



KNTMKiCz

Nowotwory skóry – mutacja BRAF

Marcin Zdzienicki

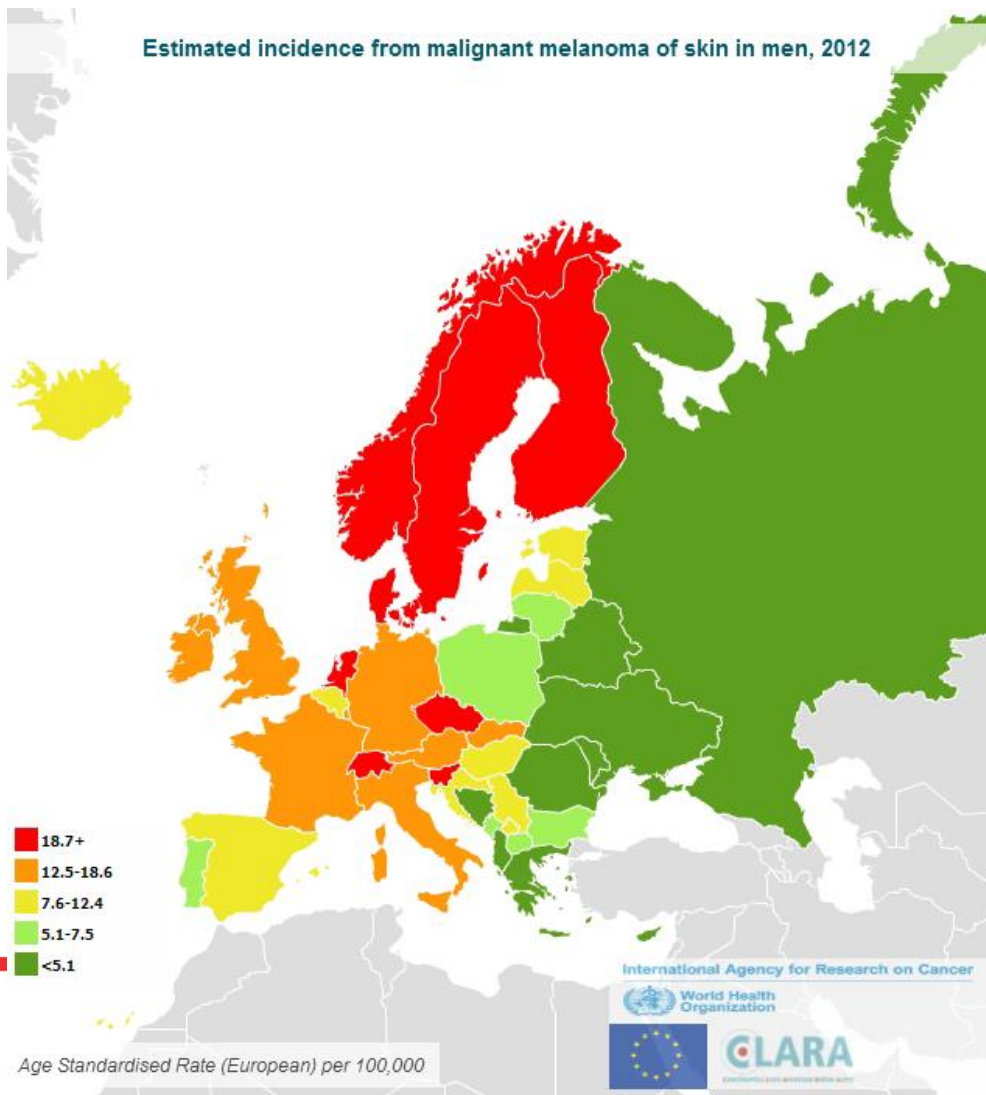
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków



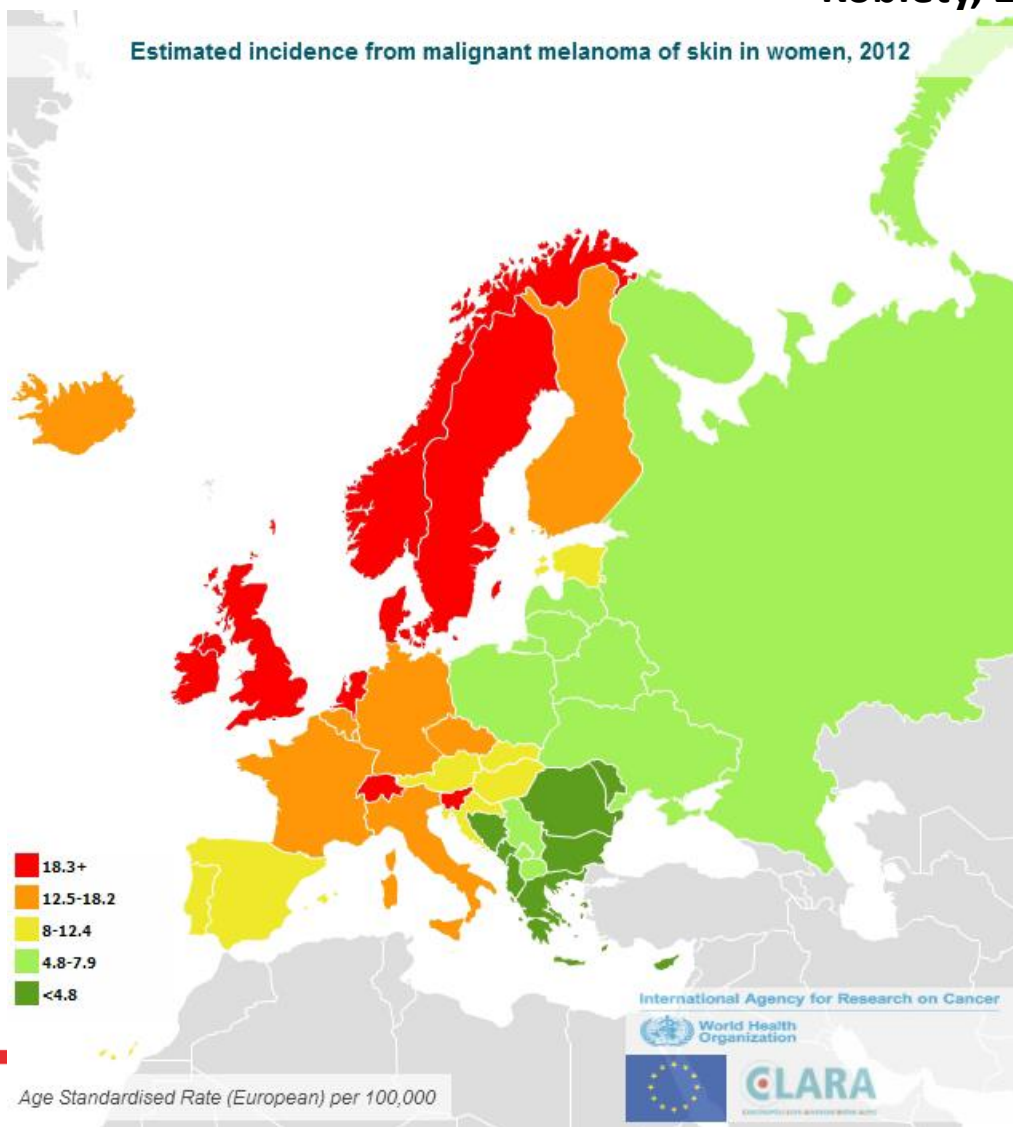
CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

Czerwiec 2015

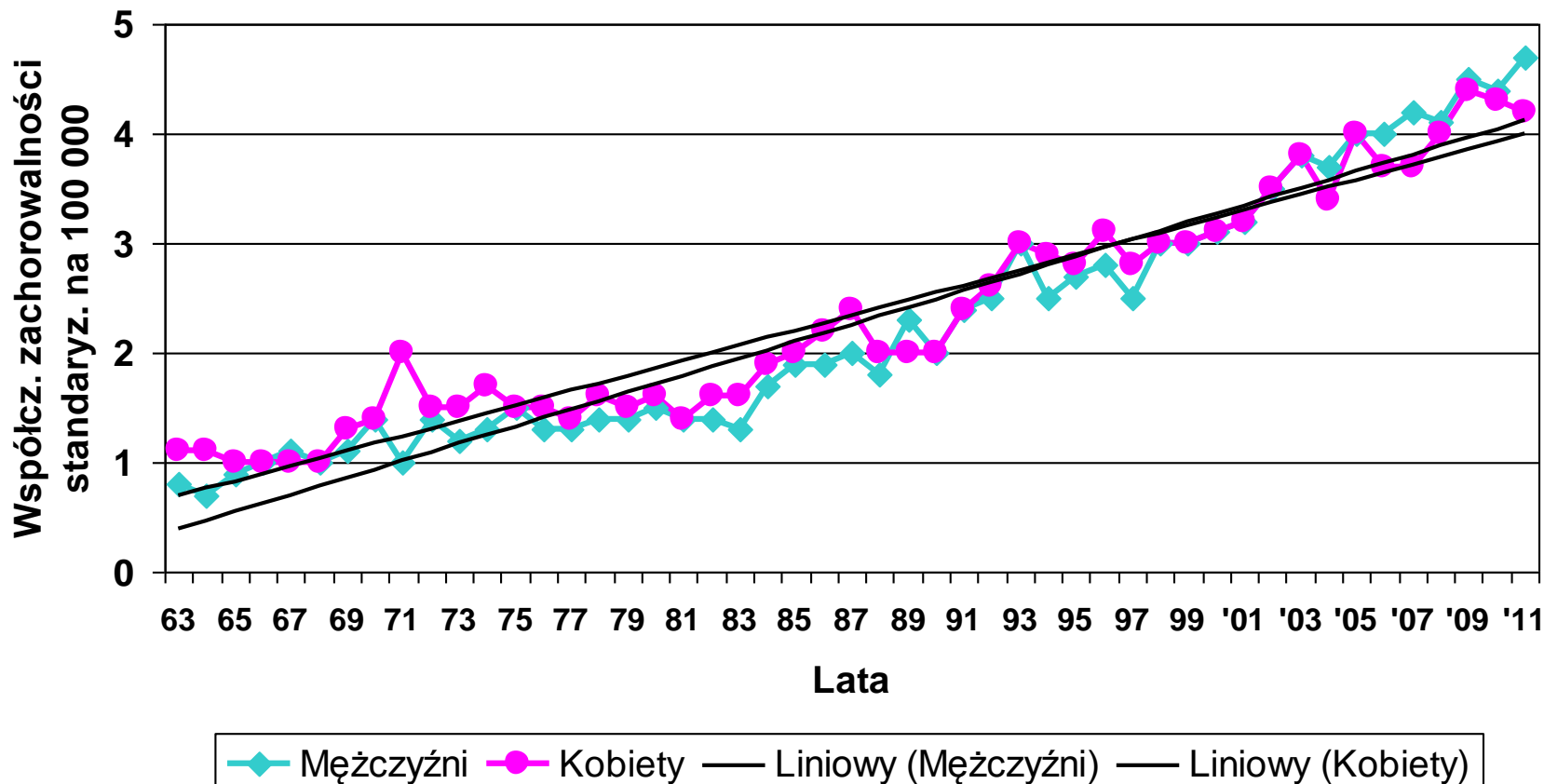
Oszacowana zachorowalność na czerniaka skóry Mężczyźni, Europa 2012 (C43) (Eucan 2012)



