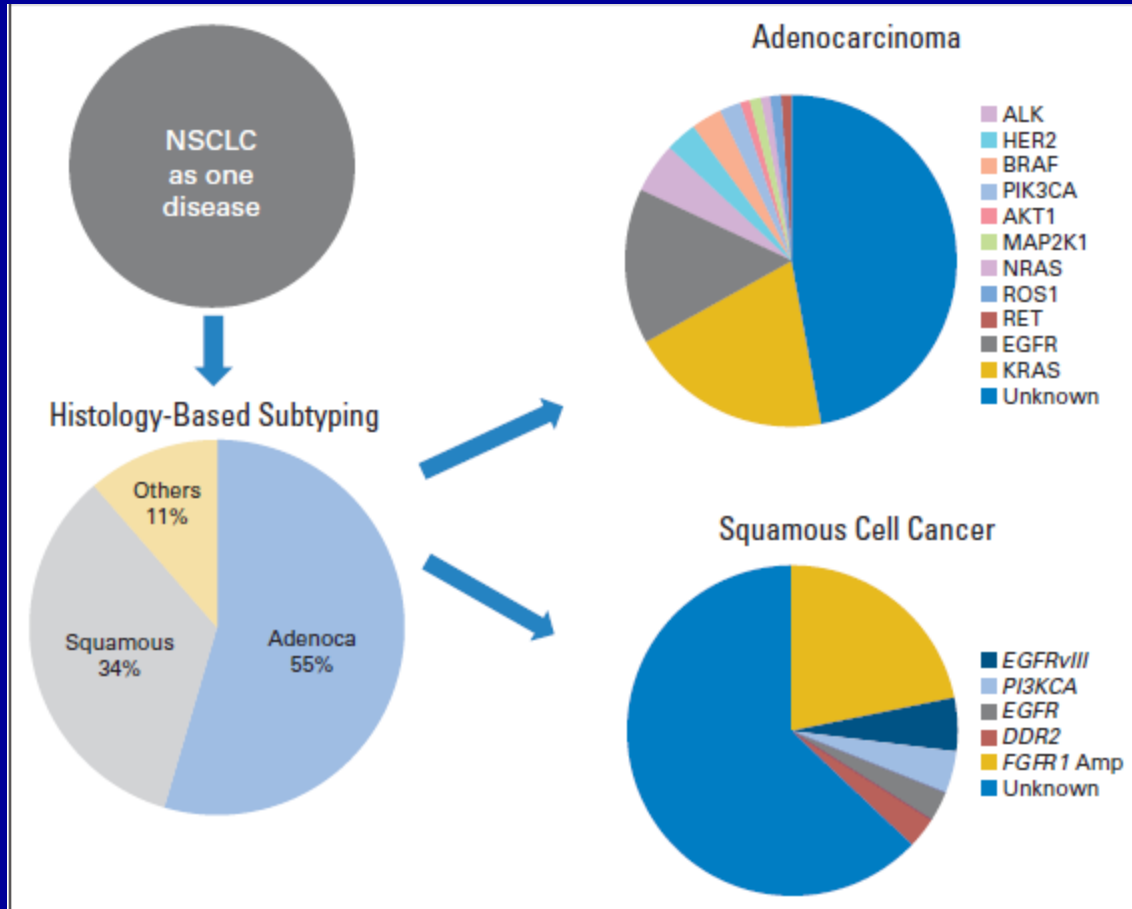
Biomarker.....biomarker.....biomarker.....!!!

Célzott kezelés

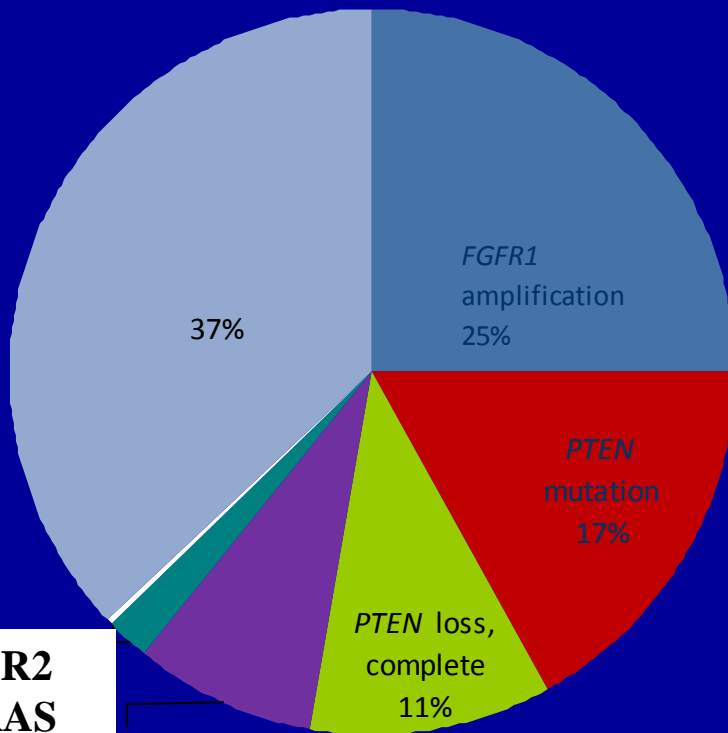
- a rezisztenciát okozó génhibák kizárása
- az aktiváló gének megtalálása, azok lecsendesítése

HATÉKONYSÁG NÖVELÉSE

Mutációk, melyhez célzott terápia rendelhető



Laphámsejtes carcinoma



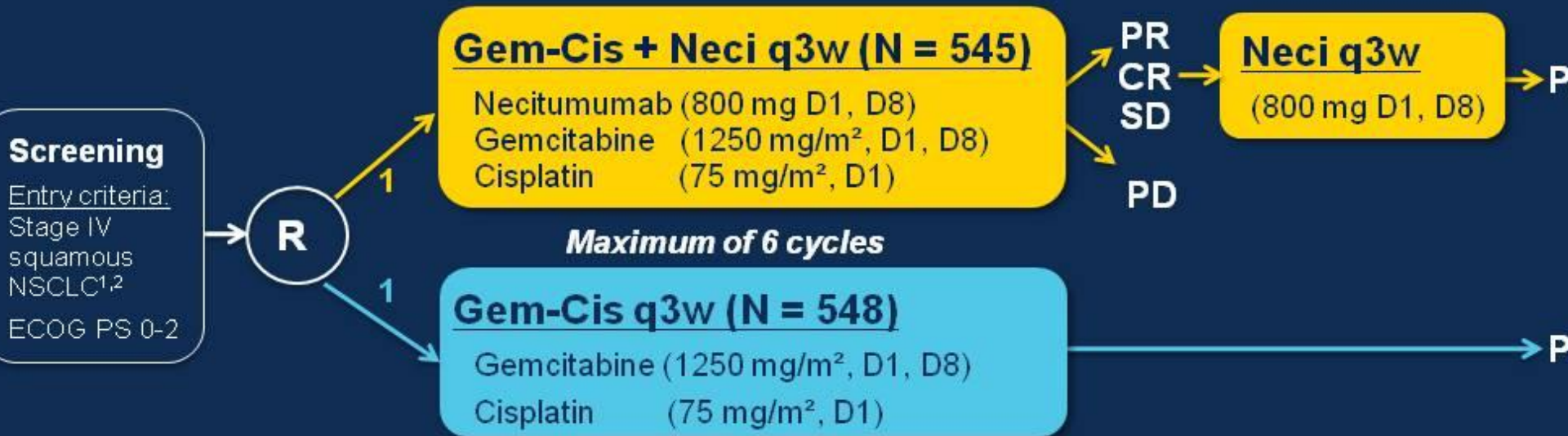
Target	N	Frequency	95% CI
<i>FGFR1</i> amplification	13/52	25%	15–38%
<i>PTEN</i> mutation	3/18	17%	5–37%
<i>PTEN</i> loss, complete	3/27	11%	3–26%
<i>PIK3CA</i> mutation	4/52	8%	2–17%
<i>KRAS</i> mutation	1/52	2%	1–9%
<i>DDR2</i> mutation	0/18	0%	0–15%

Laphámsejtes carcinoma

- A laphámsejtes carcinoma genetikai háttere a tüdődaganatok egy meghatározott molekuláris alcsoportját képviseli, melynek heterogenitása alapján megfelelő target ismeretében potenciálisan alkalmas különböző célzott terápiák sikeres alkalmazására.

Study Design

SQUIRE vizsgálat



Randomization (R) stratified by: ECOG PS (0-1 vs. 2) and geographic region (North America, Europe and Australia; vs. South America, South Africa and India; vs. Eastern Asia)

Patient selection not based on EGFR protein expression

Radiographic tumor assessment (investigator read): at baseline and every 6 weeks until PD

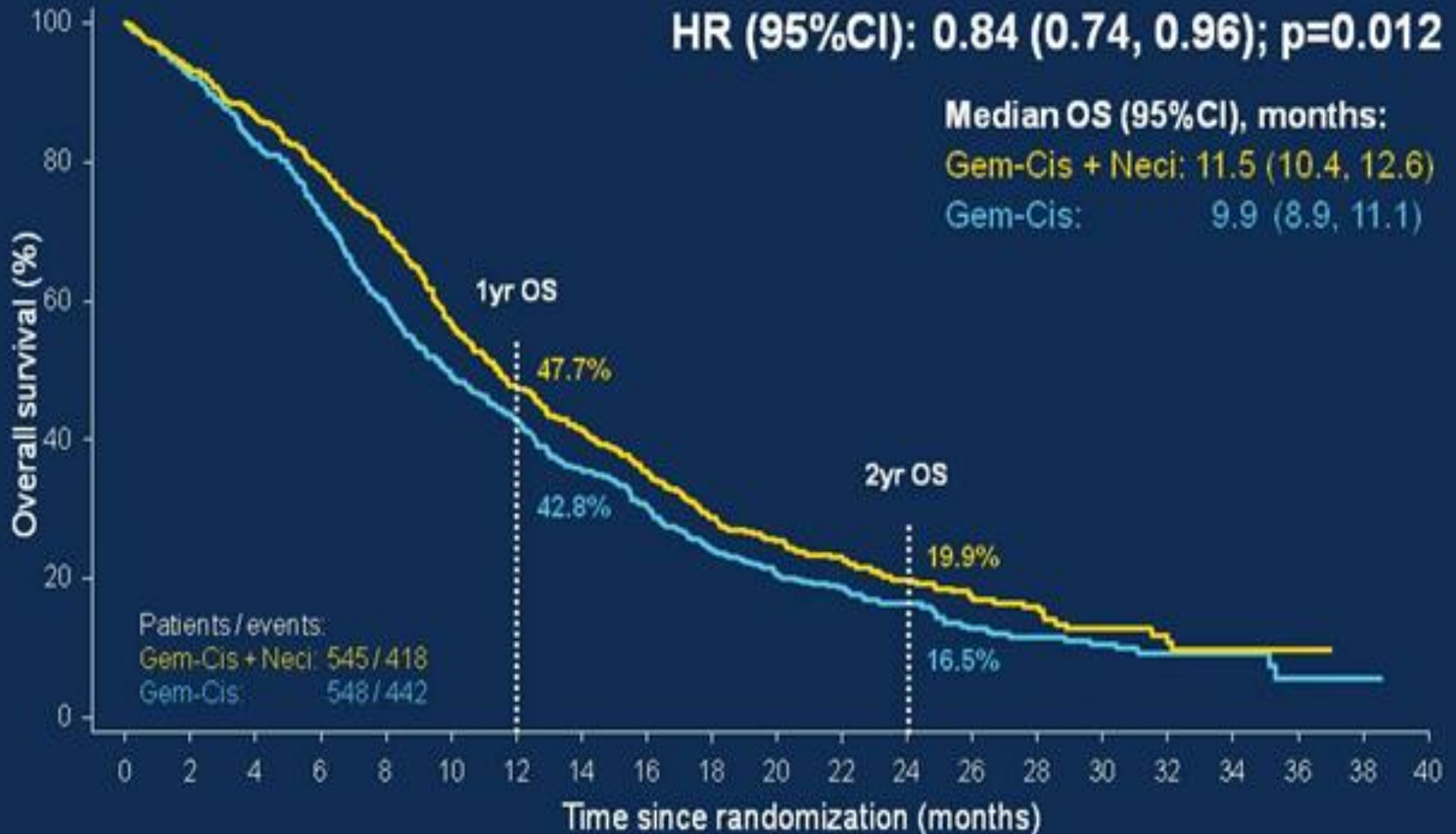
Mandatory tissue collection

¹ AJCC TNM Classification, 7th edition, 2009; ² UICC TNM Classification of Malignant Tumors, 7th edition, 2009

A vizsgálatba bevont betegek jellemzői:

	Gem-Cis + Neci (N = 545)	Gem-Cis (N = 548)
Male / female, %	83 / 17	84 / 16
Age: years, median (range)	62 (32-84)	62 (32-86)
<70 years / ≥70 years, %	80 / 20	82 / 18
Caucasian / Asian / other, %	84 / 8 / 8	83 / 8 / 9
ECOG PS 0-1 / 2, %	91 / 9	91 / 9
Smoker / ex-light smoker / non-smoker, %	92 / 3 / 5	90 / 5 / 5
Metastatic sites: lung / bone / liver / brain, %	83 / 22 / 20 / 5	83 / 24 / 21 / 6
1 site / 2 sites / >2 sites, %	9 / 35 / 55	9 / 35 / 56