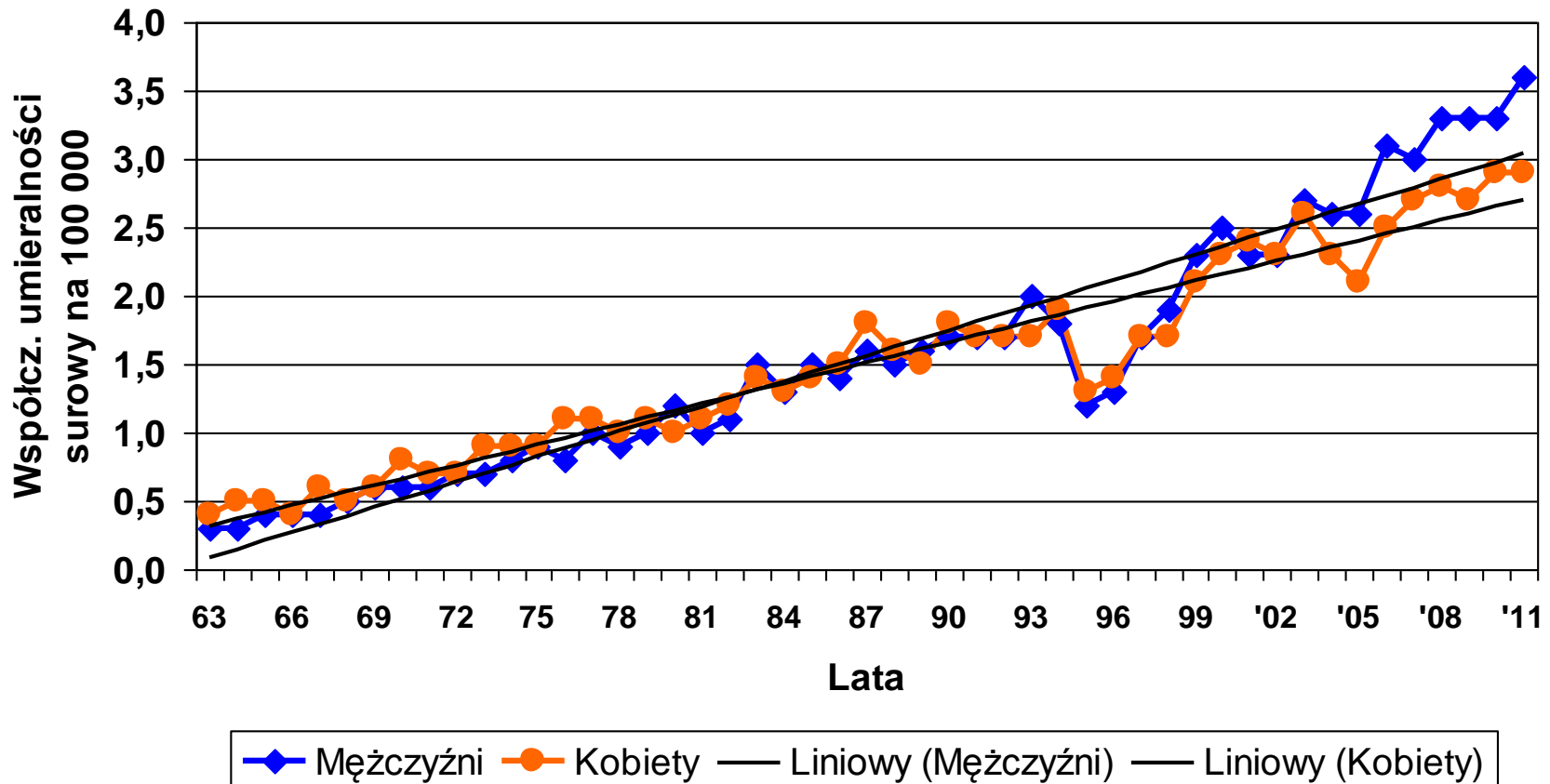
Oszacowana zachorowalność na czerniaka skóry Kobiety, Europa 2012 (C43) (Eucan 2012)



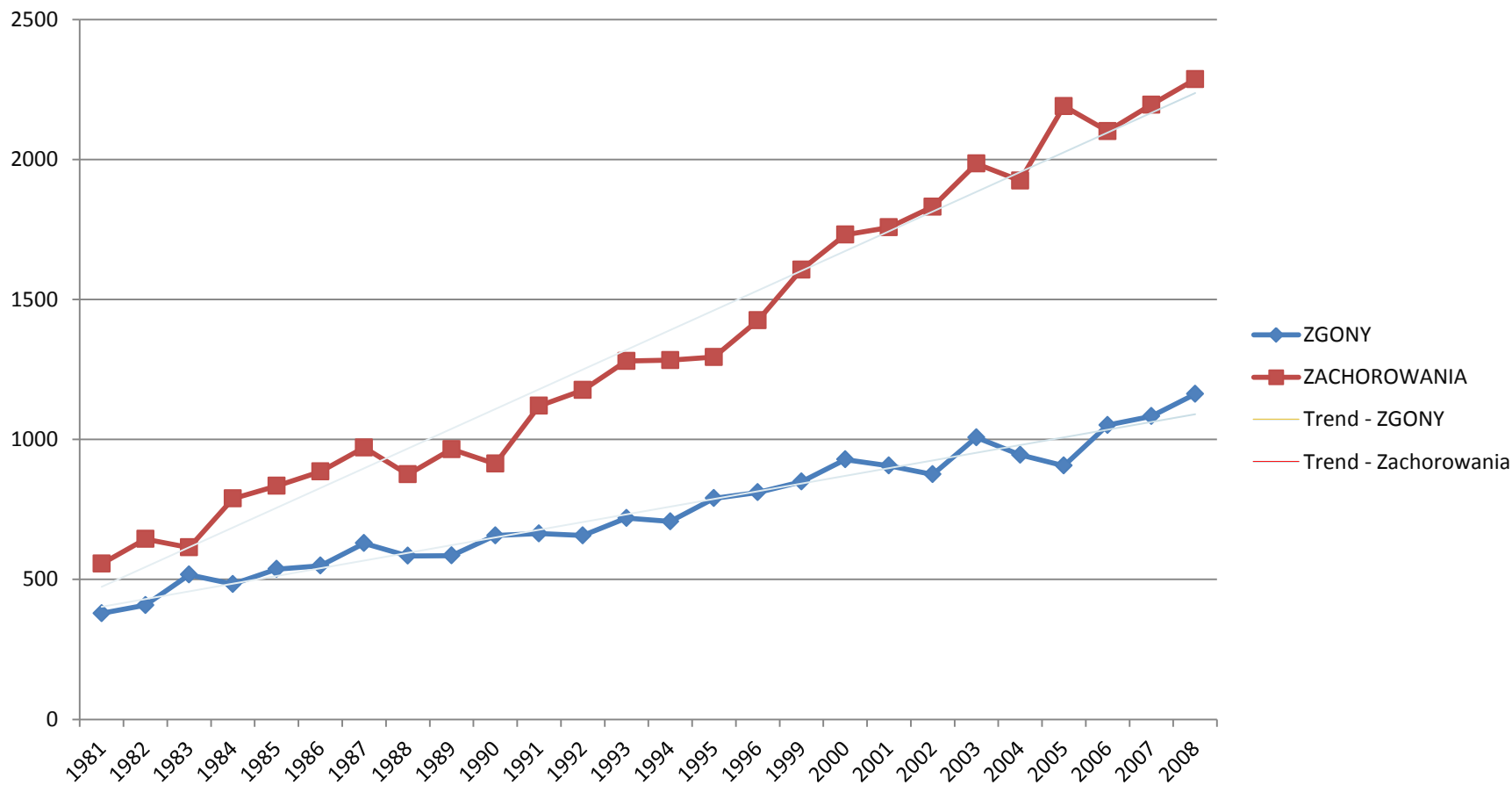
Zachorowalność na czerniaka skóry Polska 1963-2011 (wg KRN)



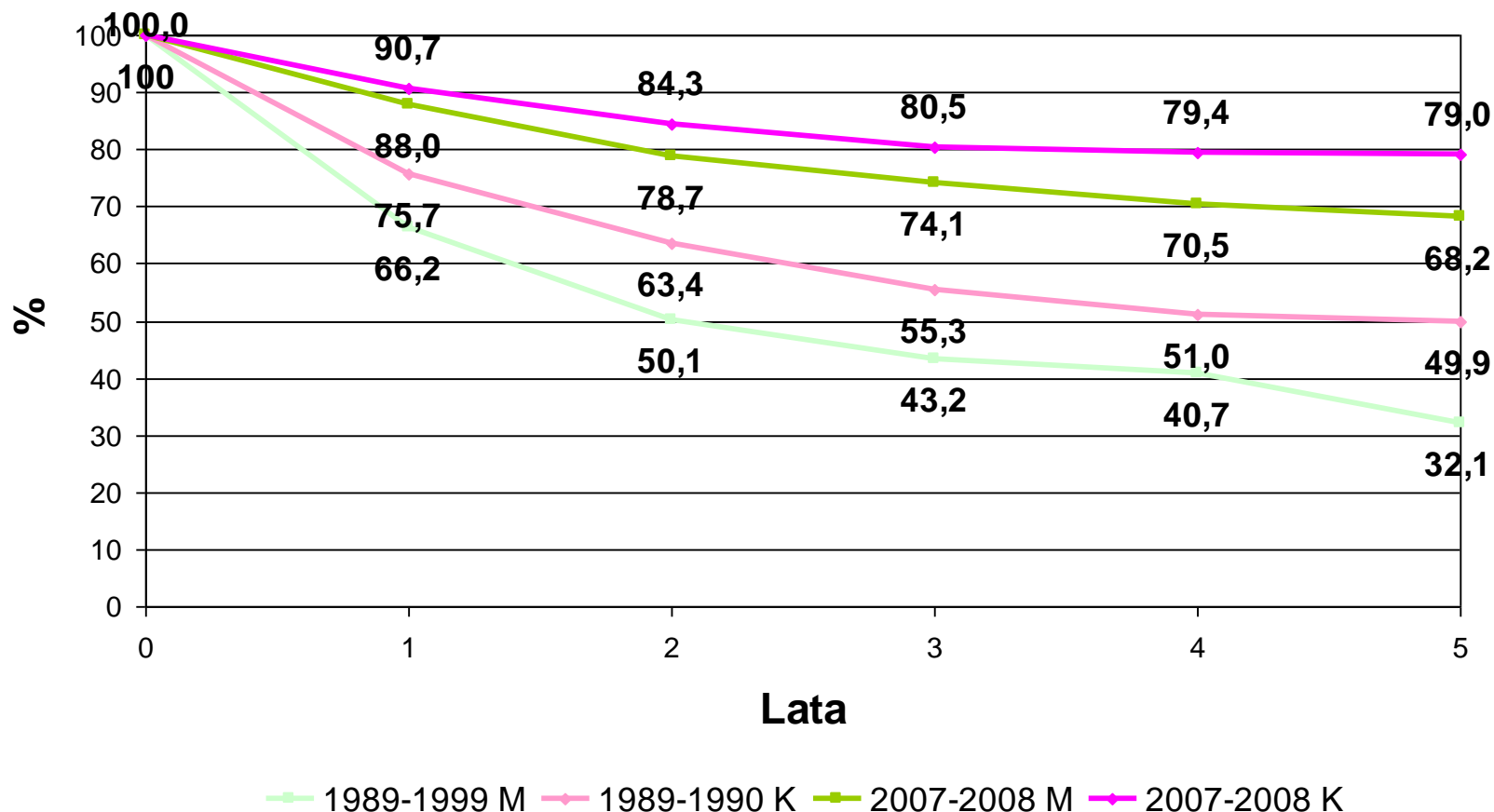
Umieralność z powodu czerniaka skóry Polska 1963-2011 (wg KRN)



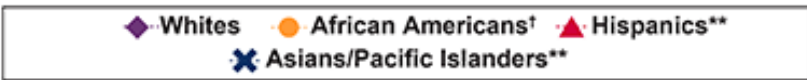
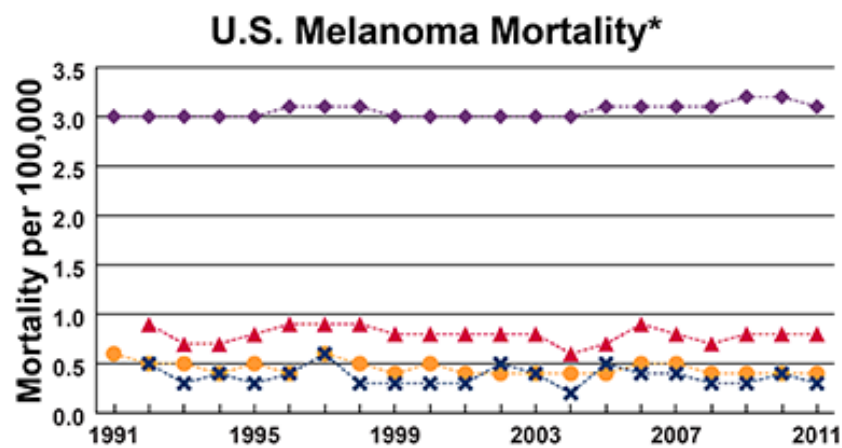
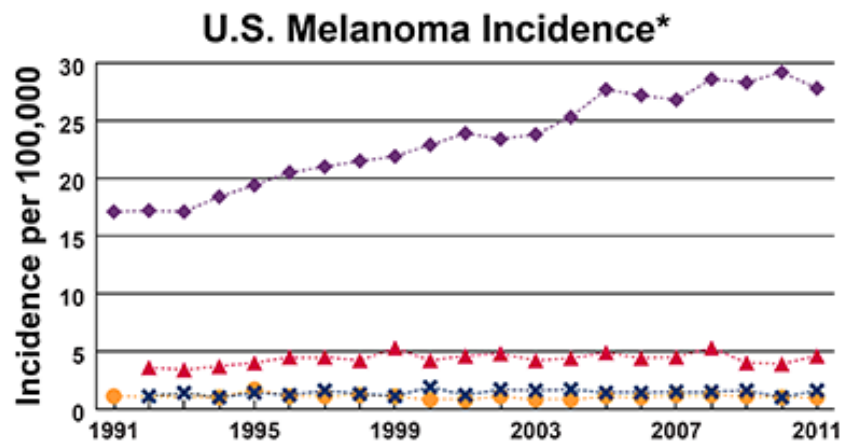
ZACHOROWANIA I ZGONY NA CZERNIAKA SKÓRY W POLSCE



Krzywa 5-letnich względnych przeżyć chorych na czerniaka skóry wg płci Woj. mazowieckie 2007-2008 (%) (MRN)



Zachorowalność i umieralność na czerniaka w USA



*Insufficient data available for time trend analysis for American Indians/Alaska Natives.
 †Incidence rates are interpolated for some data points due to fewer than 16 cases per year.
 **Incidence and mortality data not available before 1992.

<http://www.cancer.gov/research/progress/snapshots/melanoma>

Klasyfikacja
zaawansowania
klinicznego

DIAGNOSTYKA

LECZENIE

T

BIOPSJA WYCINAJĄCA

RADYKALNE WYCIĘCIE

N

BIOPSJA WĘZŁA WARTOWNICZEGO

BIOPSJA CIENKOIGŁOWA

LIMFADENEKTOMIA

M

BADANIA MOLEKULARNE

(krew, chłonka)

BADANIA OBRAZOWE

CT , immunoterapia
(Anty-CTLA4, anty PD1),
leczenie ukierunkowane
(inh BRAF, MEK, KIT)

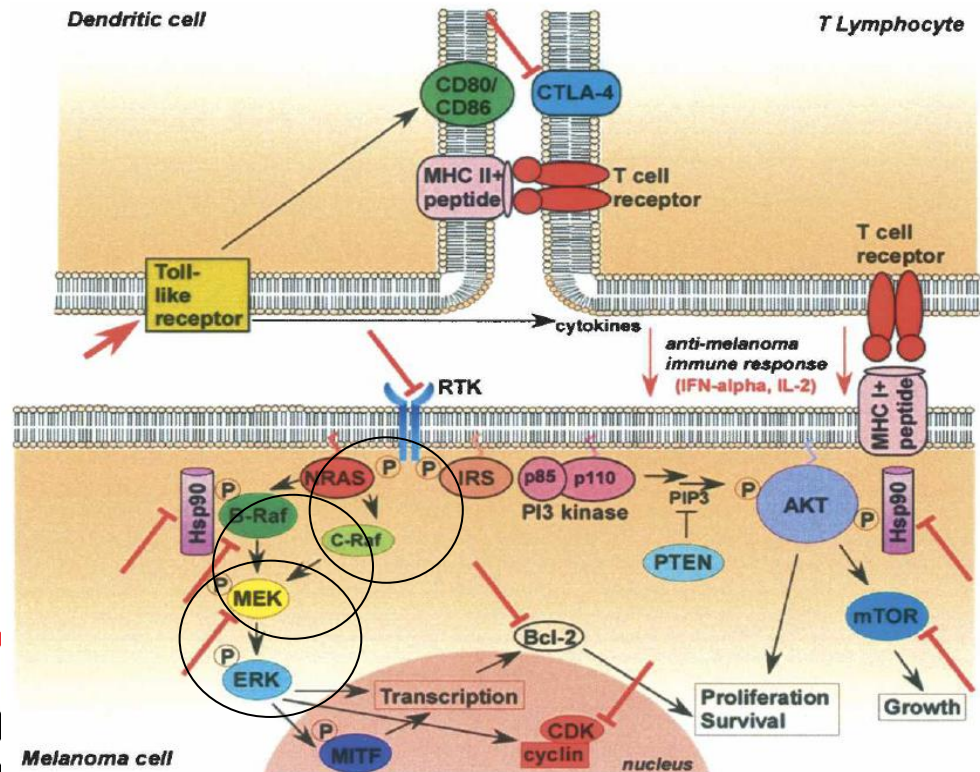
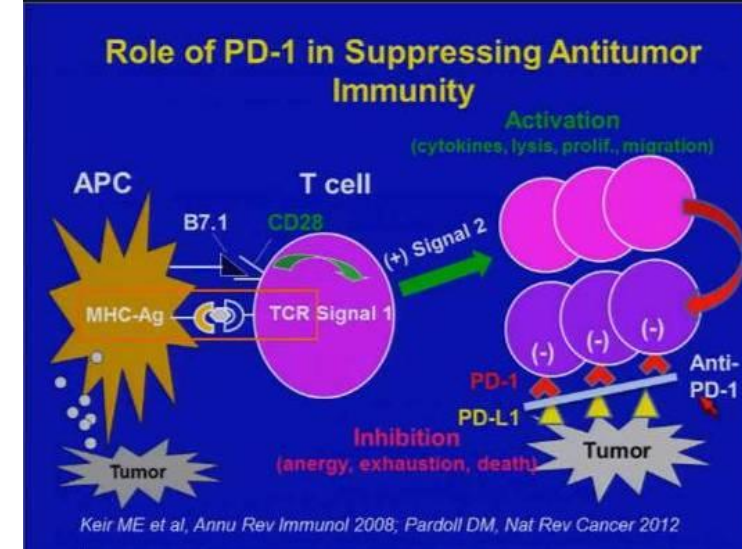
Postępy w terapii - Choroba uogólniona