Elsődleges végpont: teljes túlélés



Follow-up time (median): Gem-Cis + Neci: 25.2 months; Gem-Cis: 24.8 months

Progressziómentes túlélés

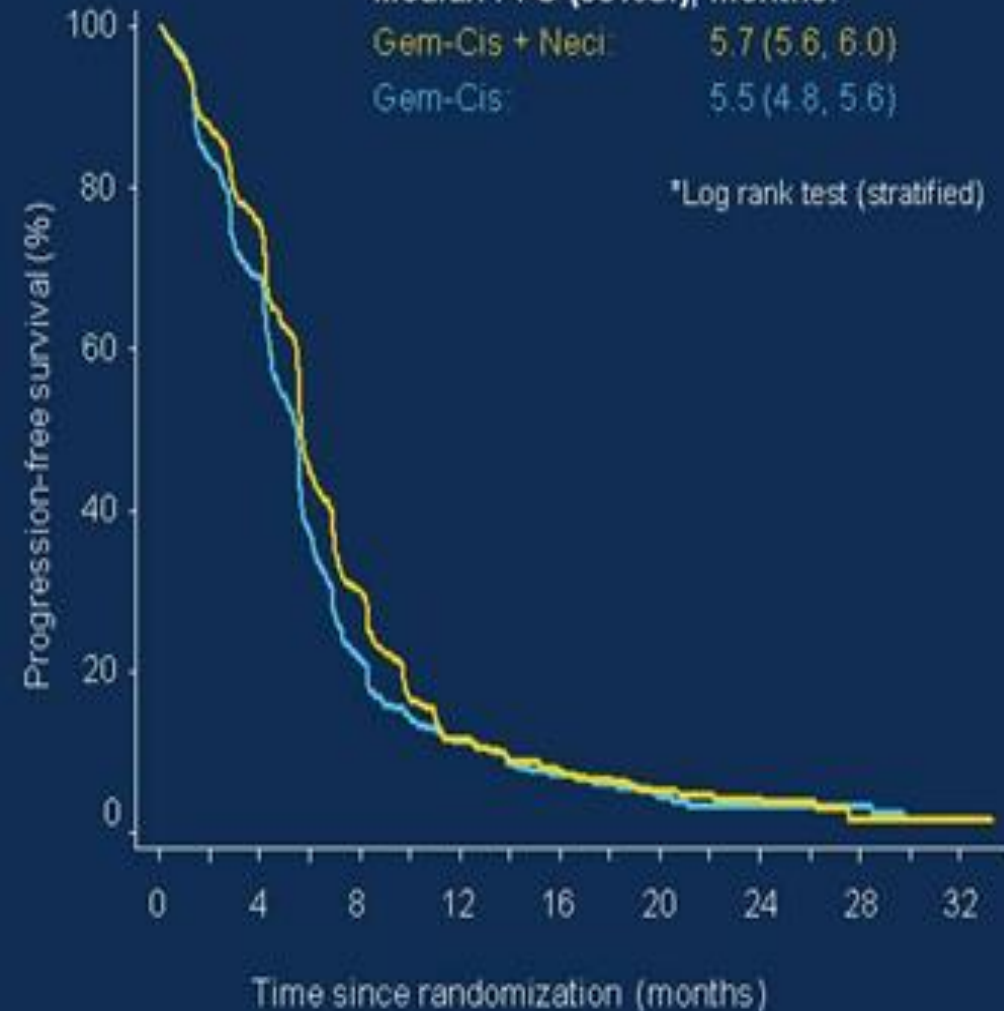
HR (95% CI): 0.85 (0.74, 0.98); p=0.020*

Median PFS (95%CI), months:

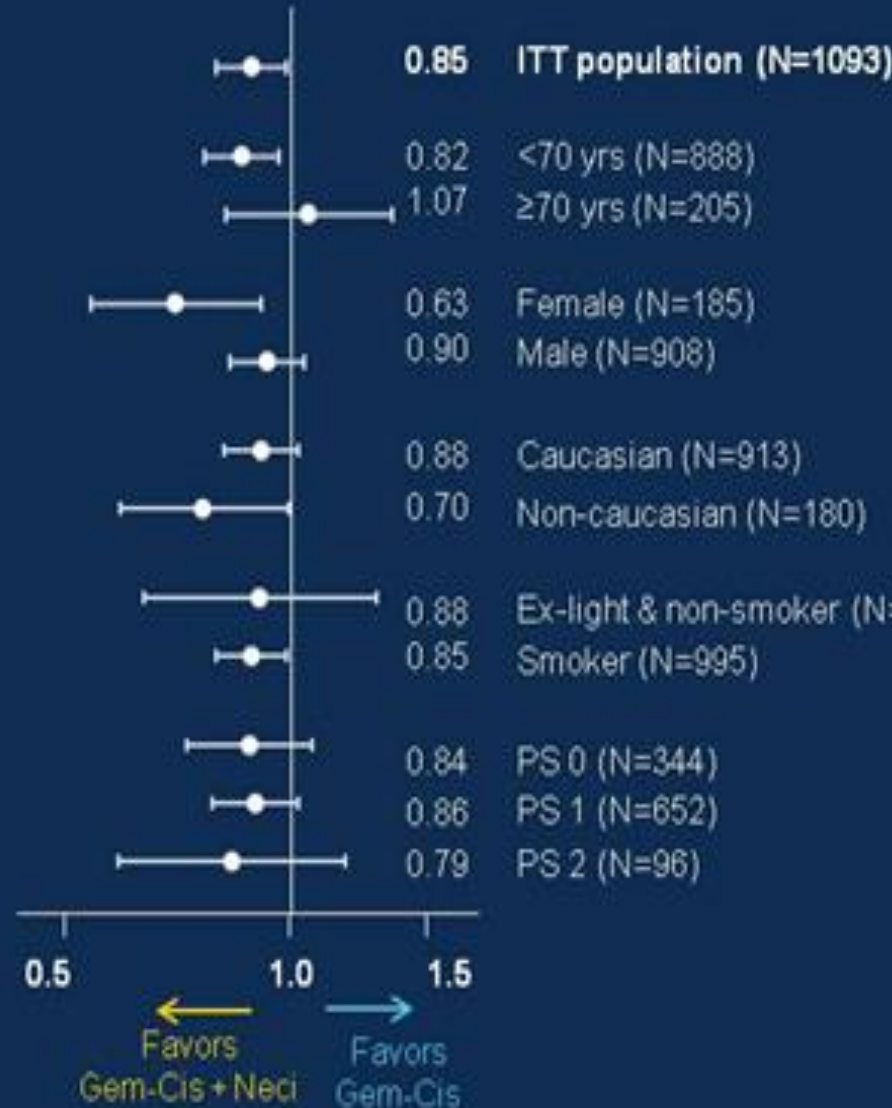
Gem-Cis + Neci: 5.7 (5.6, 6.0)

Gem-Cis: 5.5 (4.8, 5.6)

*Log rank test (stratified)



Hazard ratio

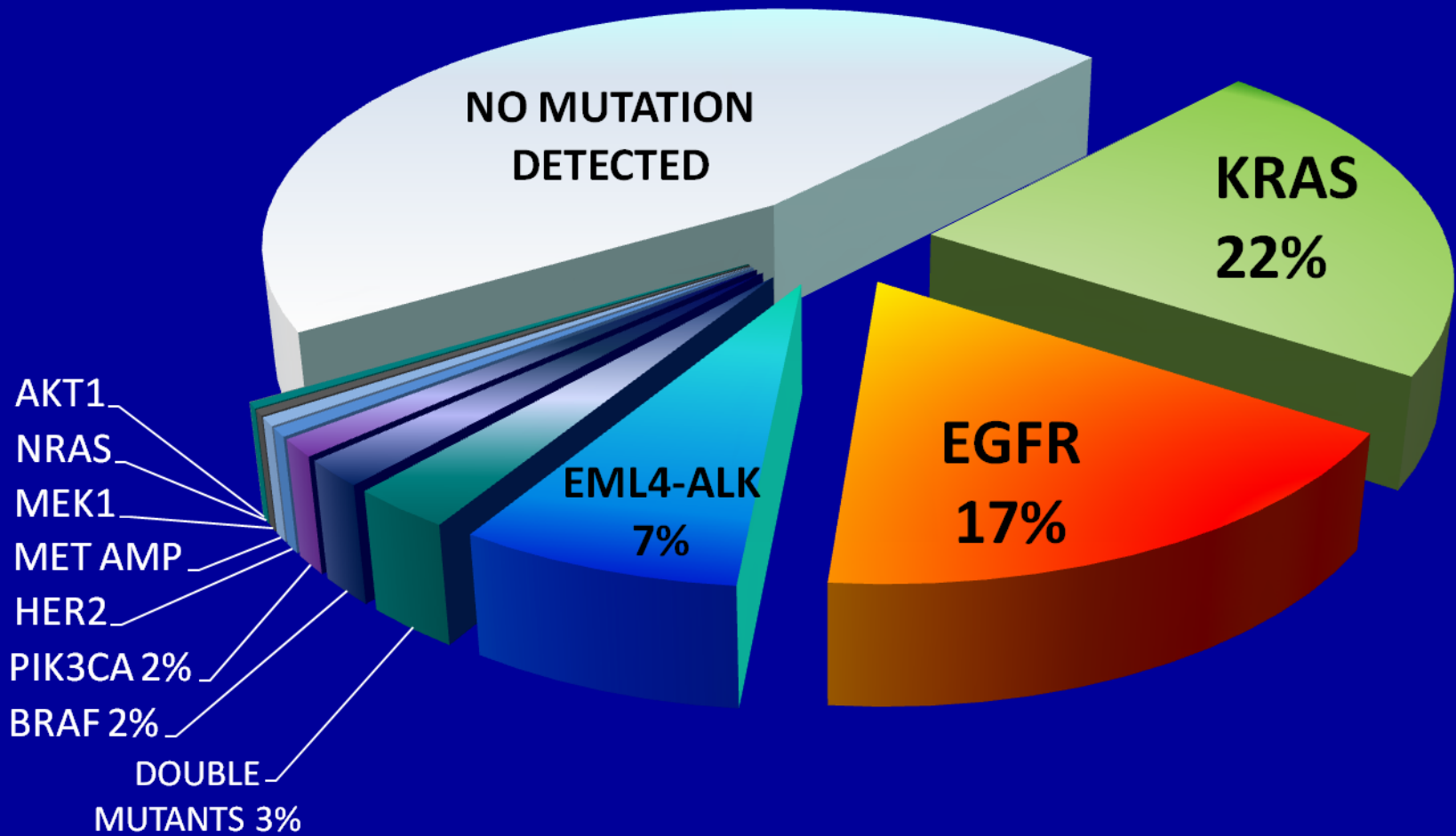


SQUIRE vizsgálat

Laphámsejtes karcinoma, hosszú idő óta az első pozitív vizsgálat

- Biomarker.....biomarker.....biomarker.....!!!

Mutációk előfordulási aránya











EGFR TK gátlók:

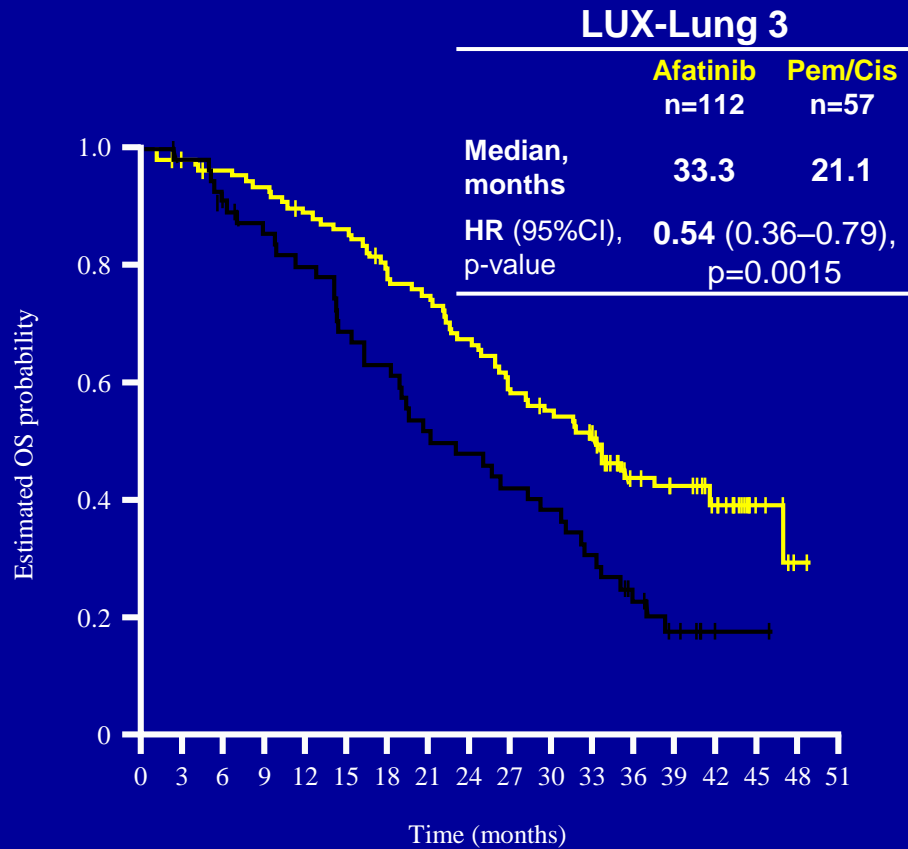
- Első generációs (gefitinib, erlotinib)
- Második generációs (afatinib, dacomitinib)
- Harmadik generációs (AZD 9291, CO 1686...)