• Immunoterapia

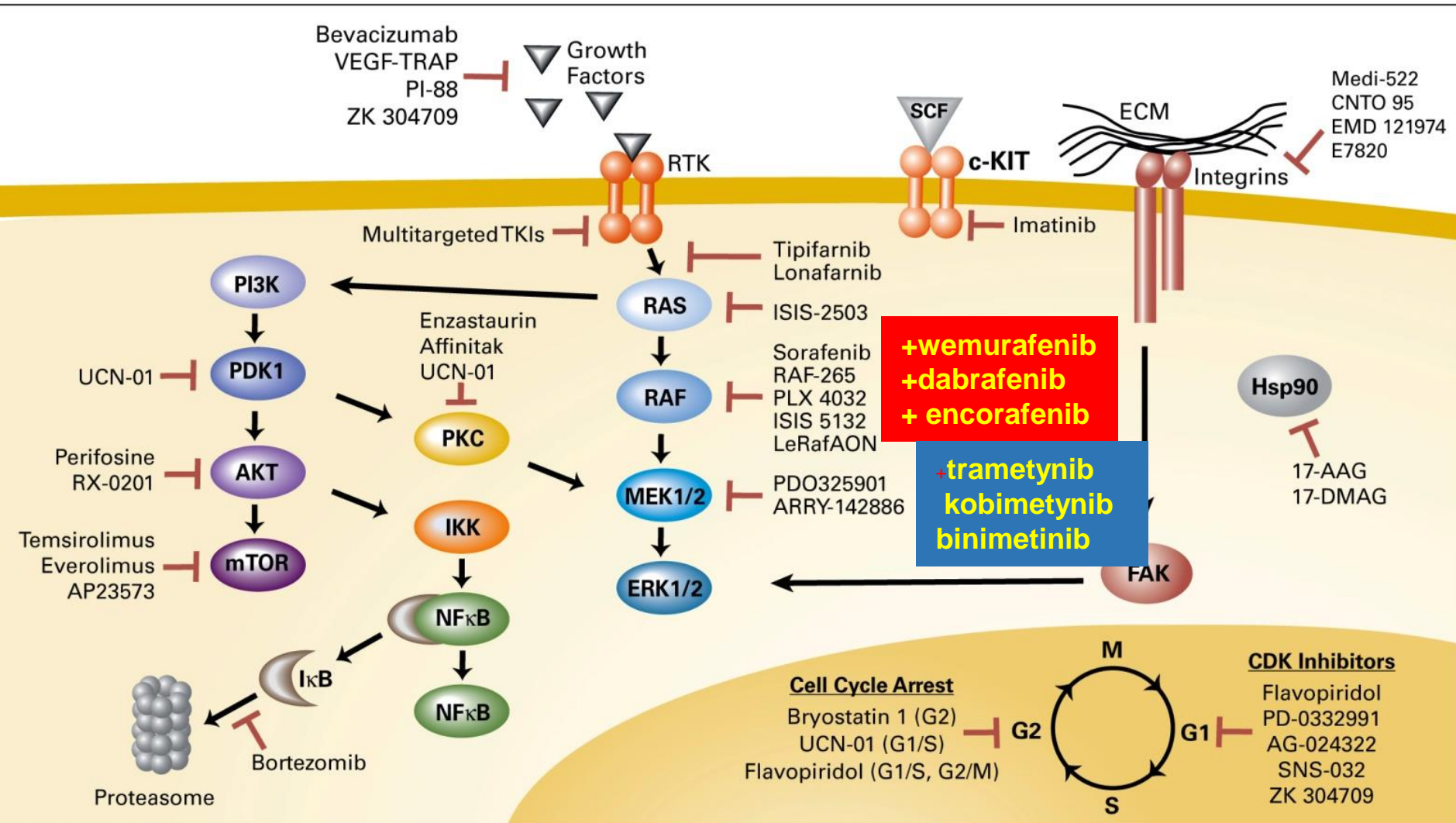
- swoista
- nieswoista (IPI, antyPD1, kombinacje leków)
- adoptywna (T-vec, talimogene laherparepvec)

• Inhibitory kinaz

- BRAFi
- MEKi
- KITi
- Kombinacje leków



Potencjalne cele terapii molekularnej u chorych na czerniaka



Mutacja BRAF

- Najczęściej spotykanym w nowotworach typem mutacji BRAF jest zamiana kwasu glutaminowego na walinę na pozycji 600 – mutacja V600E BRAF. Stanowi ona ponad 90% mutacji
- Jednakże znanych jest ponad 100 innych mutacji BRAF
- Większość tych mutacji (ale nie wszystkie) aktywuje BRAF, powodując zdolność tego białka do bezpośredniej aktywacji MEK (bez sygnału z zewnątrz).



Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF^{V600E} and BRAF^{V600K} mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study

Grant A McArthur, Paul B Chapman, Caroline Robert, James Larkin, John B Haanen, Reinhard Dummer, Antoni Ribas, David Hogg, Omid Hamid, Paolo A Ascierto, Claus Garbe, Alessandro Testori, Michele Maio, Paul Lorigan, Celeste Lebbé, Thomas Jouary, Dirk Schadendorf, Stephen J O'Day, John M Kirkwood, Alexander M Eggenmont, Brigitte Dvorny, Jeffrey A Sosman, Keith T Flaherty, Ming Yin, Ivor Caro, Suzanne Cheng, Kerstin Trunzer, Axel Hauschild

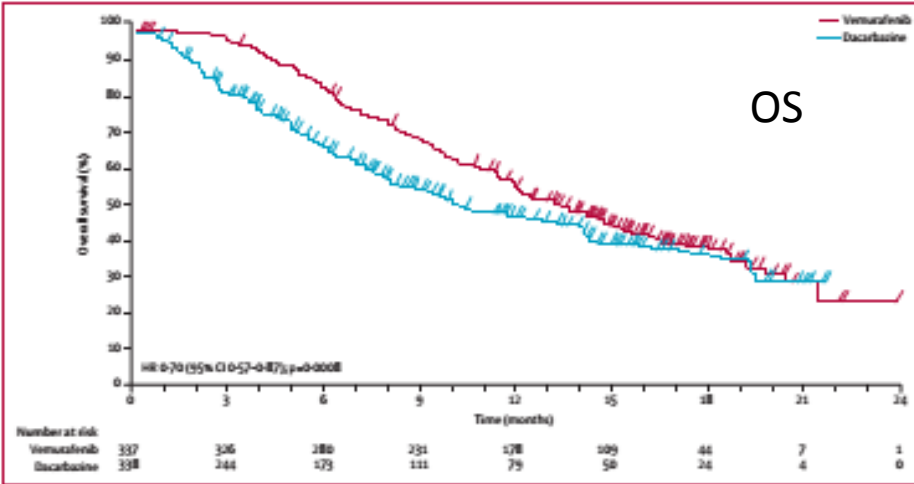
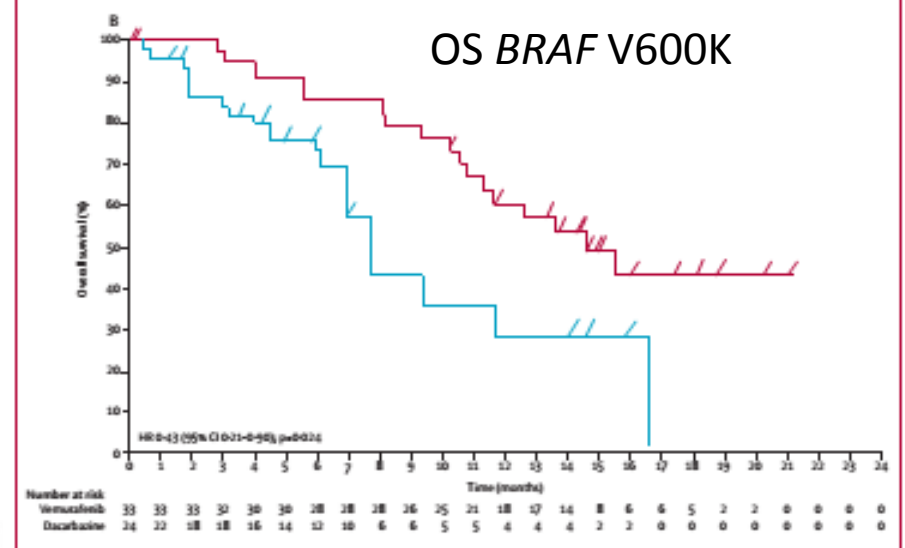
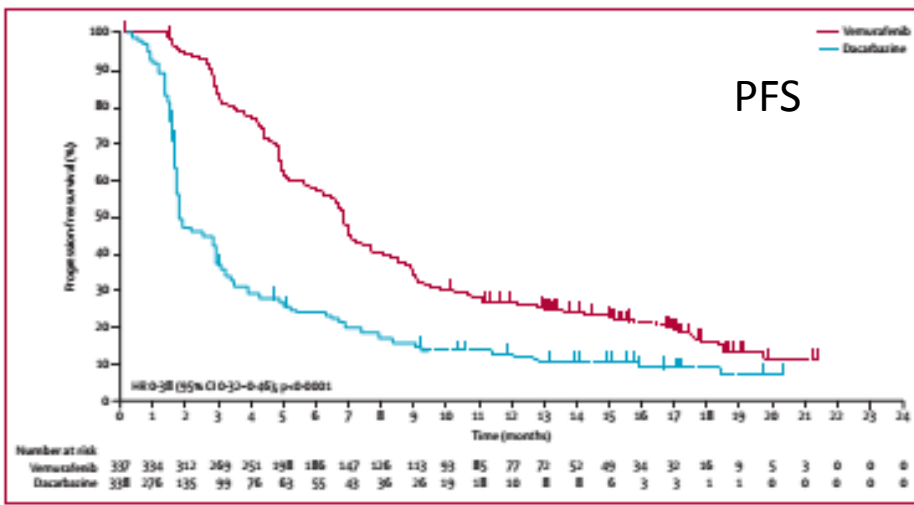
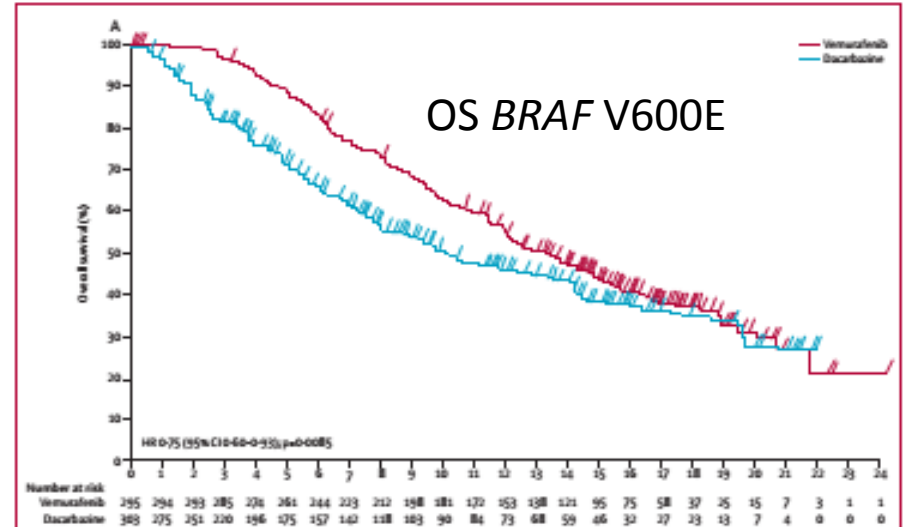
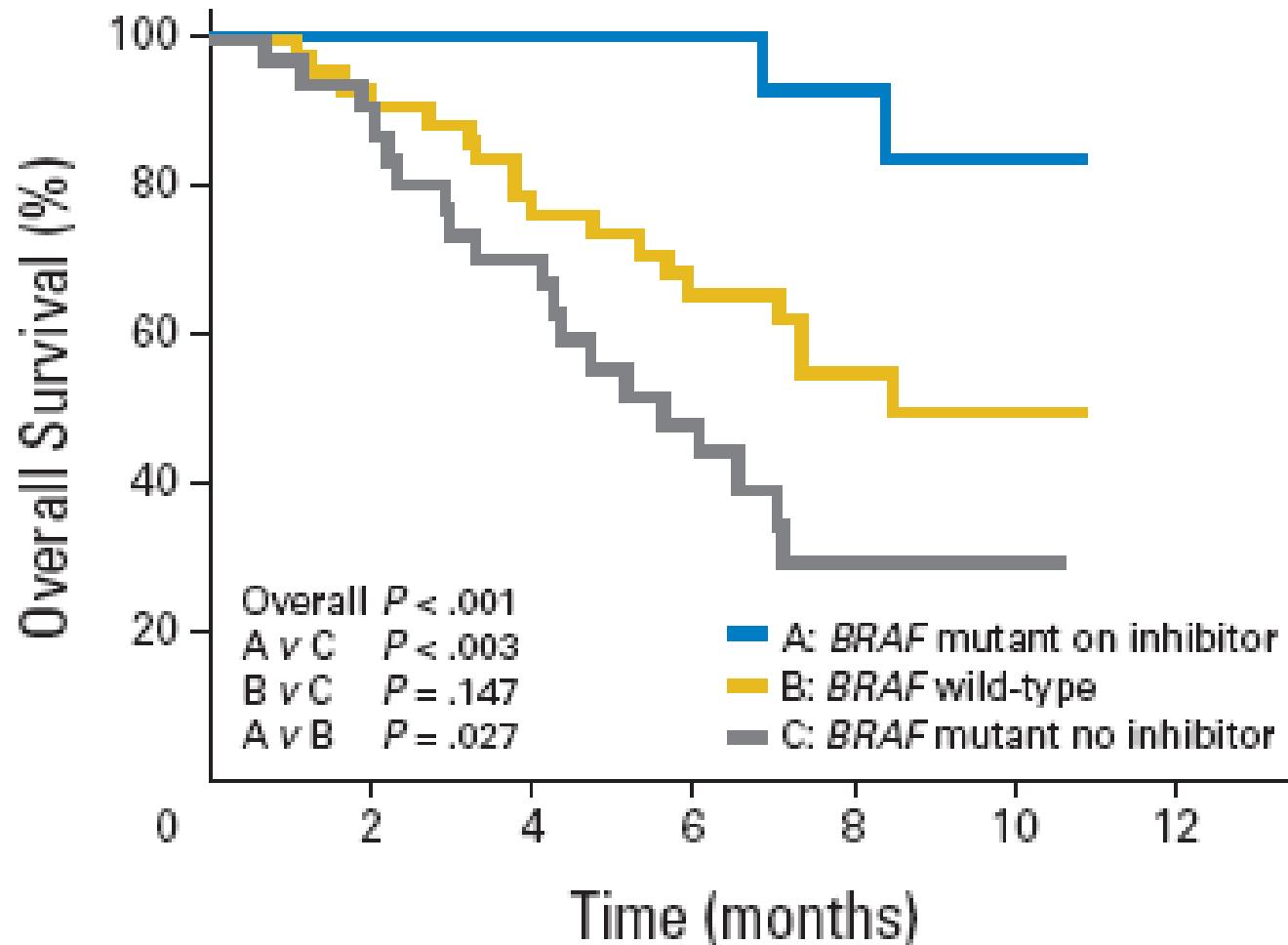