EGFR mutáns tüdőrák

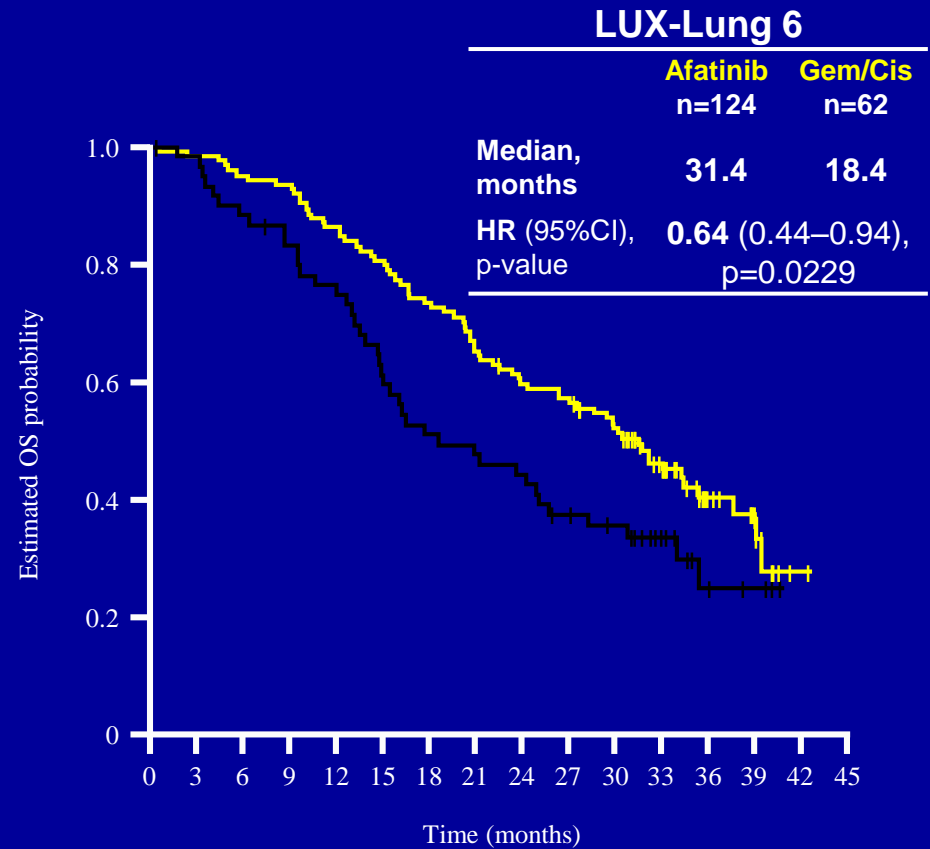
EGFR Mutated NSCLC: Targeted Therapy

Country	Trial	Agent	RR (%)		Median PFS (mo)		Median OS (mo)	
			TKI	Chemo	TKI	Chemo	TKI	Chemo
	IPASS Mut +	gefitinib	71.2	47.3	9.5	6.3	21.6	21.9
	First-SIGNAL Mut +	gefitinib	84.6	37.5	8.4	6.7	30.6	26.5
	WJTOG	gefitinib	62.1	32.2	9.2	6.3	30.9	NR
	NEJ002	gefitinib	73.7	30.7	10.8	5.4	27.7	26.6
	OPTIMAL	erlotinib	83	36	13.7	4.6	22.6	28.8
	EURTAC	erlotinib	58	15	9.7	5.2	19.3	19.5
	LUX-Lung 3	afatinib	56.1	22.6	11.1	6.9	NR	NR
	LUX-Lung 6	afatinib	66.9	23.0	11.0	5.6	NR	NR

Teljes túlélés: Del19 alcsoport

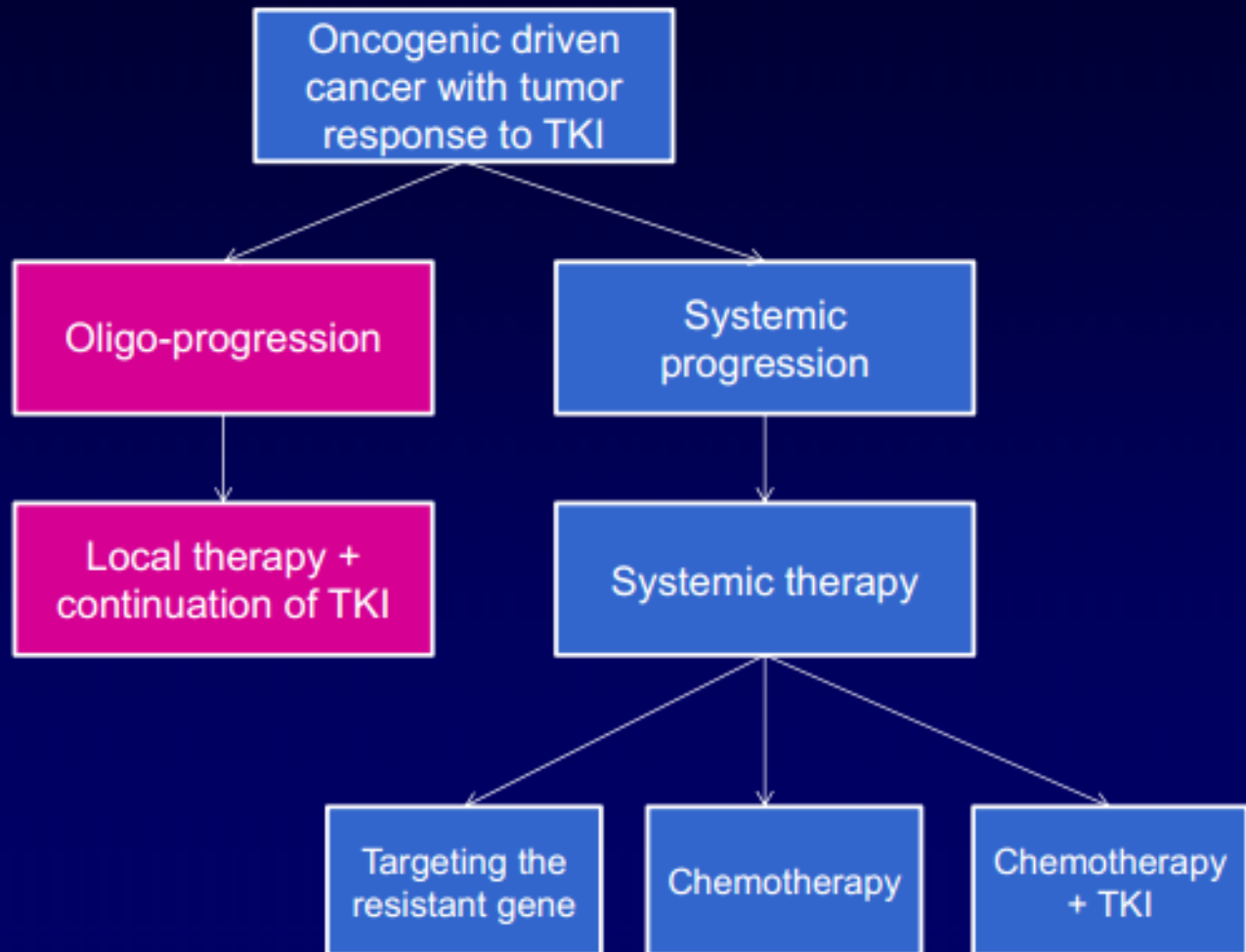


No of patients	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Afatinib	112	108	105	102	96	93	83	80	72	62	58	51	34	30	21	6	1	0
Pem/Cis	57	55	50	46	43	37	33	27	25	22	20	16	10	6	1	1	0	0

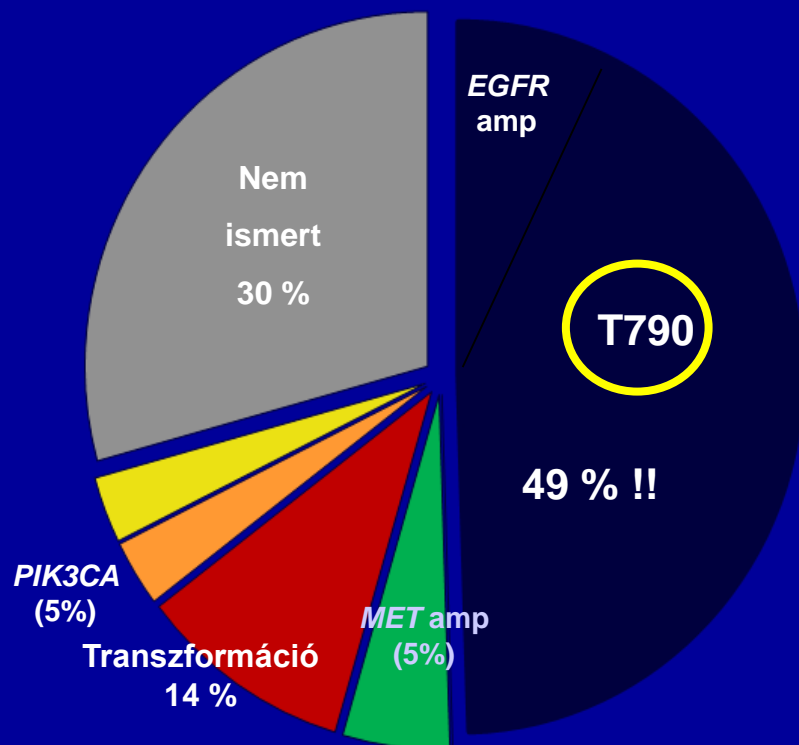


No of patients	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Afatinib	124	122	118	115	106	99	90	80	73	69	59	39	16	8	1	0
Gem/Cis	62	58	53	49	44	35	30	28	26	21	18	11	4	3	0	0

Treatment of TKI Resistance



Az első generációs EGFRTKI kezelés során kialakult szerzett rezisztencia



A primer és a szerzett rezisztencia áttörése

- T 790 mutáció esetén is hatékony vegyületek
- C-Met gátlók

A rezisztenciát okozó gén támadása: Harmadik generációs EGFR TKI vegyületekkel

Study design

Phase I, open-label, multicenter study of AZD9291 administered once daily in Asian and Western patients with advanced NSCLC who have documented radiological progression while on prior therapy with an EGFR-TKI (AURA; NCT01802632)

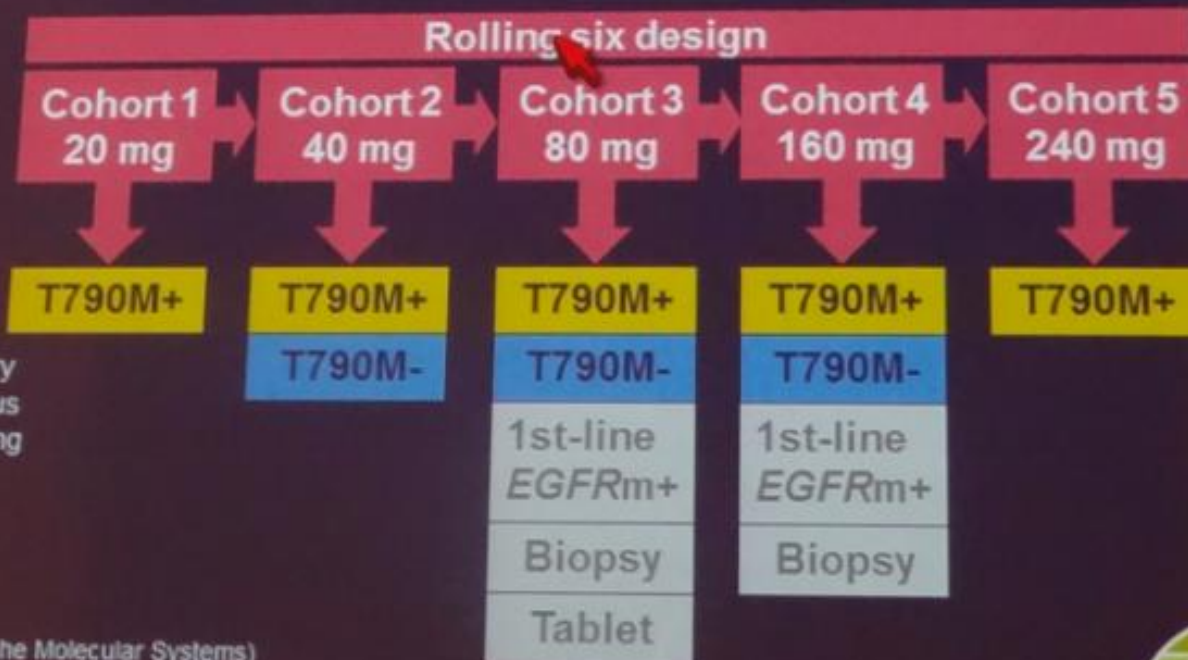
Objectives

Primary: safety and tolerability in EGFR-TKI-refractory patients

Secondary include: define maximum tolerated dose, pharmacokinetics, preliminary efficacy