Figure 2: Overall survival (randomised population; censored at crossover) for patients randomly assigned to vemurafenib or to dacarbazine (cutoff Feb 3, 2012)



B



No. at risk

BRAf mutant on inhibitor

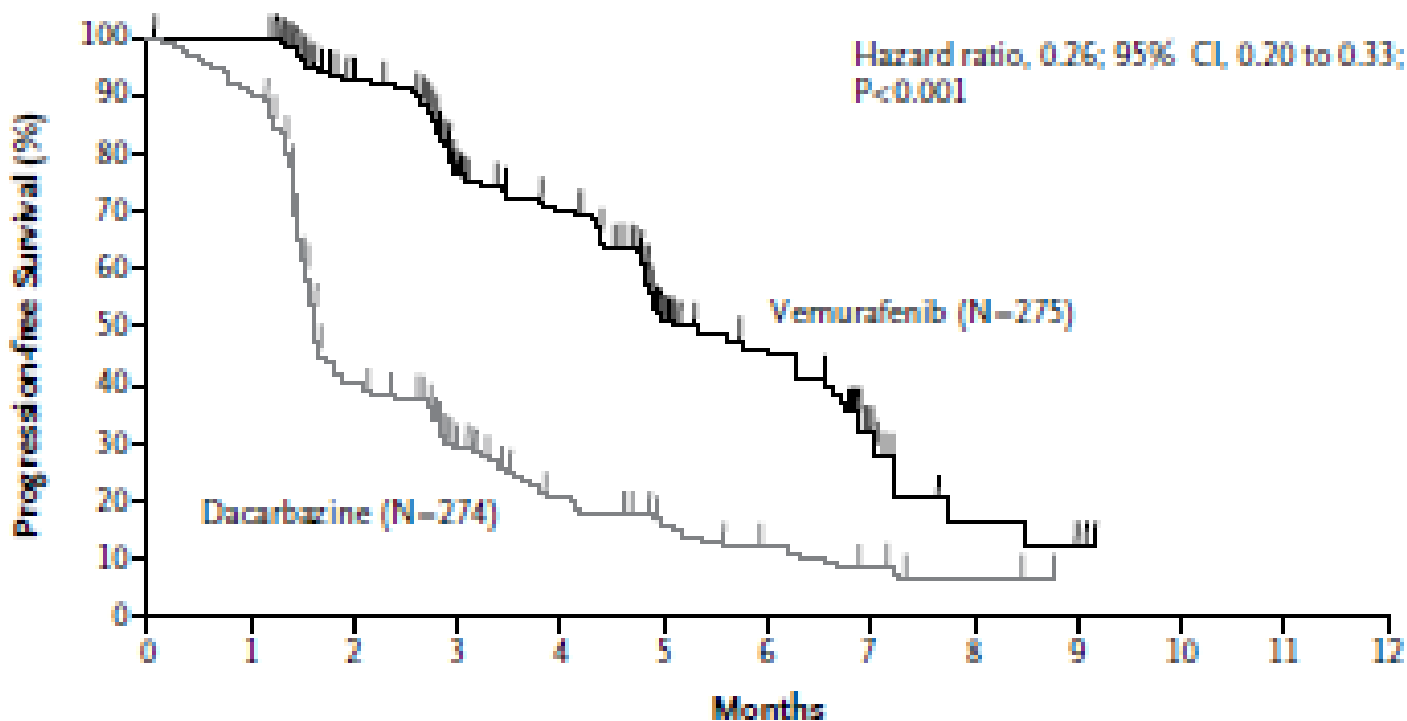
BRAf wild-type

BRAf mutant no inhibitor

19	19	19	19	13	9
44	40	32	22	15	9
30	27	21	12	6	6

Przeżycia wolne od progresji (PFS)