Escalation

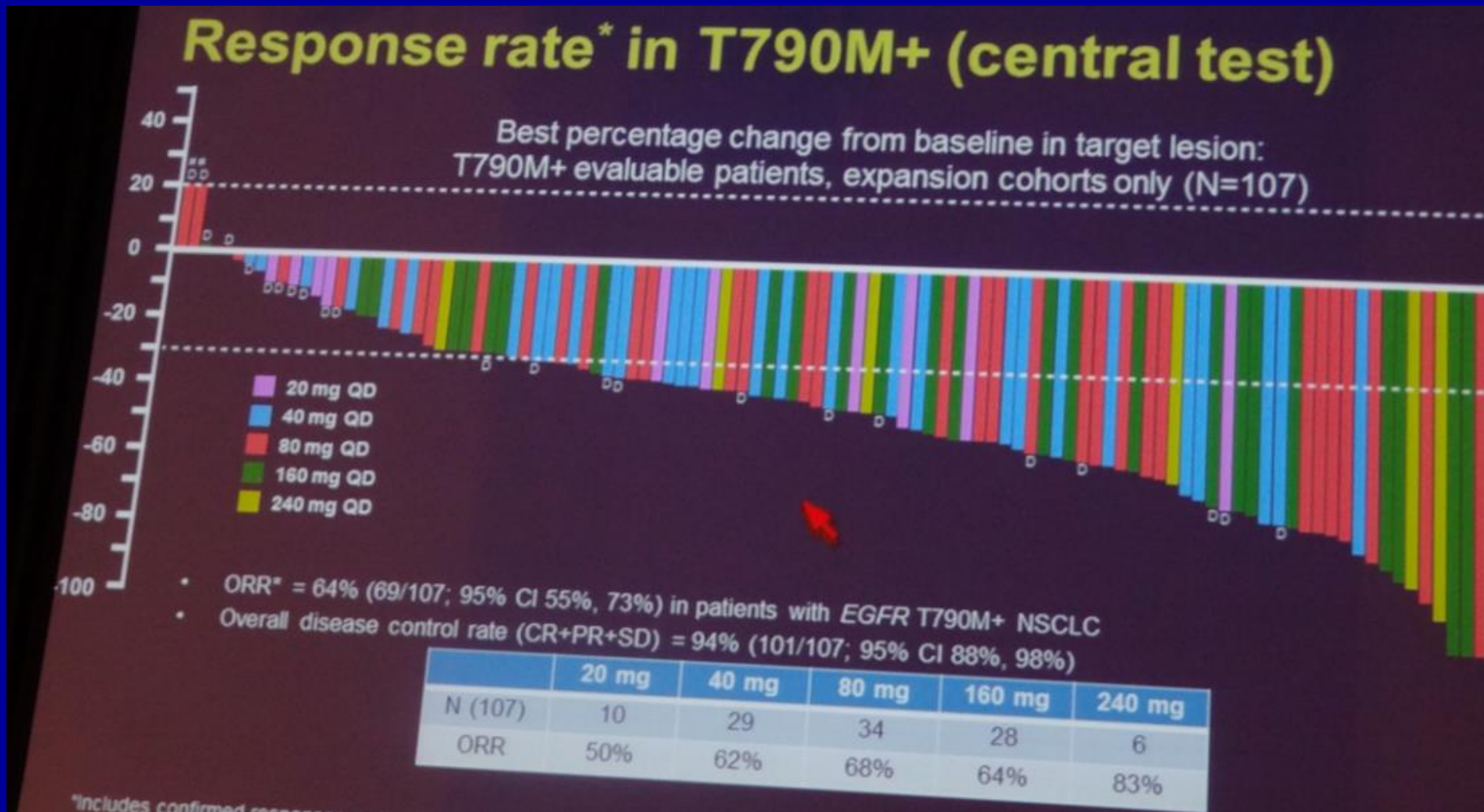
Not preselected by T790M status



Expansion

Enrollment by local testing followed by central laboratory confirmation* of T790M status or by central laboratory testing alone

AZD9291: kiemelkedő hatékonyság T790M+ esetén

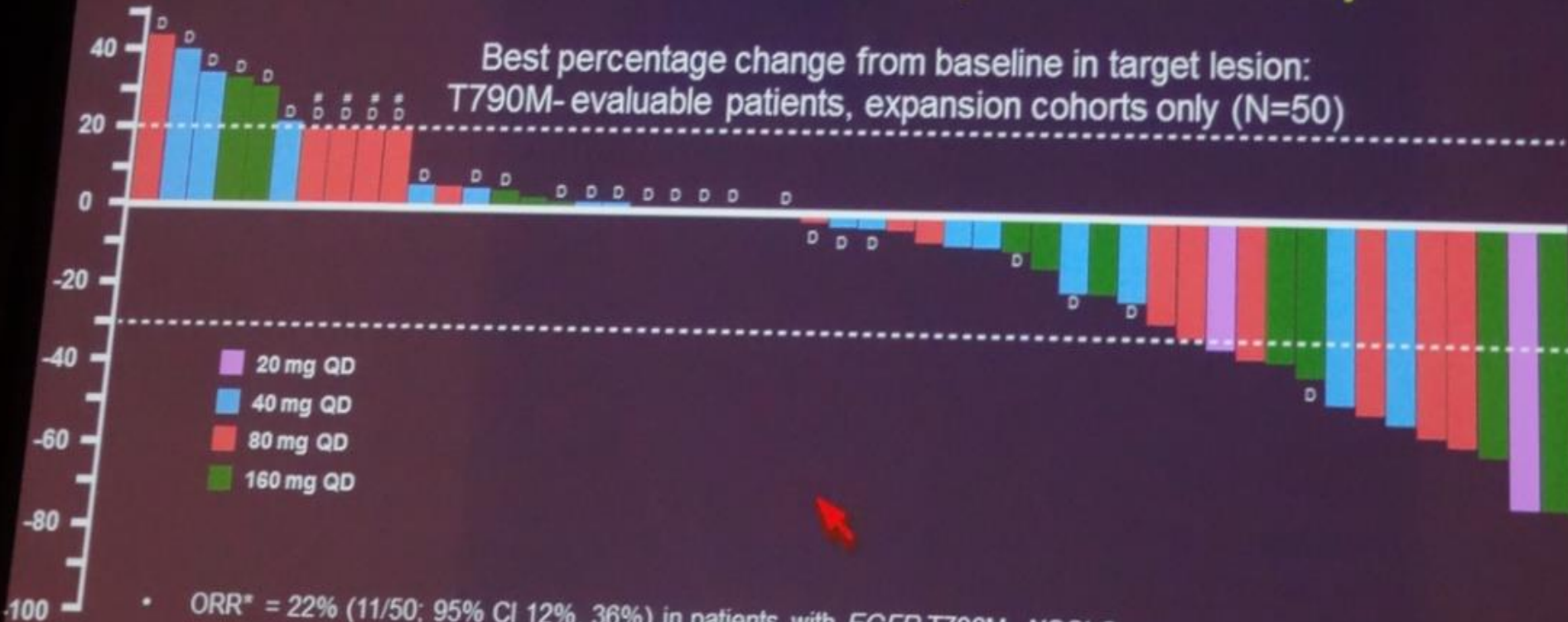


ORR: 64 % !

AZD9291: kevésbé hatékony T790M- esetén

Response rate* in T790M- (central test)

Best percentage change from baseline in target lesion:
T790M- evaluable patients, expansion cohorts only (N=50)

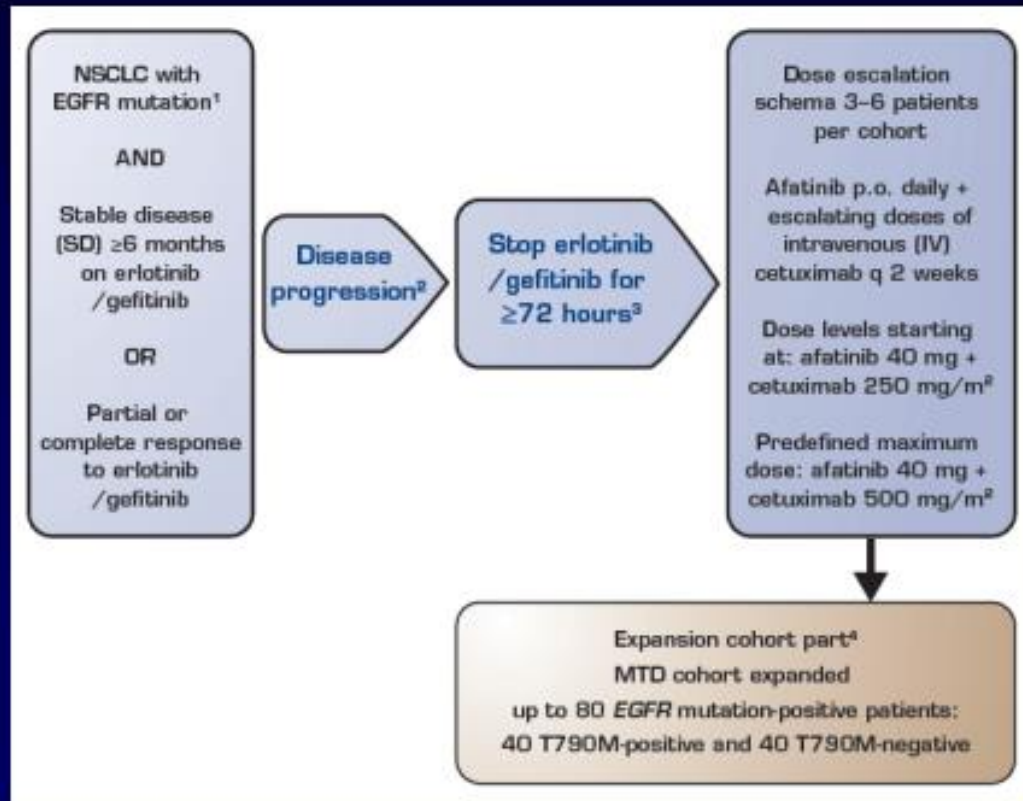


- ORR* = 22% (11/50; 95% CI 12%, 36%) in patients with *EGFR* T790M- NSCLC
- Overall disease control rate (CR+PR+SD) = 56% (28/50; 95% CI 41%, 70%)

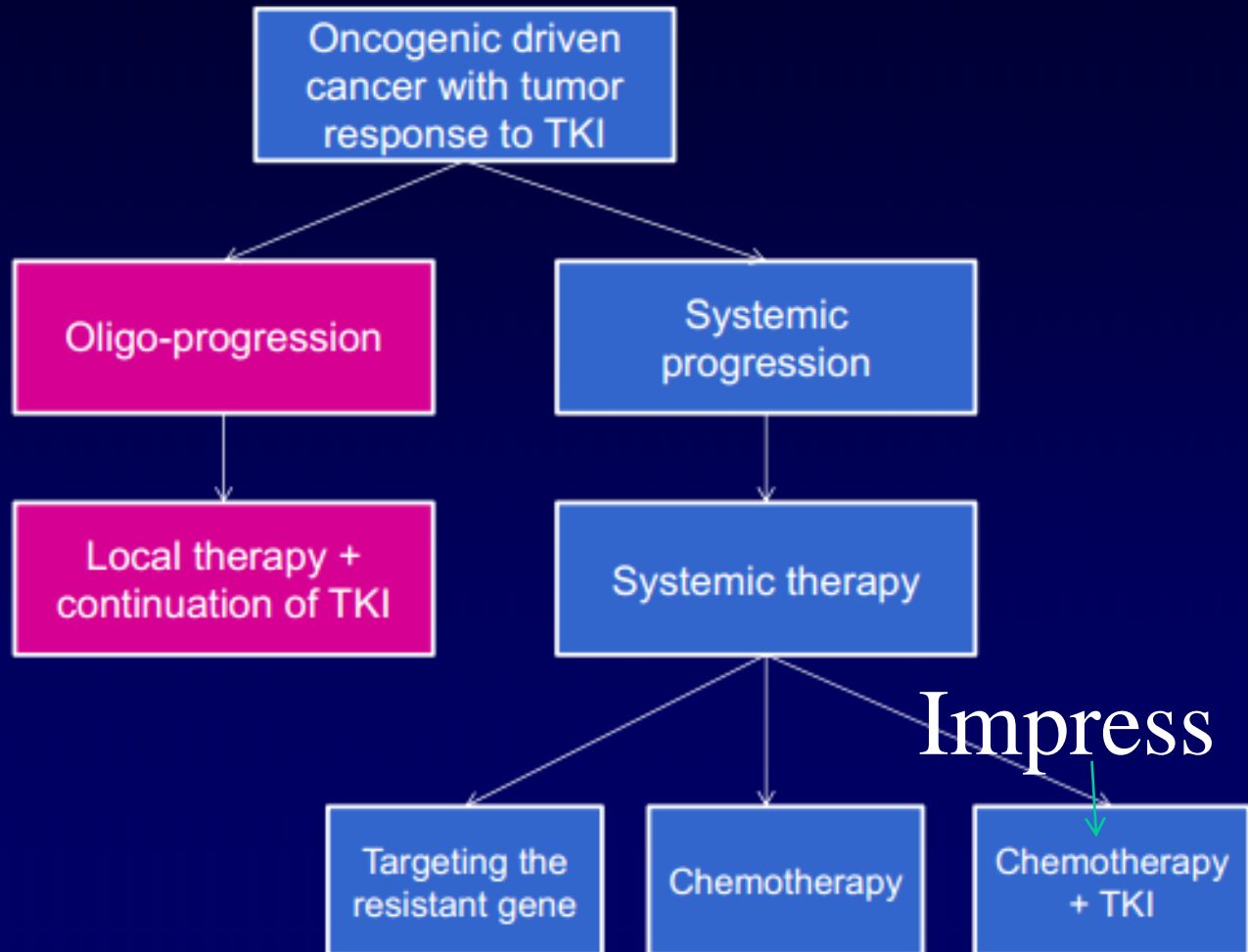
	20 mg	40 mg	80 mg	160 mg
N (50)	3	17	17	13
ORR	67%	12%	24%	23%

ORR: 22 %

Afatinib + Cetuximab



Treatment of TKI Resistance



IMPRESS: Chemo or Chemo With Gefitinib at Progression



Co-PI: Soria J; Mok T

Mit tegyünk?