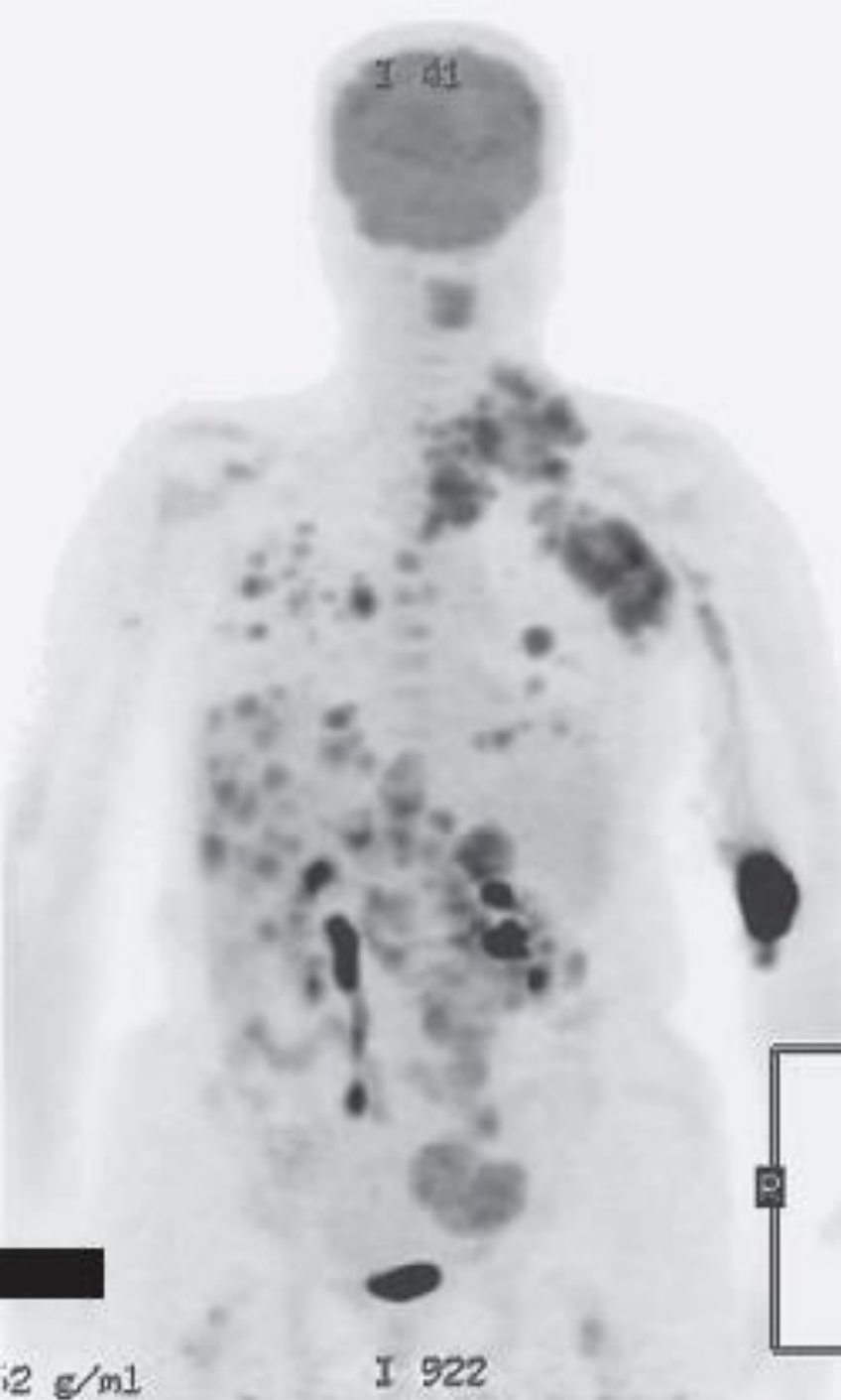
A Progression-free Survival



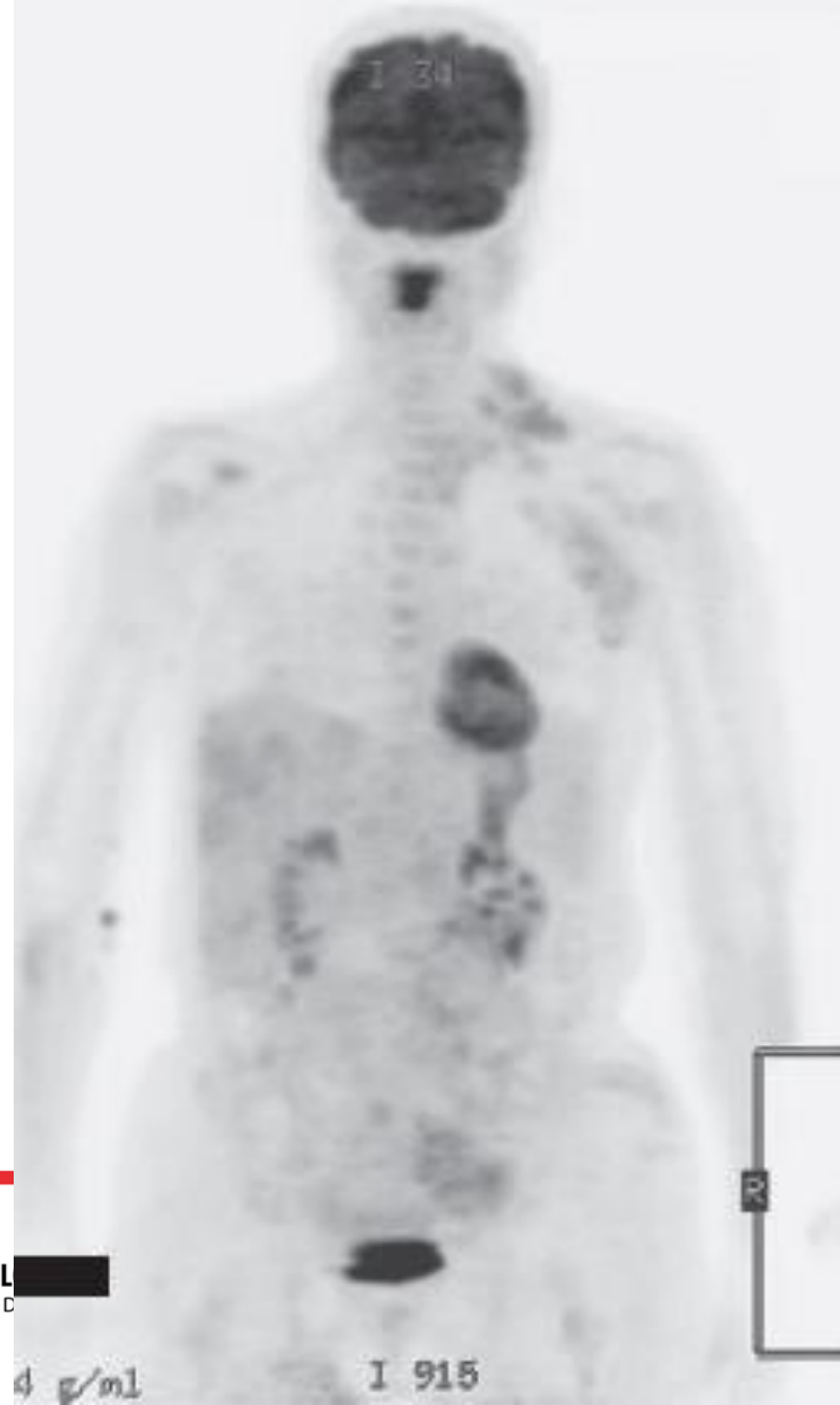
No. at Risk

Dacarbazine	274	213	85	48	28	16	10	6	3	0	0	0	0
Vemurafenib	275	268	211	122	105	50	35	16	4	3	0	0	0





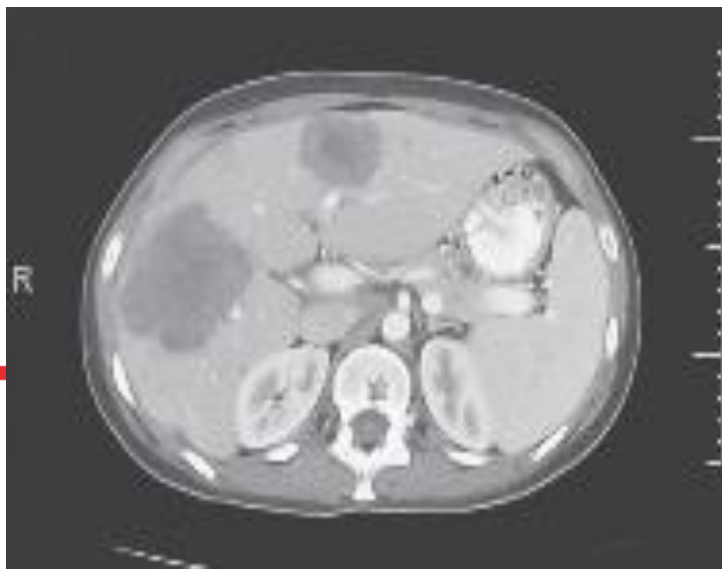
CENTRUM ONKOLOGICZNE
IM. MARII SKŁODSKO-CURIE



Przed leczeniem



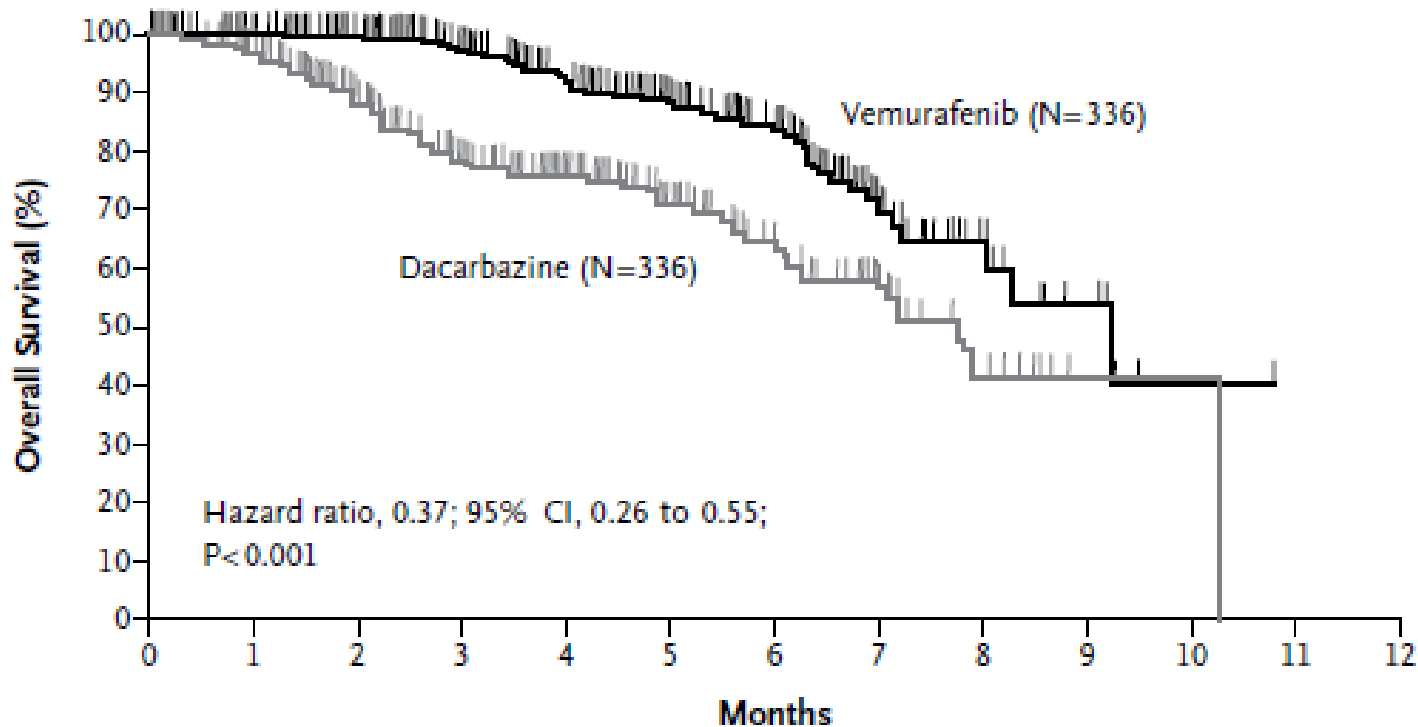
Po 8 tygodniach





Przeżycia całkowite (OS)

A Overall Survival



No. at Risk

Dacarbazine	336	283	192	137	98	64	39	20	9	1	1	0	0
Vemurafenib	336	320	266	210	162	111	80	35	14	6	1	0	0

Zdarzenia niepożądane (% chorych)

Adverse events	Vemurafenib, n= 336			Dacarbazine, n= 282		
	All	Grade 3	Grade ≥ 4	All	Grade 3	Grade ≥ 4
Arthralgia	49	3	-	3	<1	-
Rash	36	8	-	1	-	-
Fatigue	33	2	-	31	2	-
Photosensitivity	30	3	-	4	-	-
↑LFTs	18	7	<1	5	1	-
Cutaneous SCC	12	12	-	<1	<1	-
Keratoacanthoma	8	6	-	-	-	-
Skin papilloma	18	<1	-	-	-	-
Nausea	30	1	-	41	2	-
Neutropenia	<1	-	<1	11	5	3