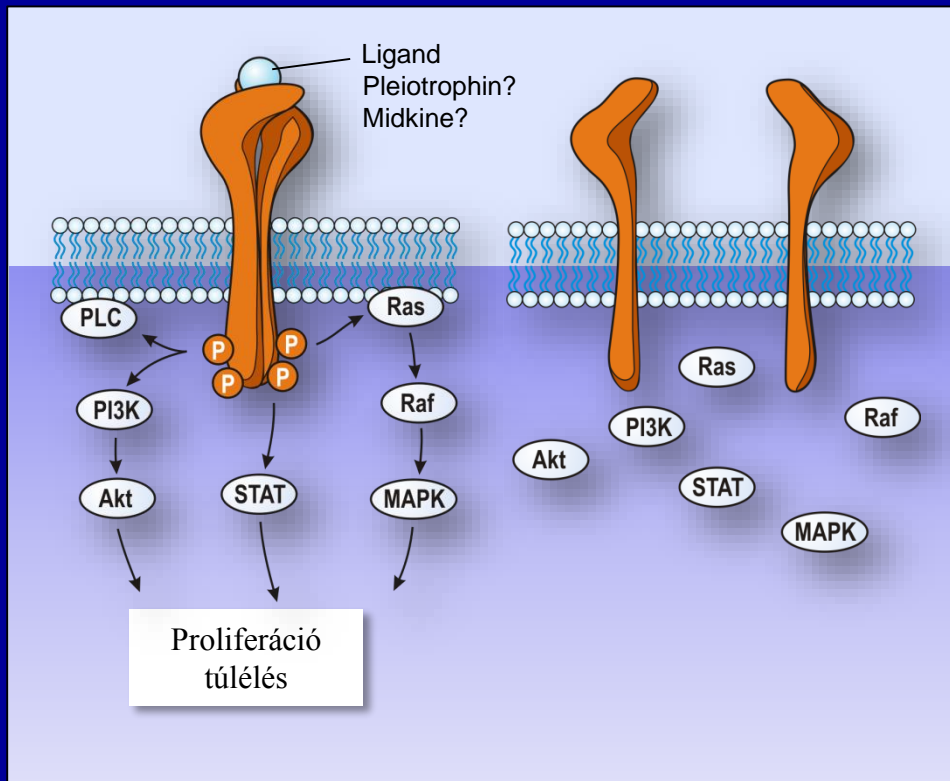
- Folytassuk az EGFRTKI kezelést, szoros kontrollal
- Váltsunk másod-harmadik generációs EGFRTKI-ra
- Platinum bázisú kemoterápia
- Platina bázisú kemoterápia hatékonysága esetén rechallenge
- Klinikai vizsgálatban afatinib + cetuximab
- Rebiopszia alapján célzott kezelés

•EGFRTKI platinum bázisú
kemoterápiával NEM !!!!!!!!!!!!!

?

ALK gátlás

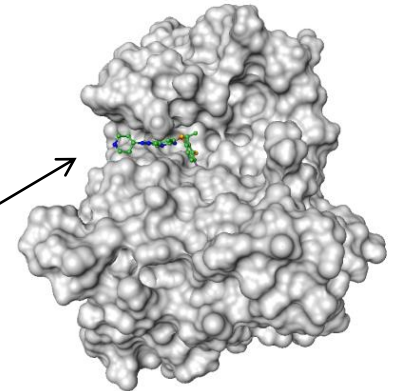
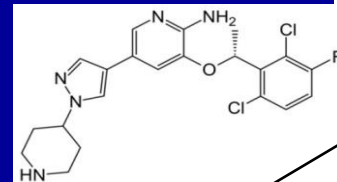
Az ALK fehérje fiziológias szerepe



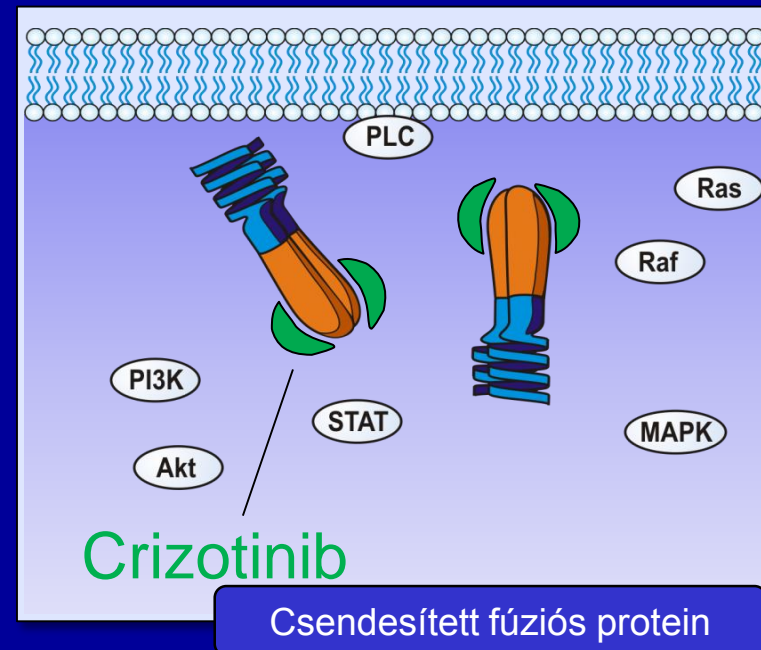
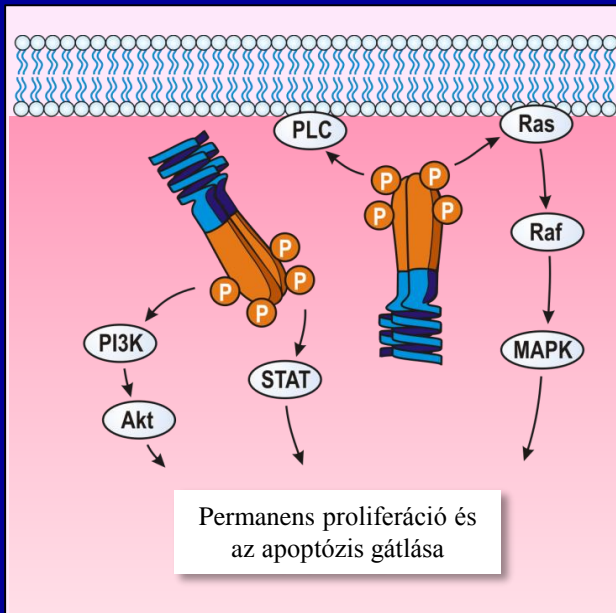
normál ALK jelátvitel

- ALK egy RTK
- Ligandja ismeretlen
- Aktiválódása dimerizáció útján
- Fiziológias szerepe egyelőre ismeretlen

Crizotinib (PF-02341066) Alk és c-Met gátló, mely orálisan alkalmazható.



Crizotinib a fúziós protein ATP



PROFILE 1007

A vizsgálat felépítése:

Bevonási kritériumok:

- *ALK*+ by central FISH testing^a
- Stage IIIB/IV NSCLC
- 1 prior chemotherapy (platinum-based)
- ECOG PS 0–2
- Értékelhető léziók
- Agyi áttét megengedett

R
A
N
D
O
M
I
Z
E^b

N=318

Crizotinib 250 mg BID
PO, 21-day cycle
(n=159)

Pemetrexed 500 mg/m²
or
Docetaxel 75 mg/m²
IV, day 1, 21-day cycle
(n=159)

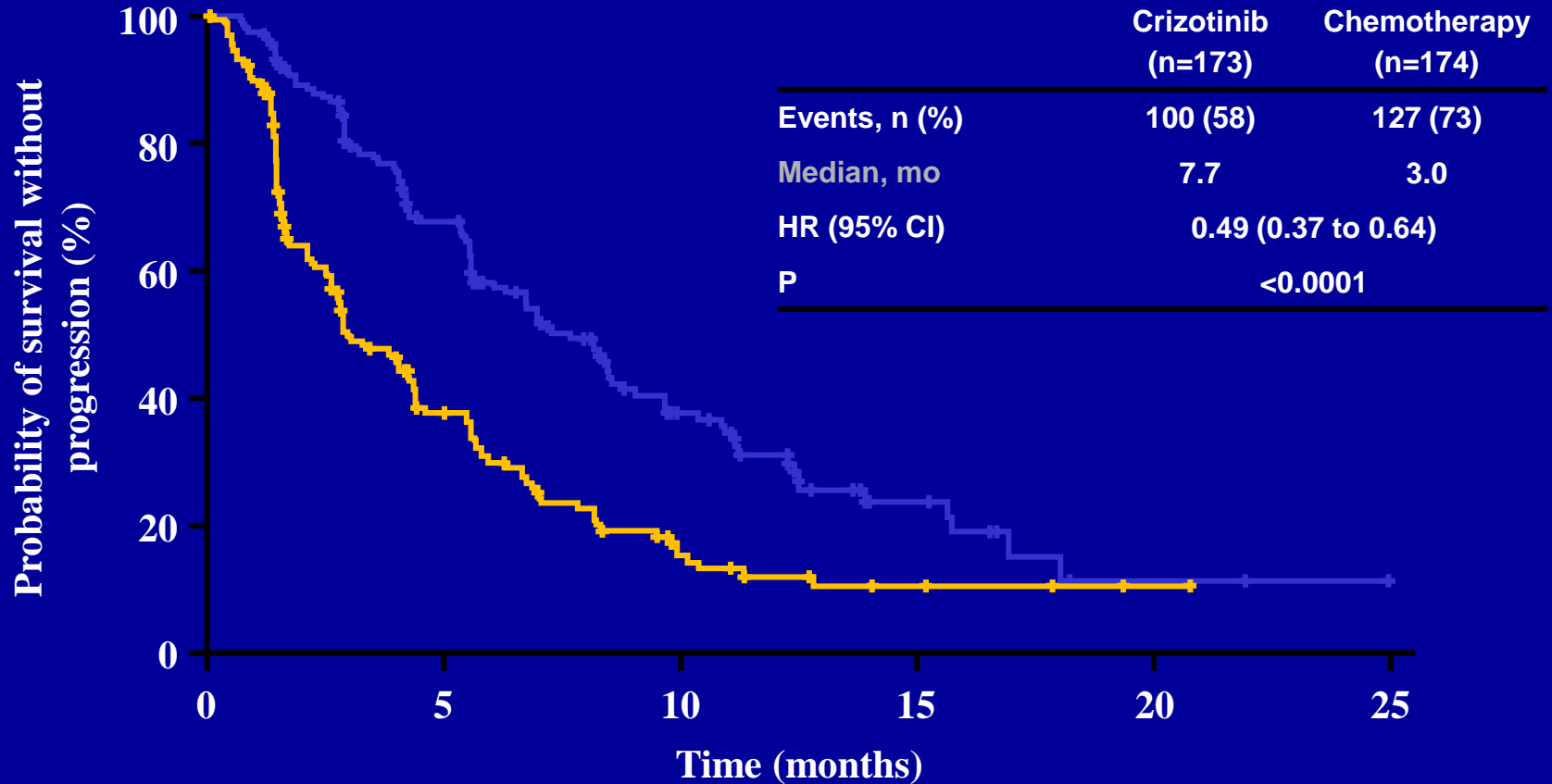
CROSSOVER TO CRIZOTINIB
ON PROFILE 1005

Endpoints

- **Primary**
 - PFS (RECIST 1.1), independent radiology review)
- **Secondary**
 - ORR, DCR,
 - OS
 - Safety
 - Patient reported outcomes (EORTC QLQ-C30, LC13)

^a*ALK* status determined using standard *ALK* break-apart FISH assay ^bStratification factors: ECOG PS (0/1 vs 2), brain metastases (present/absent), and prior EGFR TKI (yes/no)

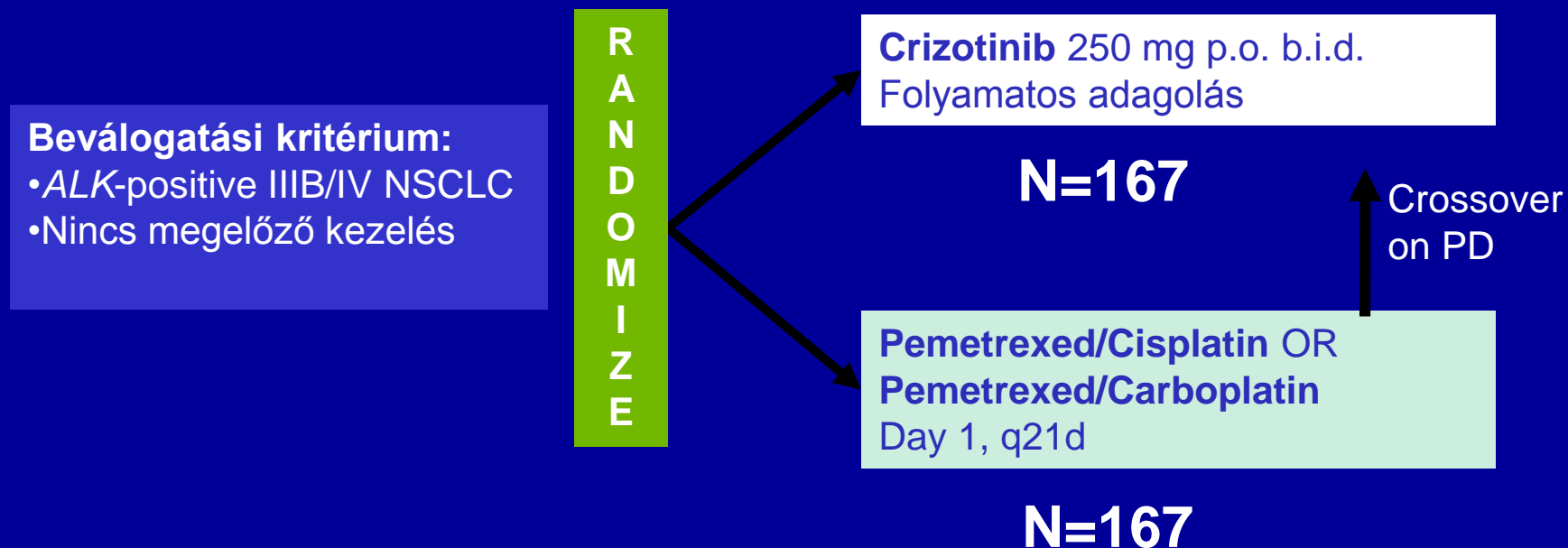
PFS (független értékelés)



No. at risk						
Crizotinib	173	93	38	11	2	0
Chemotherapy	174	49	15	4	1	0

ALK gátlás 29

PROFILE 1014

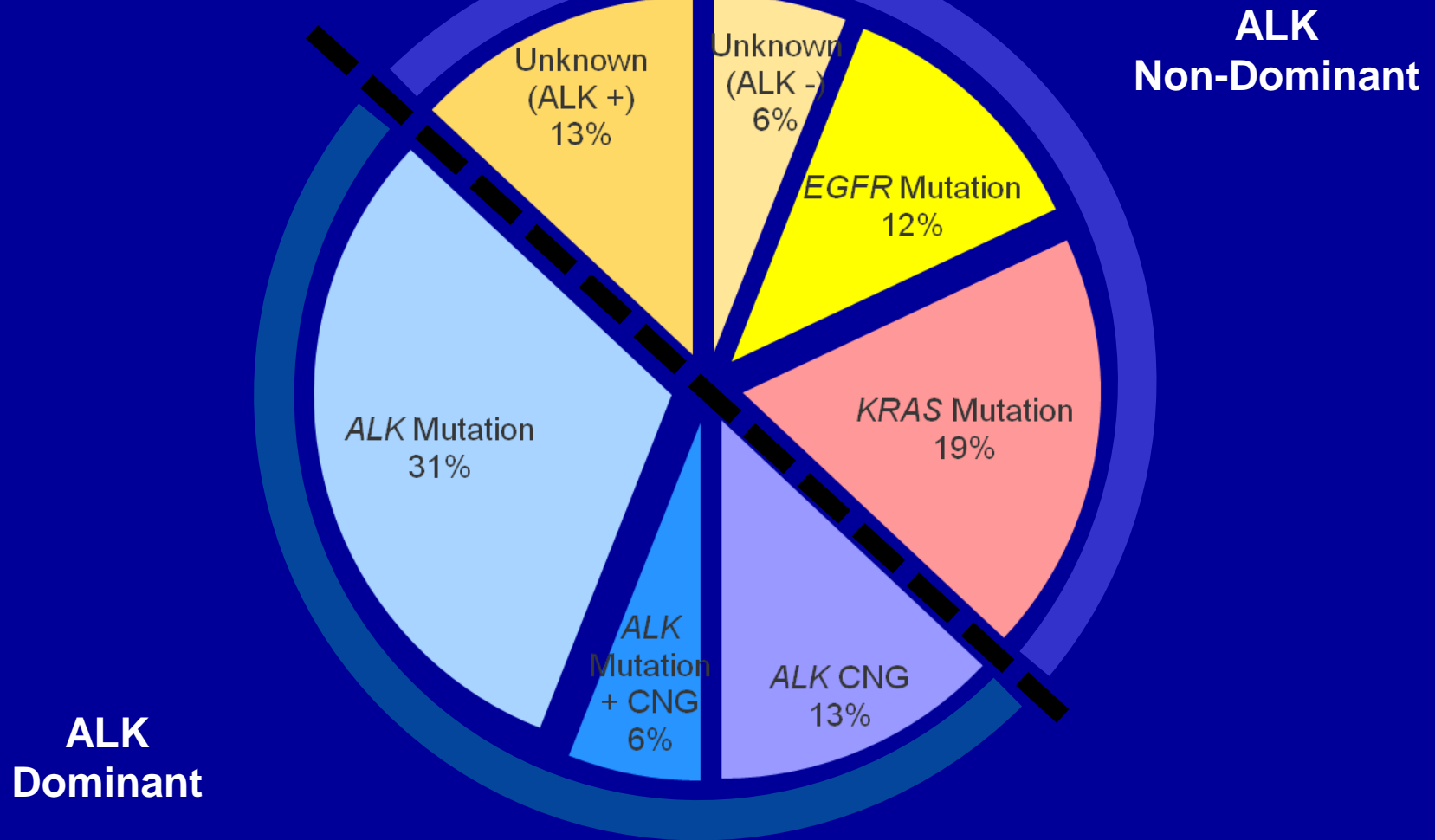


Elsődleges végpontok: PFS*

Másodlagos végpontok: OS, ORR*, DR, safety, QoL

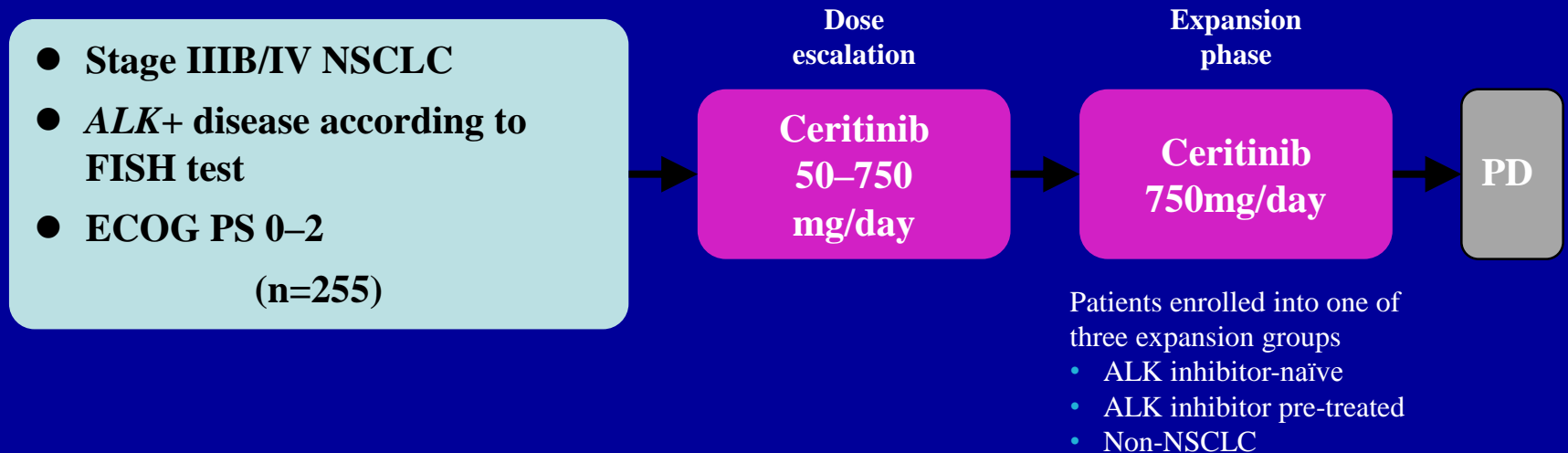
*Based on RECIST v 1.1 and confirmed by independent radiology review

ALK inhibítor kezelésre kialakult rezisztencia



Második generációs ALK inhibítor: Ceritinib

ASCEND-1: vizsgálat felépítése



Primary endpoint

- Determine MTD

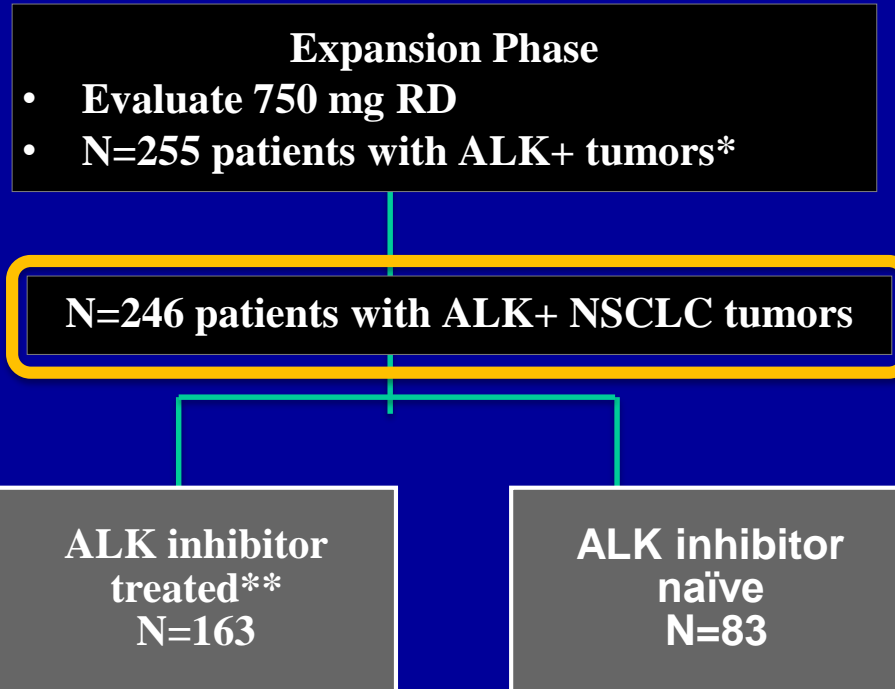
Secondary endpoints

- ORR
- DoR
- Time to first response
- PFS
- Safety
- PK

MTD = maximum tolerated dose

NCT01283516
#8003 –Kim, et al. ASCO 2014
#8078 –Tan, et al. ASCO 2014

ASCEND-1 vizsgálat:



Key Objectives: to determine anti-tumor efficacy and safety of ceritinib

Dose escalation phase (n=59) closed May 2012 with RD of 750 mg/day

¹Shaw A *et al. NEJM* 2014;370(13):1189–1197

ALKi: ALK inhibitor; RD: recommended dose

Következtetések:

- Mind ALK gátlóval előkezelt, mind pedig ALK megelőző kezelés esetén magas százalékban alakult ki terápiás válasz és a PFS eredmények is figyelemre méltóak
- Biztonságosan alkalmazható
- Ceritinib aktív agyi áttét esetén is

Ceritinib received accelerated approval in US for the treatment of *ALK*+ NSCLC patients who progressed on prior crizotinib also filed in Europe, potential approval expected in 2015

SEJTPUSZTÍTÓ MECHANIZMUSOK

Citotoxikus kemoterápia
Sugárterápia
Reszekciós műtét

SEJTPUSZTÍTÓ MECHANIZMUSOK JELÁTVITEL GÁTLÁS

Citotoxikus kemoterápia
Sugárterápia
Reszekciós műtét

Célzott kezelés

SEJTPUSZTÍTÓ MECHANIZMUSOK JELÁTVITEL GÁTLÁS

**Citotoxikus kemoterápia
Sugárterápia
Reszekciós műtét**

Célzott kezelés

A NORMÁL DAGANATELLENES IMMUNVÁLASZ HELYREÁLLÍTÁSA

**Immunellenőrzőpont
gátlás**

STRUKTÚRA ÉS FUNKCIÓ

A tumorellenes immunválaszt befolyásoló terápiák/ Vakcinák : eddig negatív vizsgálatok

Immunotherapies Being Evaluated in Phase III Trials for NSCLC

	Agent ¹⁻⁹	Mechanism of Action	Status
Checkpoint Inhibitors	Nivolumab	PD-1 checkpoint inhibitor	Phase III trial ongoing
	Ipilimumab	CTLA-4 checkpoint inhibitor	Phase III trial ongoing
	MK-3475	PD-1 checkpoint inhibitor	Phase II/III trial ongoing
	MPDL3280A	PD-L1 checkpoint inhibitor	Phase III trial planned
Vaccines	GSK1572932A	MAGE-A3 vaccine	Phase III trial ongoing
	TG4010	MUC-1 vaccine	Phase III trial ongoing
	CimaVax EGF	Epidermal growth factor vaccine	Phase III trial ongoing
	Belagenpumatucel-L	Tumor-cell vaccine (<i>TGF-β Antisense</i>)	Phase III trial (<i>ECC 2013, negative</i>)
	Tergenpumatucel-L	Tumor-cell vaccine (<i>α-galactosyl transferase gene</i>)	Phase III trial ongoing
Passive Immunotherapy	Racotumomab	Anti-idiotypic monoclonal antibody vaccine	Phase III trial ongoing
	ACT	LAK cell transfer with IL-2	Positive phase III data – future uncertain due to limitations of upscaling
	Bavituximab	Phosphatidylserine monoclonal antibody	Phase III trial planned

ACT=adoptive cell transfer; LAK=lymphokine-activated killer cells.

1. Dasanu CA et al. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12:923-937. 2. Reck M. *Ann Oncol.* 2012;23:viii28-viii34.