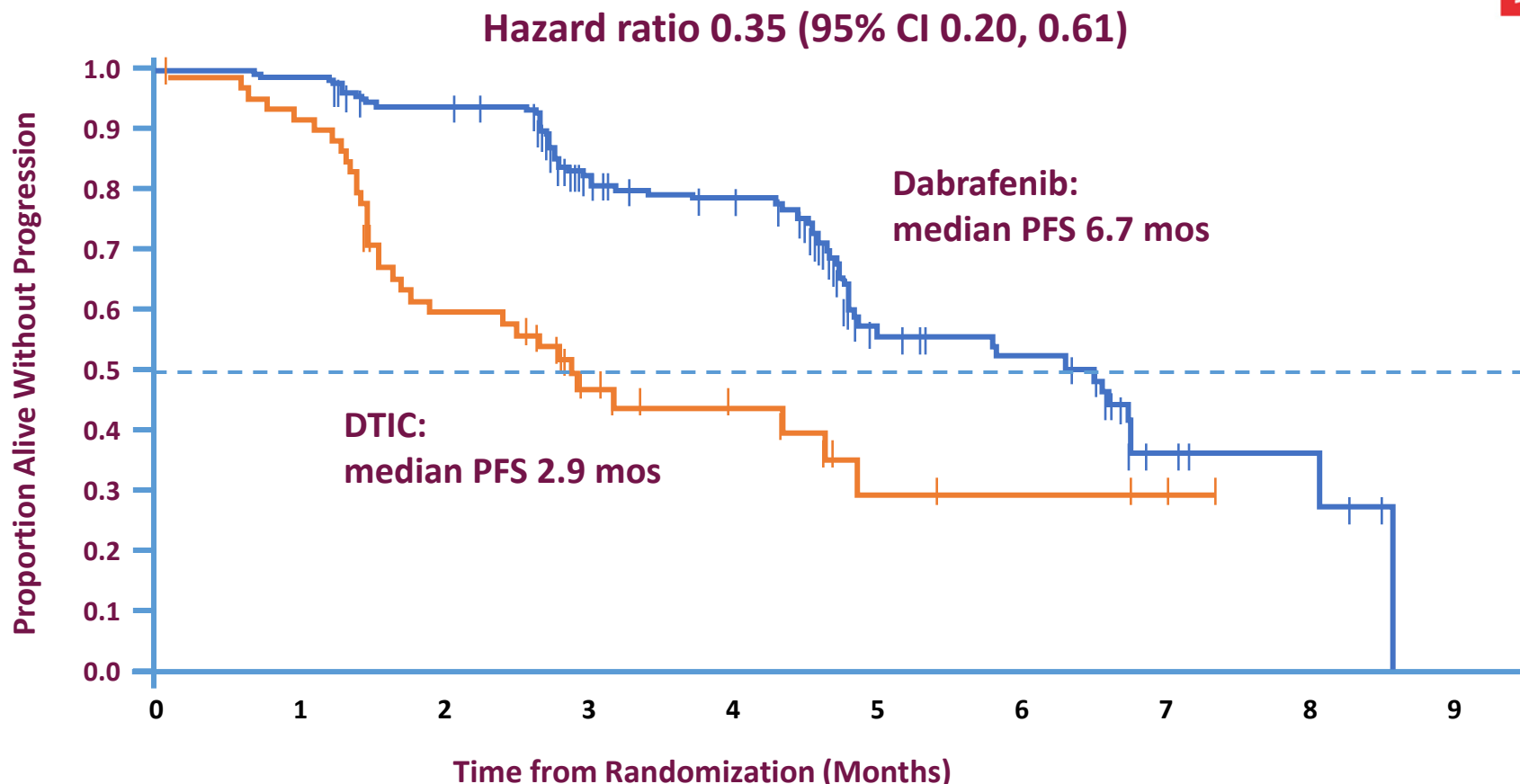
Rak płaskonabłonkowy skóry o niskim stopniu złośliwości

- o średnio pojawiają się w 8 tygodni od rozpoczęcia terapii
- o w przeciwieństwie do przypadków sporadycznych- lokalizacja na obszarach ciała nienarażonych na stałą ekspozycje na promienie słoneczne
- o Geneza – nadal nie do końca jasna- możliwe, że są skutkiem paradoksalnego pobudzenia szlaku MAPK w komórkach bez mutacji w BRAF
- o resekcja chirurgiczna



Independent Reviewer-Assessed PFS

(Cut-off: 19 December 2011) (ASCO 2012)



Number at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	187	182	167	112	98	39	28	7	4	0
	63	53	32	16	12	5	4	2	0	0



Wemurafenib vs Dabrafenib

Comparison of Max Tumor Shrinkage of BRAFi - BREAK-3 and BRIM 3 (ASCO 2011)



Dabrafenib



PRESENTED AT ASCO Annual Meeting

*

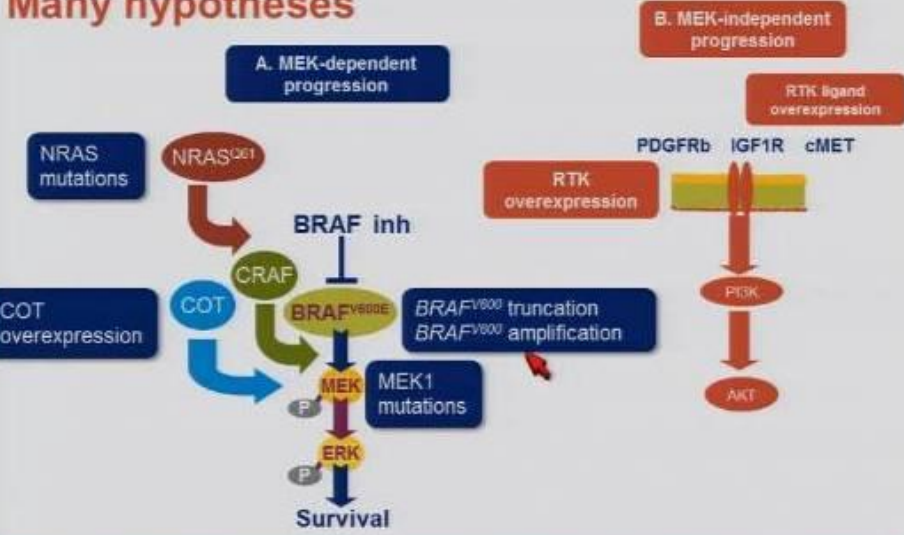
Dabrafenib – inny profil toksyczności niż Wemurafenib:

- KA i SCC 7% vs 11+19%
- nadwrażliwość na UV 3% vs 41%
- gorączka 15% vs ok. 1%;

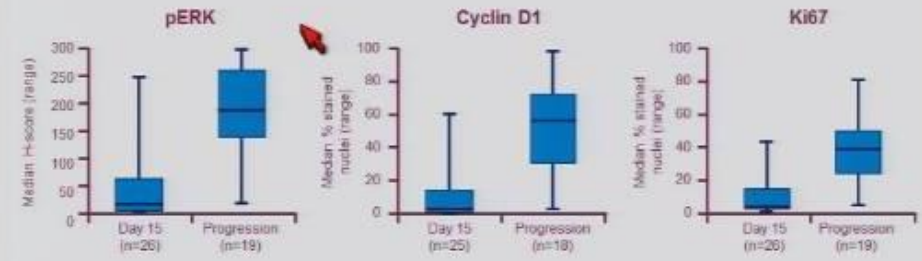


Oporność na inhibitory BRAF – pomimo ogromnych postępów przerzutowy czerniak to nadal ZŁĄ choroba, a poprzeczka zawieszona jest coraz wyżej

Resistance to BRAF inhibition: Many hypotheses



Tumor escape via re-activation of MAPK signaling



- Reactivation of MAPK signaling and increase in proliferation during course of therapy in the majority of patients

→ Data confirm findings from Phase I (PLX06-02) study¹

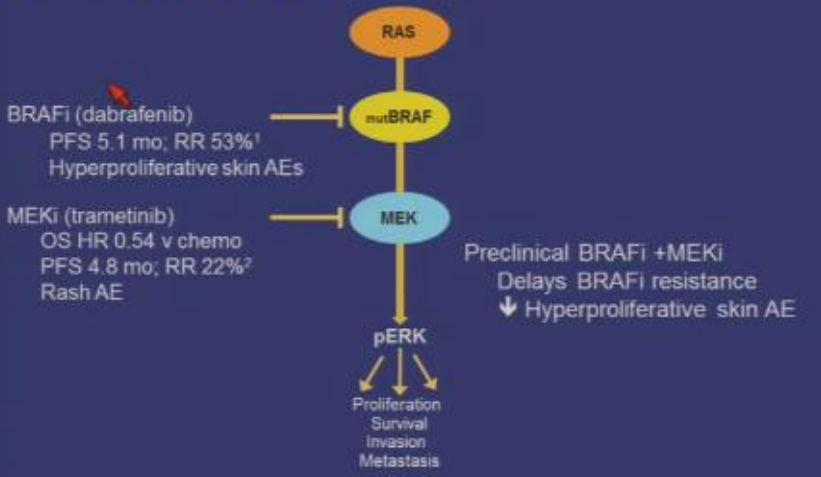
1. U większości chorych dochodzi do oporności na inhibitory BRAF poprzez reaktywację szlaku MAPK.
2. U części chorych dochodzi do wtórnych mutacji *NRAS*^{Q81}
3. Mutacje *MEK1* mają różne znaczenie; 3/20 przypadków u chorych z progresją