3. <http://www.peregrineinc.com/pipeline/bavituximab-oncology.html>. Accessed May 17, 2013. 4. Perez C et al. *Expert Rev Anticancer Ther.*

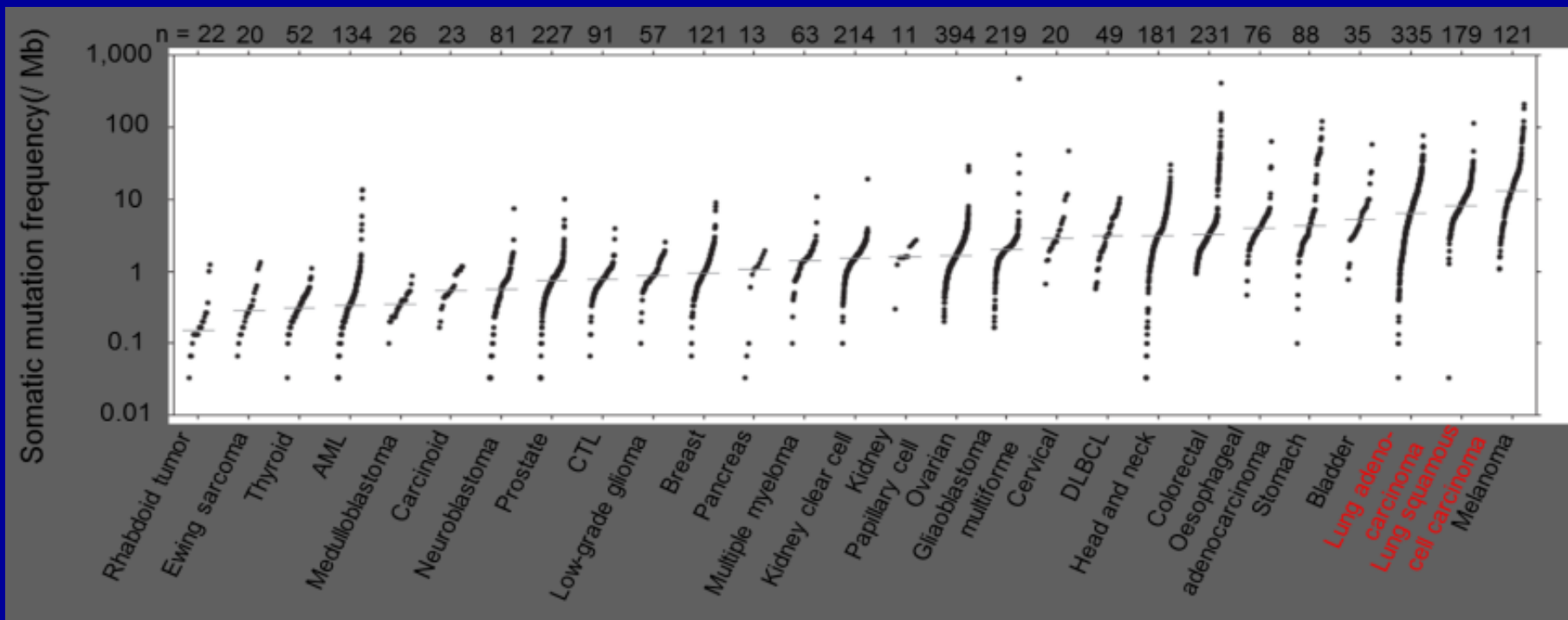
2011;11:1599-1605. 5. Powell E et al. *Expert Rev Res Med.* 2008;2:37-45. 6. Al-Moundhri M et al. *Br J Cancer.* 1998;78:282-288.

7. Kimura H et al. *Cancer.* 1997;80:42-49. 8. <http://www.linkp.com/products/hyperacute-lung.html>. Accessed July 9, 2013. 9. 49th ASCO Meeting;

Roche Analyst Event; presented June 2, 2013.

Magas mutációs arány a tüdőrákban

Somatic mutation frequencies observed in exomes from 3083 tumour-normal pairs

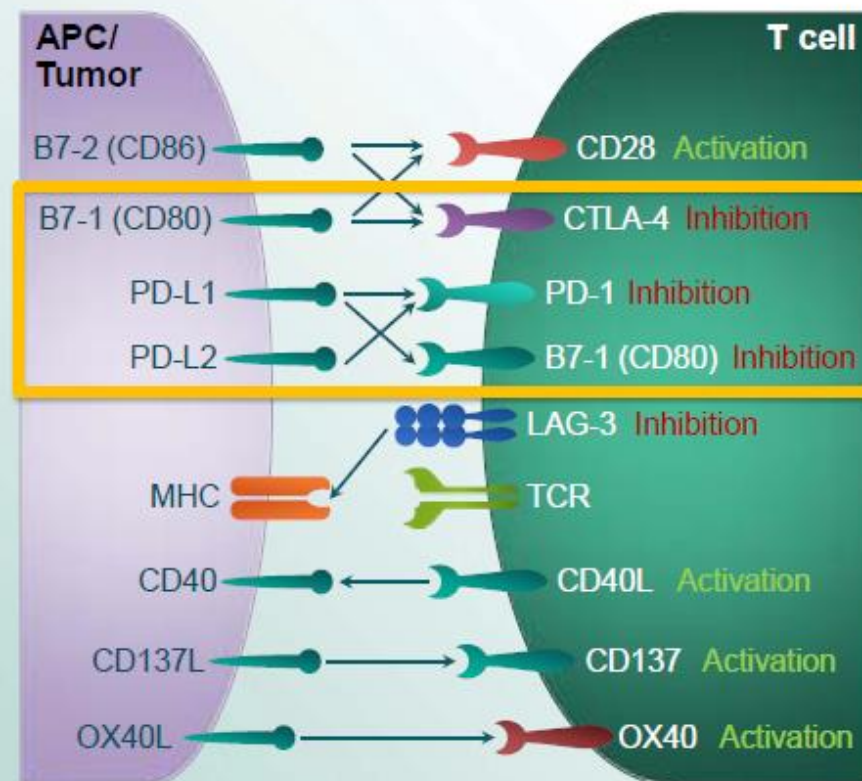


„Ellenőrző pont” gátlók

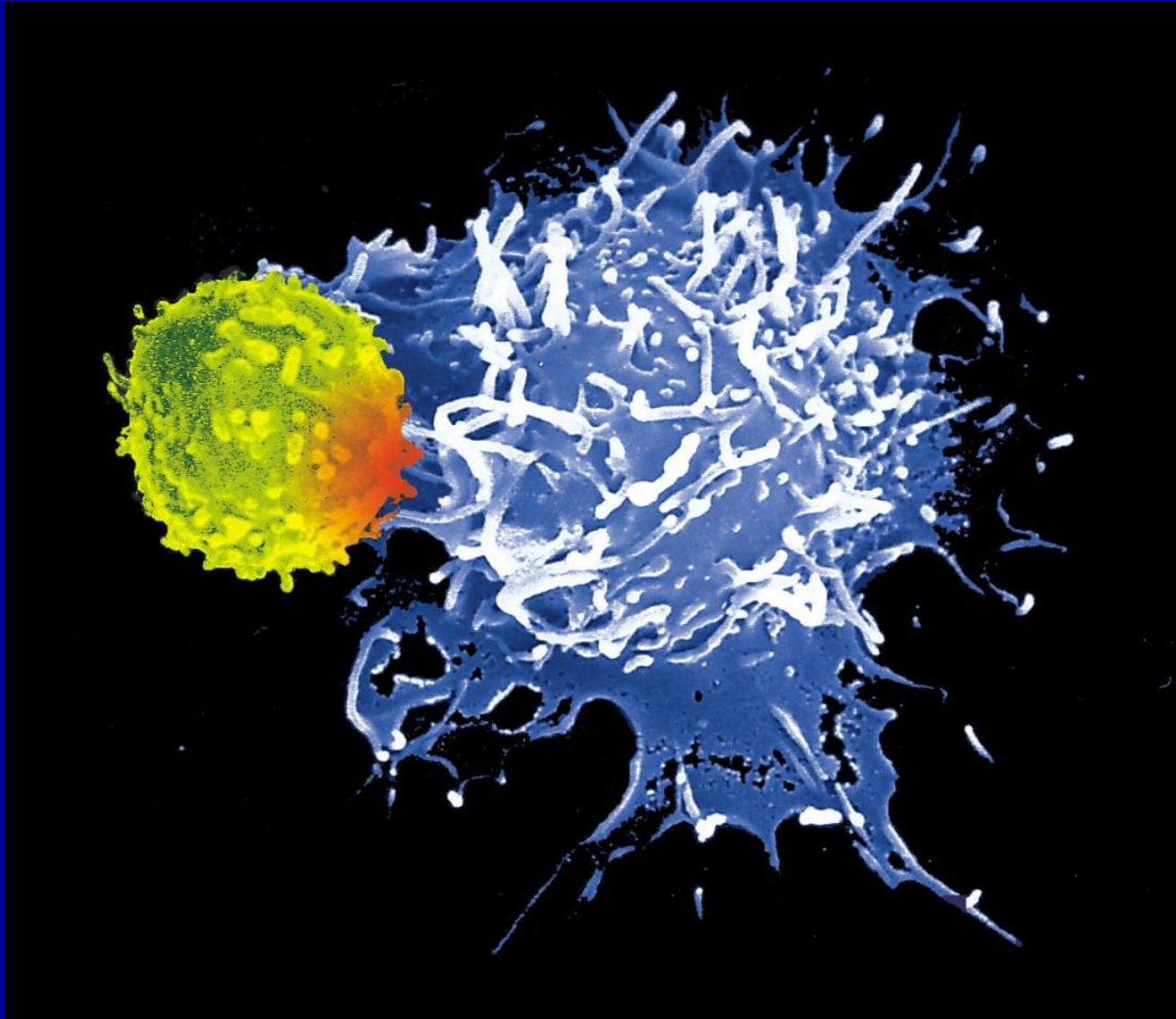
Immune Checkpoints

- Immune checkpoints limit, or “check,” an ongoing immune response, thereby maintaining self-tolerance and preventing damage to the body’s healthy tissues

- Negative co-stimulation, also called “co-inhibition,” helps shut down immune responses
- PD-1, CTLA-4, and B7-1 are examples of co-inhibitory “checkpoint” molecules



Immunológiai szinapszis



CTLA-4

- CTLA-4, a T-sejt receptor, az immunrendszer természetes fékje. Szerepet játszik az autoimmun betegségek megelőzésében és a tumorgenezis alatti immunszupresszióban¹
- A CTLA-4 tulajdonságai²
 - A helper T-sejteken és a citotoxikus T Limfocitákon expresszálandó receptor
 - Gátolja a T-sejt aktivációt és proliferációt
 - Nagyobb affinitással kötődik az APC felszínén lévő a B7 molekulához, mint a CD-28
 - Blokkolja a T-sejt proliferációt
- A CTLA-4 gátlása akadályozza a T-sejt aktiváció és proliferáció blokkolását, így potenciálisan növeli a T-sejtek képességét a tumorsejtek elpusztítására¹

1. Gabriel EM & Lattime EC. *Anti-CTLA-4 associated antigen 4: are regulatory T cells a target?* Clin Cancer Res 2007; 13(3): 785-8.

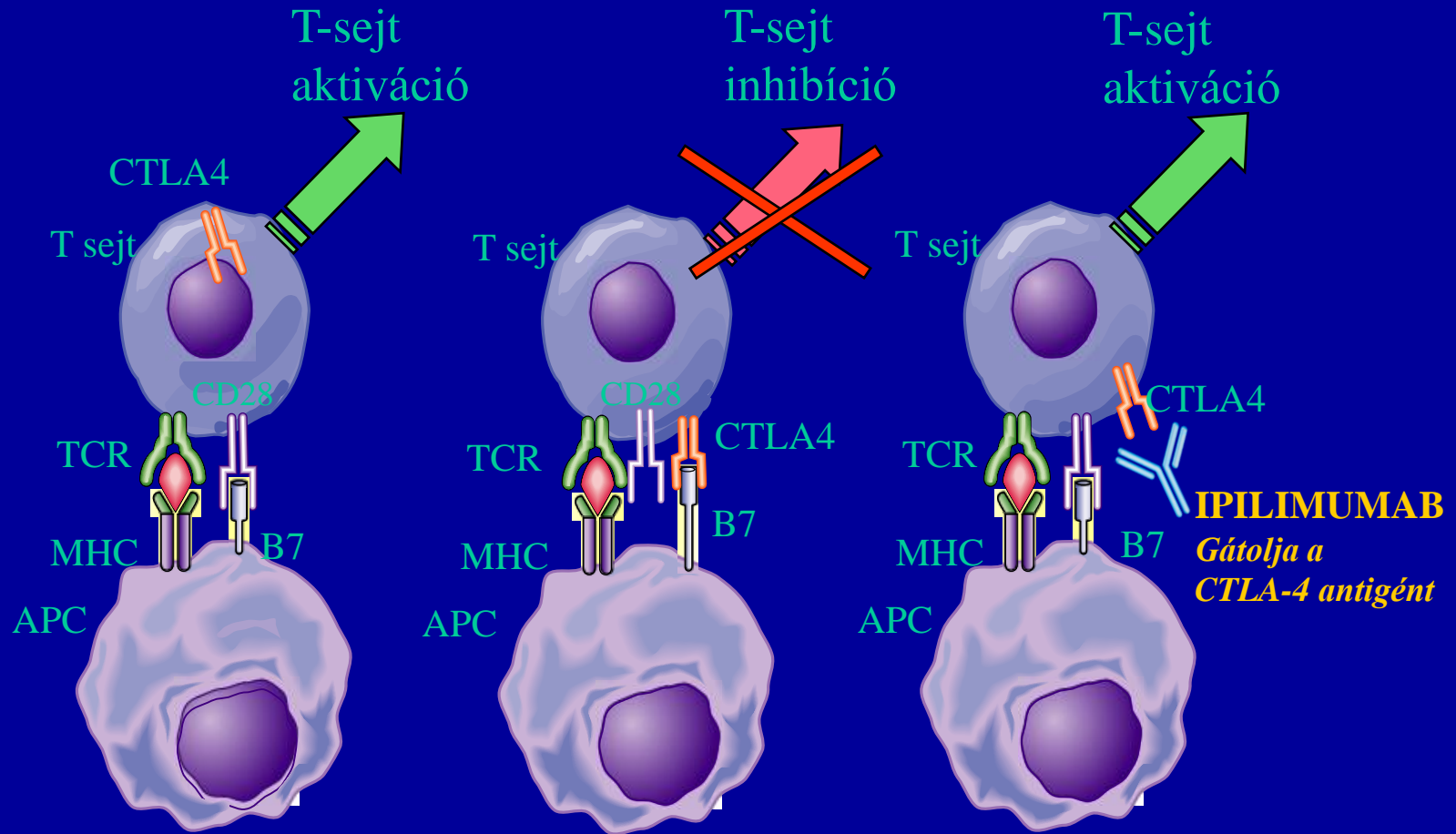
2. Sharpe AH & Abbas AK. *T-cell costimulation—biology, therapeutic potential, and challenges.* N Engl J Med 2006; 355(10): 973-5.

3. Korman A et al. *Tumor immunotherapy: preclinical and clinical activity of anti-CTLA4 antibodies.* Curr Opin Investig Drugs 2005; 6(6): 582-91.

1. Gabriel EM, Lattime EC. *Clin Cancer Res* 2007;13:785–788

2. Sharpe AH, Abbas AK. *N Engl J Med* 2006;355:973–975

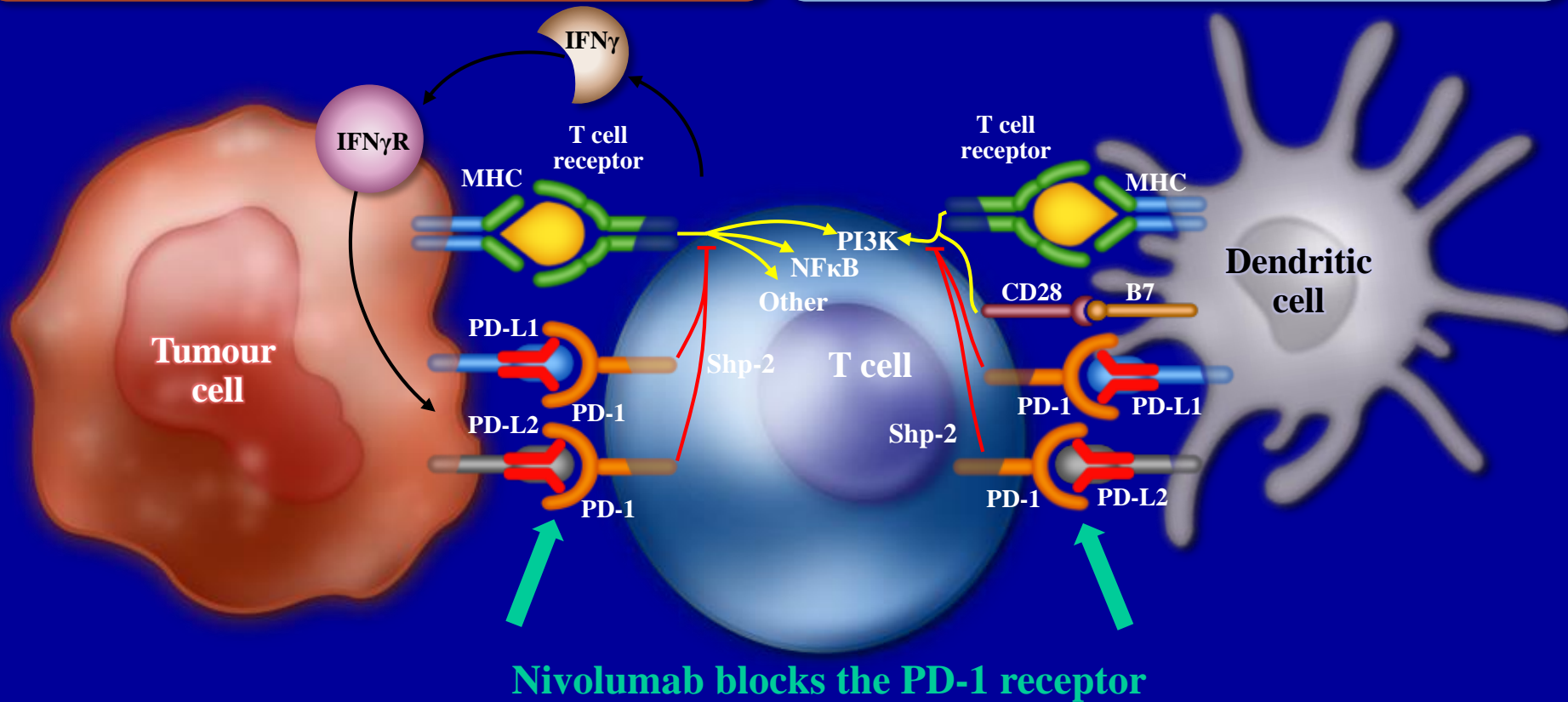
Ipilimumab hatásmechanizmusa



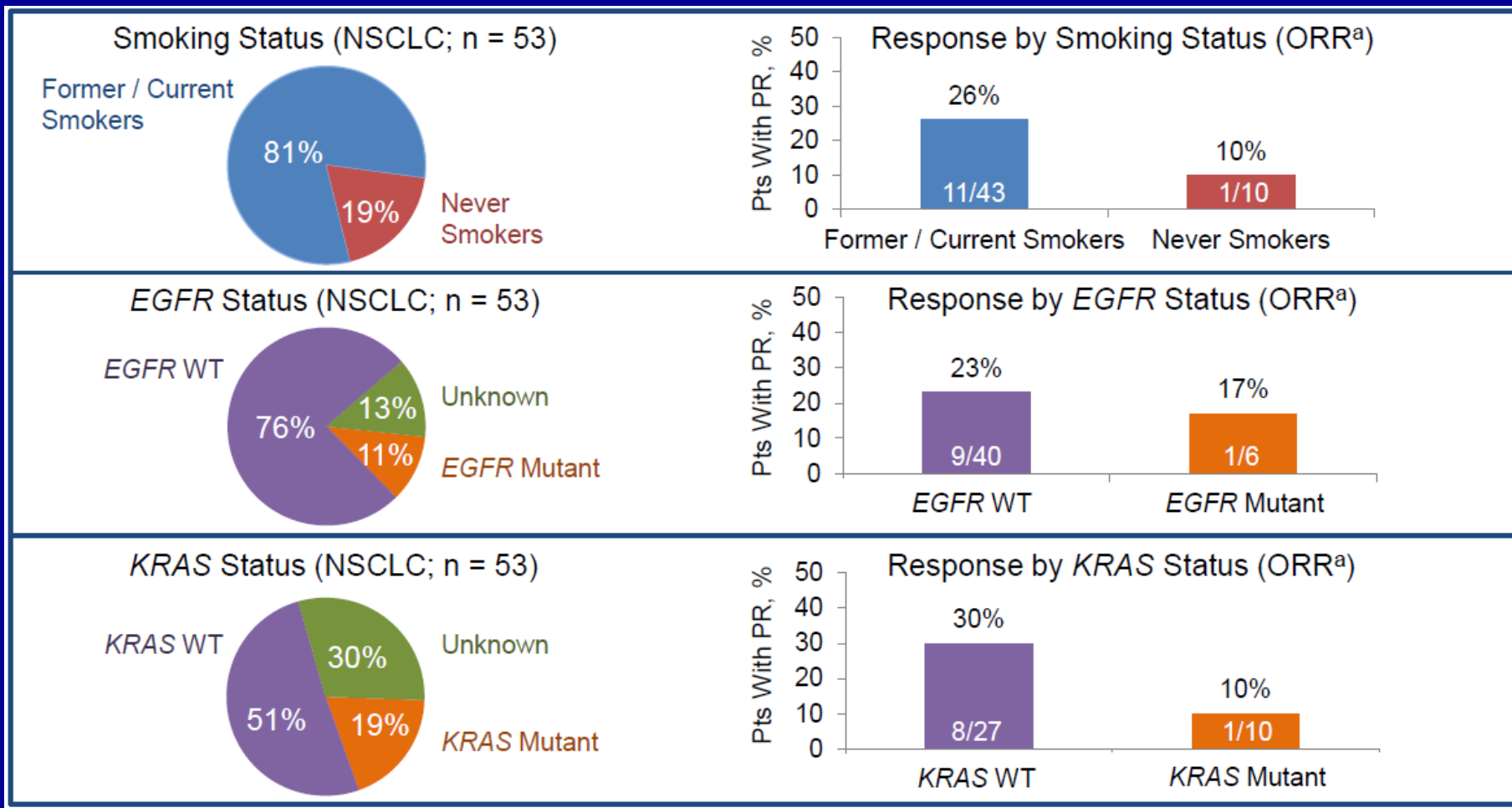
PD-1 gátlás:

Recognition of tumour by T cell through MHC/antigen interaction mediates IFN γ release and PD-L1/2 up-regulation on tumour

Priming and activation of T cells through MHC/antigen & CD28/B7 interactions with antigen-presenting cells

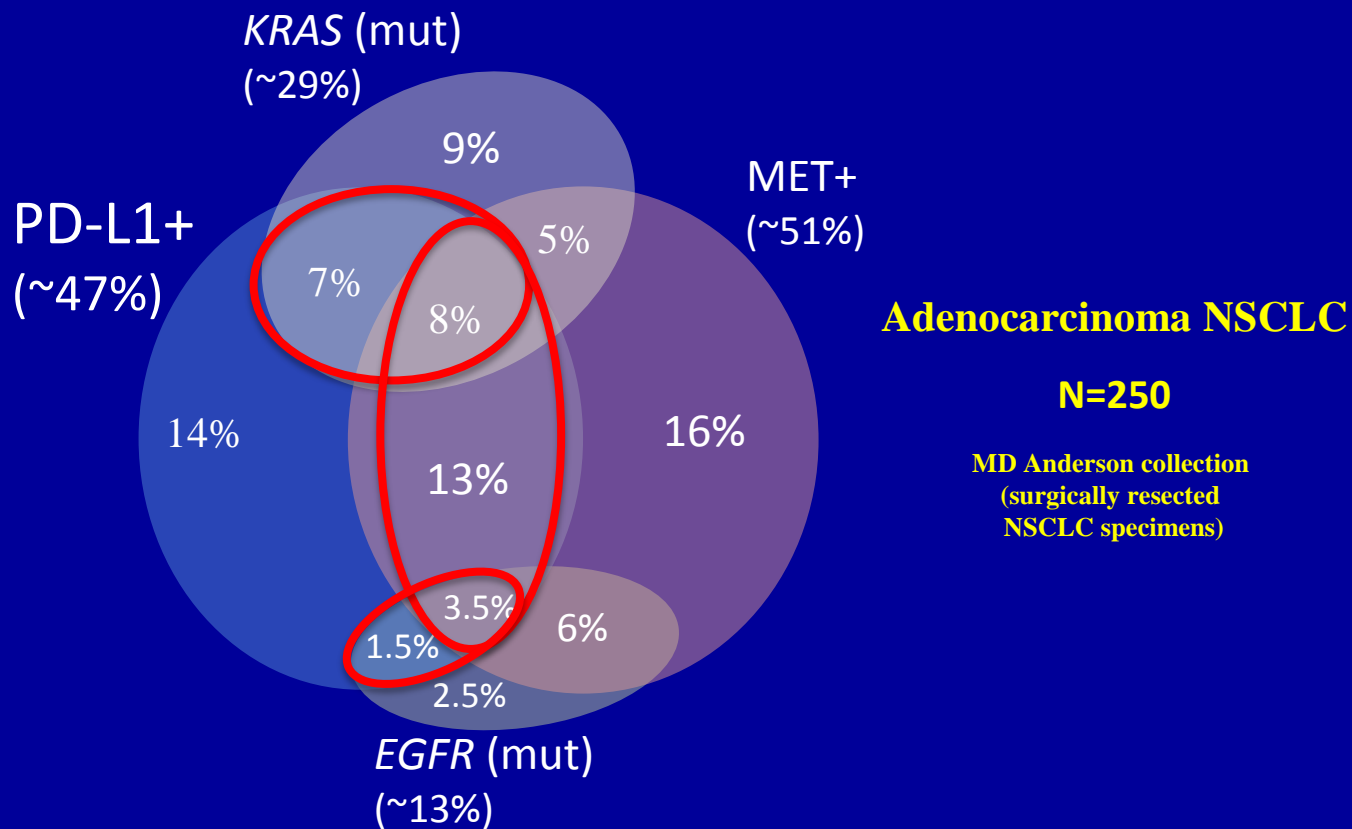


PDL-1 gátló hatékonysága dohányzás és mutáció státusz szerint



^avizsgáló által értékelt

PD-L1 expresszió NSCLC esetén



Legújabb ismeretek a tüdőrák gyógyszeres kezelésében

Előrelépés:

- TKI rezisztencia esetén ható vegyületek fejlesztése (harmadik generációs EGFR TKI, második generációs ALK gátlók)
- Necitumumab + gem/cisz. új lehetőség első vonalban laphámsejtes tüdőrákban
- Másodvonalban kombinált citotoxikus kemoterápia + célzott terápia (angiogenezis gátló TKI vagy mAb)
- Crizotinib alsó vonalbeli standard ALK poz. adenocarcinomában

Előrelépés:

Immunonkológia:

- Új ígéretes terápiás lehetőség tüdőrákban is
- Első vonal, többed vonal
- Kombinációs lehetőségek
- Dohányzással összefüggő carcinogenesis esetén jobban hat (laphámsejtes, kissejtes)
- Biomarkerek és a hatékonyság összefüggései
- Futó fázis III-as vizsgálatok eredményei a közeljövőben
- Terápiás végpontok, terápiás válasz újraértékelése

Köszönöm a figyelmet !