BRAFi – przełamanie oporności

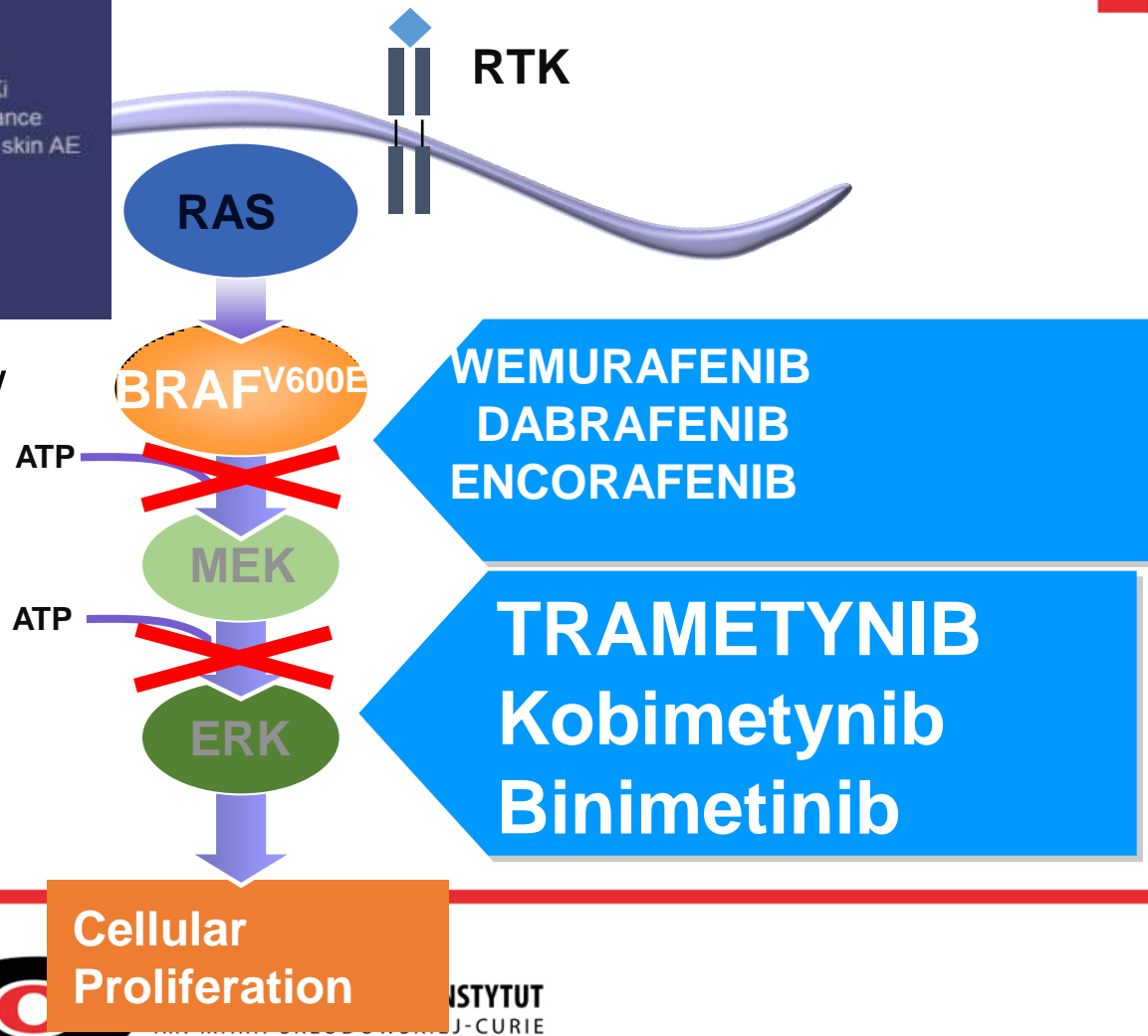
- Zastosowanie inhibitora blokującego białko poniżej BRAF
- Terapia z przerwami
- Połączenie z innym lekiem
- Zastosowanie innego leku po BRAFi (terapia sekwencyjna)



Rationale for Combination

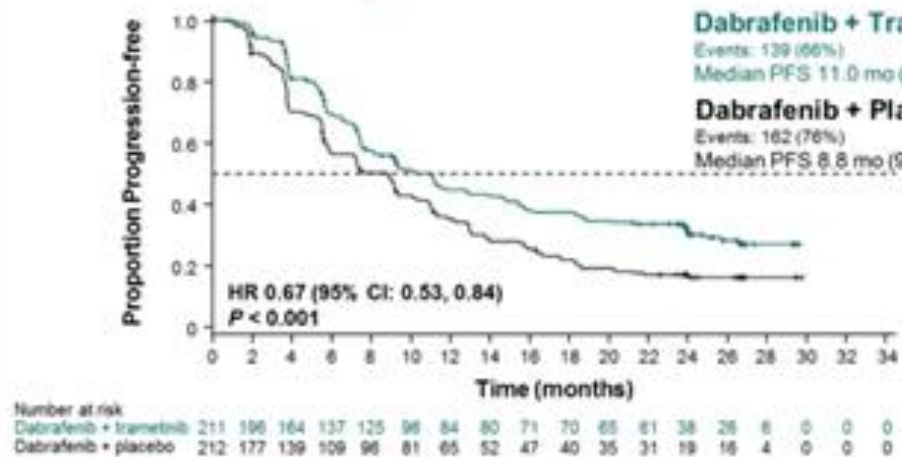


40-60% czerniaków



DFS i odpowiedzi na leczenie

COMBI-d: Progression-free Survival



COMBI-d: Best Confirmed Response

	Dabrafenib + Placebo (n = 210 ^a) n (%)	Dabrafenib + Trametinib (n = 210 ^a) n (%)	P-value ^b
Best response			
CR	28 (13)	33 (16)	
PR	84 (40)	111 (53)	
SD	66 (31)	50 (24)	
PD	19 (9)	13 (6)	
NE	13 (6)	3 (1)	
Response rate			
CR+PR	112 (53)	144 (69)	0.001
95% CI	(46.3, 60.2)	(61.8, 74.8)	
Duration of response			
Progressed or died, n (%)	79 (70)	86 (60)	
Median, months	10.6	12.9	
(95% CI)	(9.1-13.8)	(9.4-19.5)	

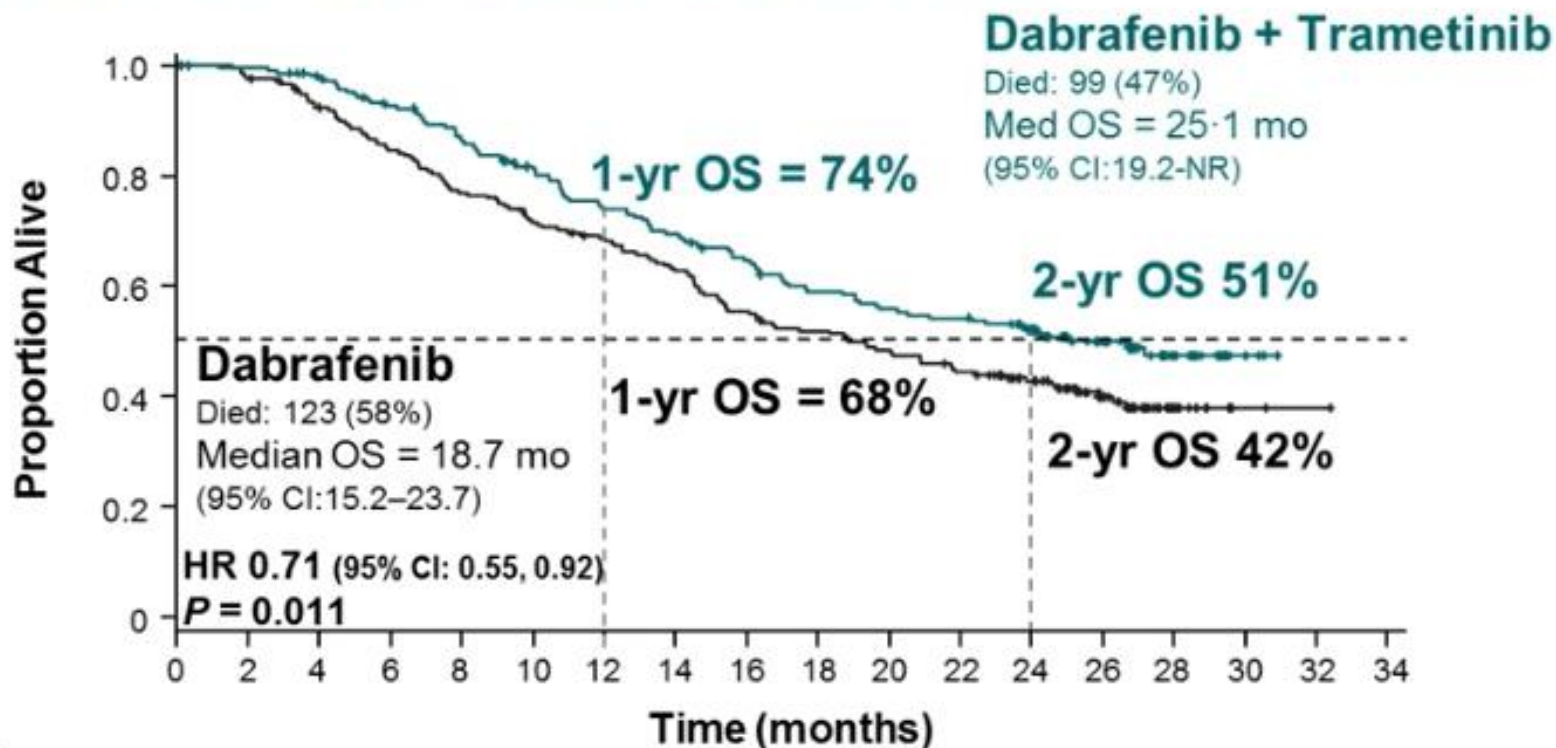
^aNumber of patients with measurable disease at baseline.

^bChi-square test was used to calculate the P-value for difference between response rates.

SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION REQUIRED FOR REUSE.

Przeżycia całkowite

COMBI-d: Overall Survival



Number at risk

Dabrafenib + trametinib	211	208	200	187	174	159	144	135	124	112	106	103	88	53	21	3	0	0
Dabrafenib + placebo	212	206	191	175	159	147	138	127	111	104	95	88	70	42	10	2	1	0

Dabrafenib+Trametinib med follow up 20 mo (range 0-30 mo); Dabrafenib med follow up 16 mo (range 0-32 mo).

Selektywne AE

COMBI-d: Select BRAFi- or MEKi Treatment Related AEs

	Dabrafenib + Placebo n = 211 n (%)	Dabrafenib + Trametinib n = 209 n (%)
BRAF-inhibitor-related adverse events		
cuSCC + KA	20 (9)	6 (3)
Skin papilloma	39 (18)	3 (1)
Hyperkeratosis	70 (33)	13 (6)
Hand-foot syndrome ^a	57 (27)	13 (6)
Alopecia	55 (26)	10 (5)
Non-cutaneous malignancy	4 (2)	2 (<1)
New primary melanoma	4 (2)	1 (<1)
MEK-inhibitor-related adverse events^b		
Diarrhea	19 (9)	38 (18)
Hypertension	15 (7)	21 (10)
Acneiform rash	7 (3)	20 (10)
Ejection fraction decrease	7 (3)	9 (4)
Chorioretinopathy ^c	1 (<1)	1 (<1)

^aHand-foot syndrome = palmoplantar keratoderma and palmar-plantar erythrodysesthesia.

^bThere were no cases of retinal vein occlusion.

SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION REQUIRED FOR REUSE.

PRESENTED AT

ASCO | Annual Meeting



CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

2015: nowy schemat terapii w M1???

Wskazanie		Dowody III fazy	Alternatywa
I linia	Mutacja <i>B-RAF</i>	Wemurafenib + kobimetynib lub dabrafenib + trametynib	Badania kliniczne; Anty CTLA-4, kombinacja terapii, anty-PD-1
	B-RAF WT	Anty CTLA-4	Anty-PD-1 Badania kliniczne
II linia	Wcześniejsza chemio-/immunoterapia	Anty CTLA-4	Anty-PD-1 Badania kliniczne
	Niepowodzenie terapii anty B-RAF	Anty-PD-1 Badania kliniczne	



KNTMKiCz

WWW.COI.PL



mzdzienicki@coi.waw.pl

Dziękuję za uwagę



CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE