



Leczenie systemowe chorych na raka trzustki

Konferencja

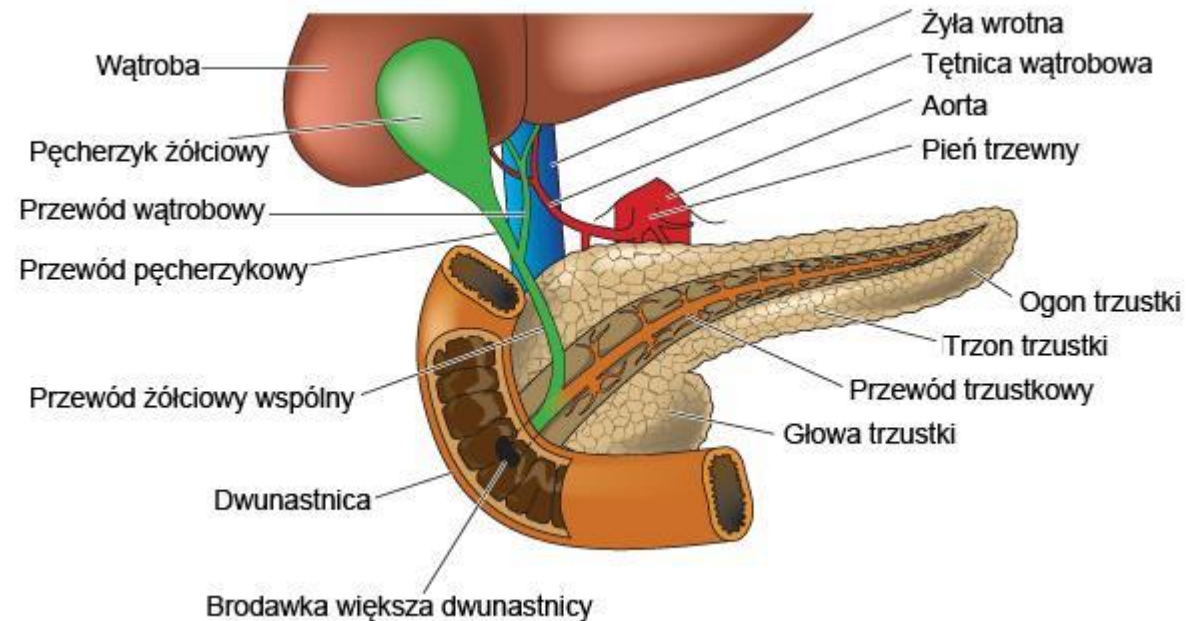
Nowotwory górnego odcinka przewodu pokarmowego:

rak przełyku, żołądka, trzustki

Ustroń, 23.04-24.04.2016,

Plan

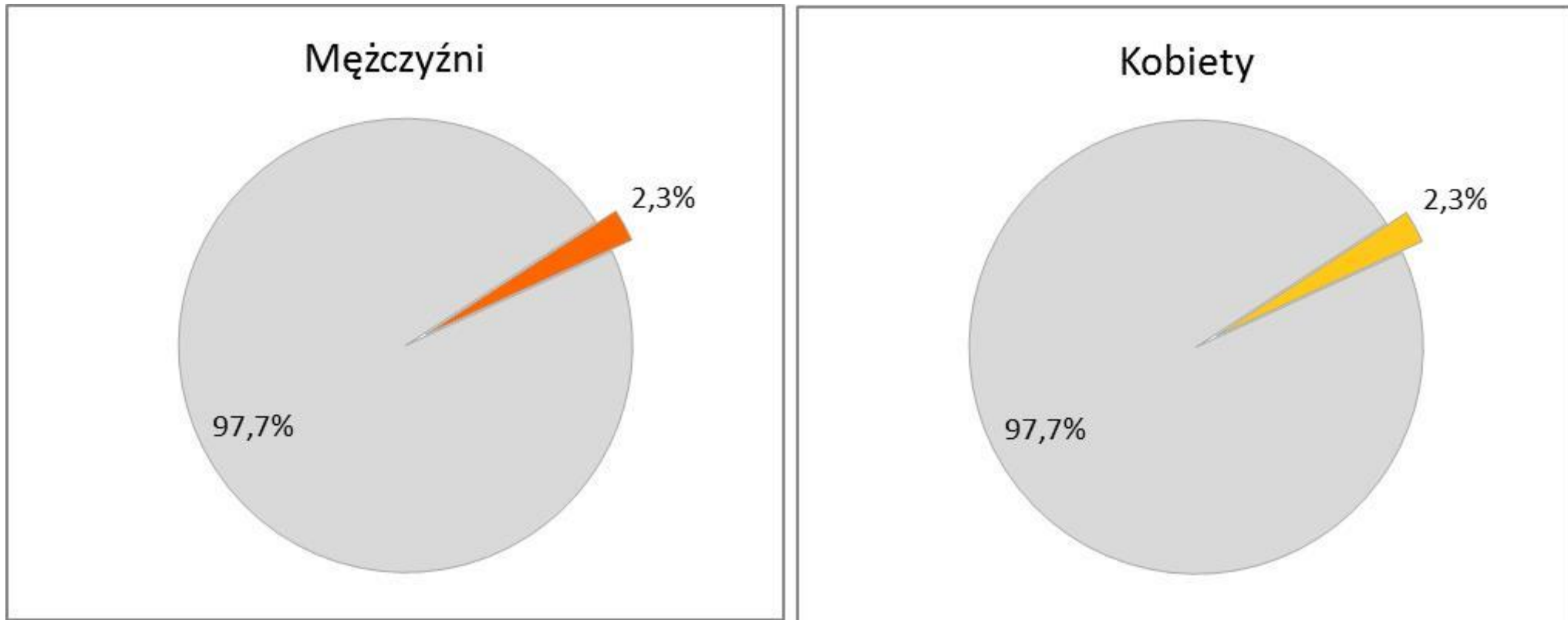
- Wstęp
- Leczenie chorych z nowym rozpoznaniem
- Leczenie po progresji
- Nowe możliwości



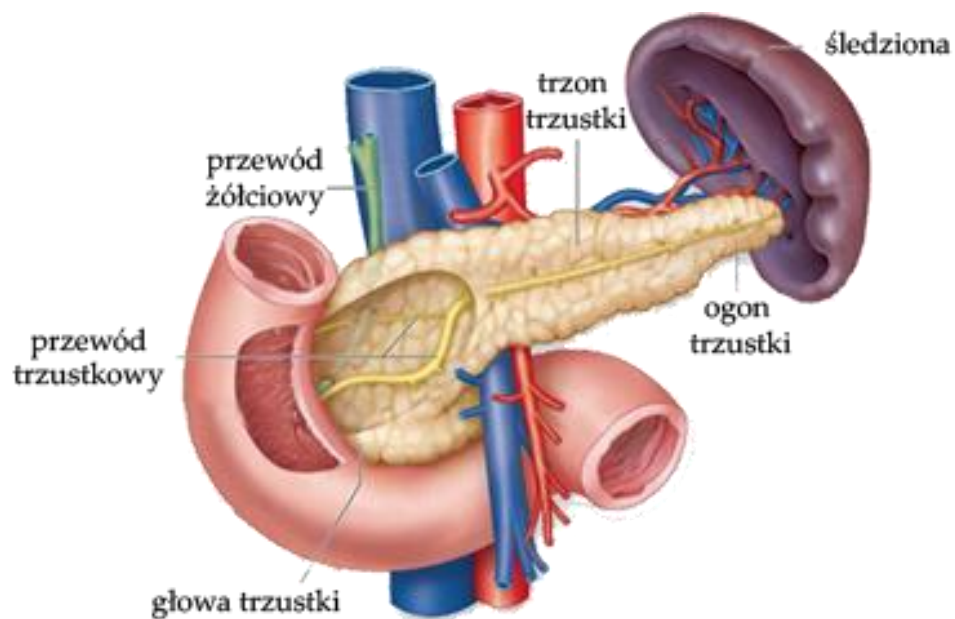
Plan

- Wstęp
- Leczenie chorych z nowym rozpoznaniem
- Leczenie po progresji
- Nowe możliwości

Częstość zachorowań na nowotwory trzustki w Polsce w 2010 roku

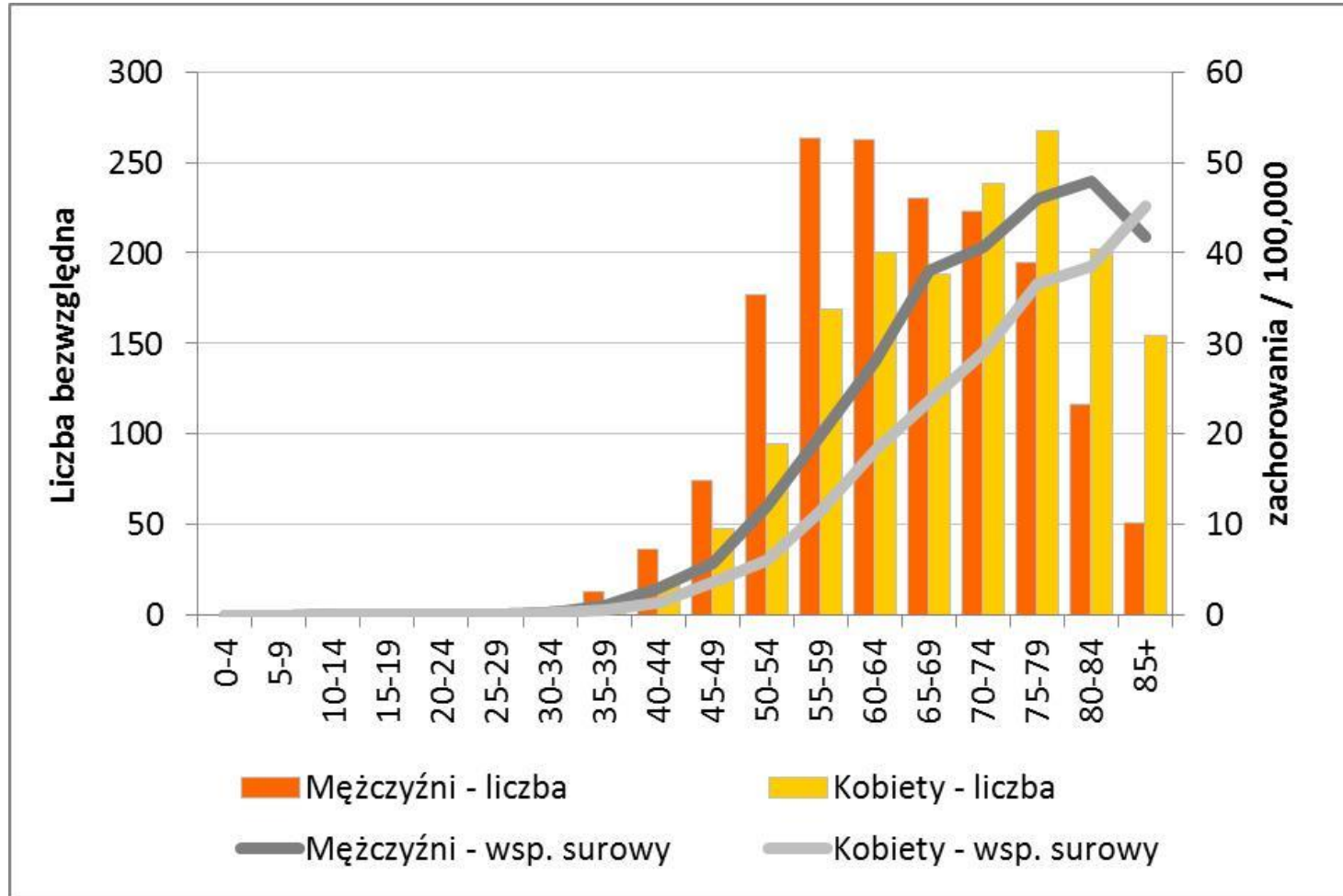


Zachorowalność na nowotwory trzustki w Polsce w latach 1980-2010

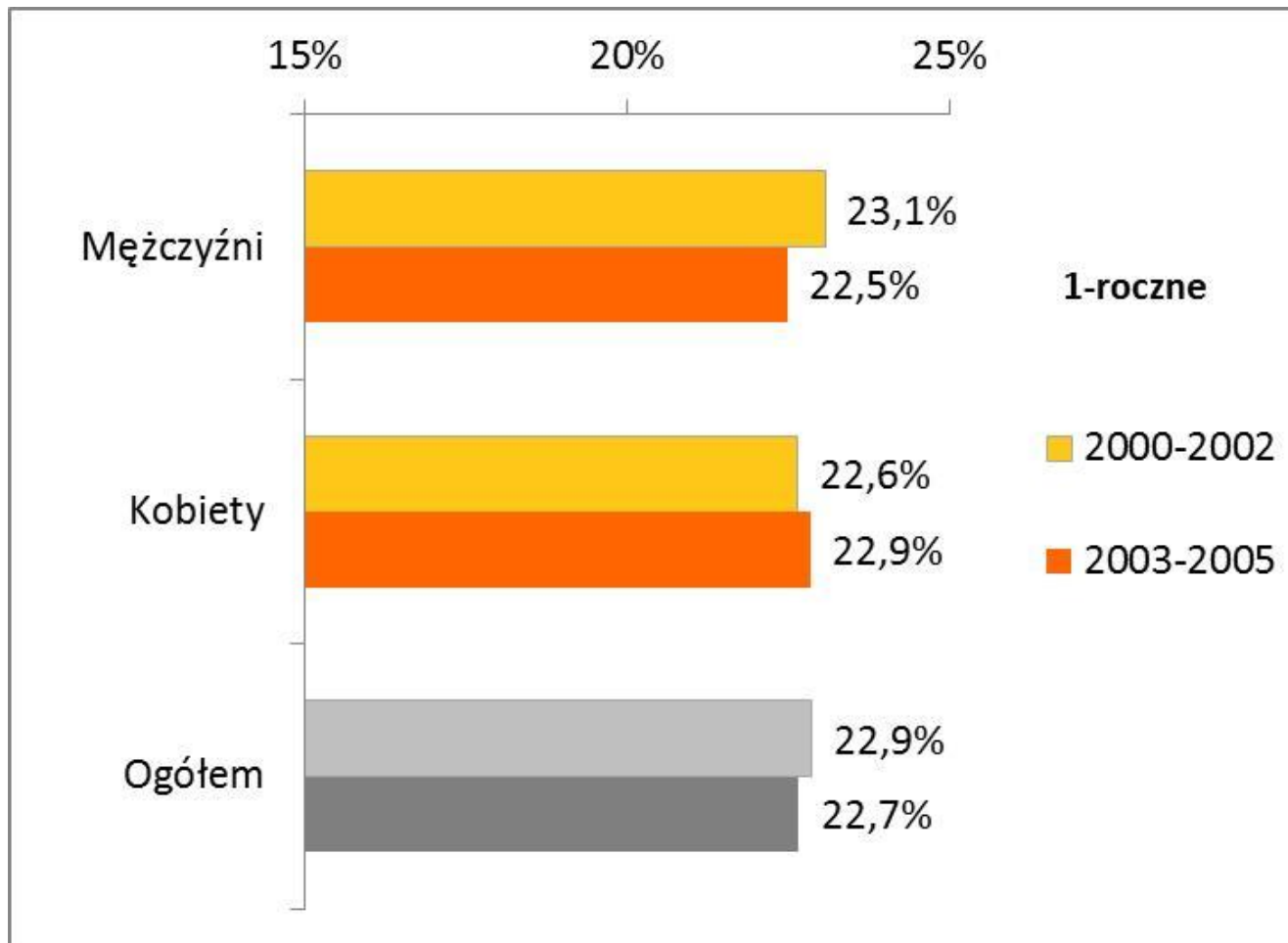


Rok	Mężczyźni		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1980	1014	5,8	5,5
1985	1212	6,7	6,3
1990	1459	7,9	7,1
1995	1775	9,5	8,1
2000	1681	9,0	7,1
2005	1617	8,8	6,3
2010	1626	8,7	5,8
Rok	Kobiety		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1980	858	4,7	3,2
1985	1065	5,6	3,7
1990	1215	6,2	4,0
1995	1521	7,7	4,7
2000	1523	7,7	4,3
2005	1581	8,0	4,2
2010	1628	8,2	4,0
Rok	Ogółem		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1980	1872	5,3	4,2
1985	2277	6,1	4,8
1990	2674	7,0	5,3
1995	3296	8,5	6,1
2000	3204	8,3	5,5
2005	3198	8,4	5,1
2010	3254	8,4	4,8

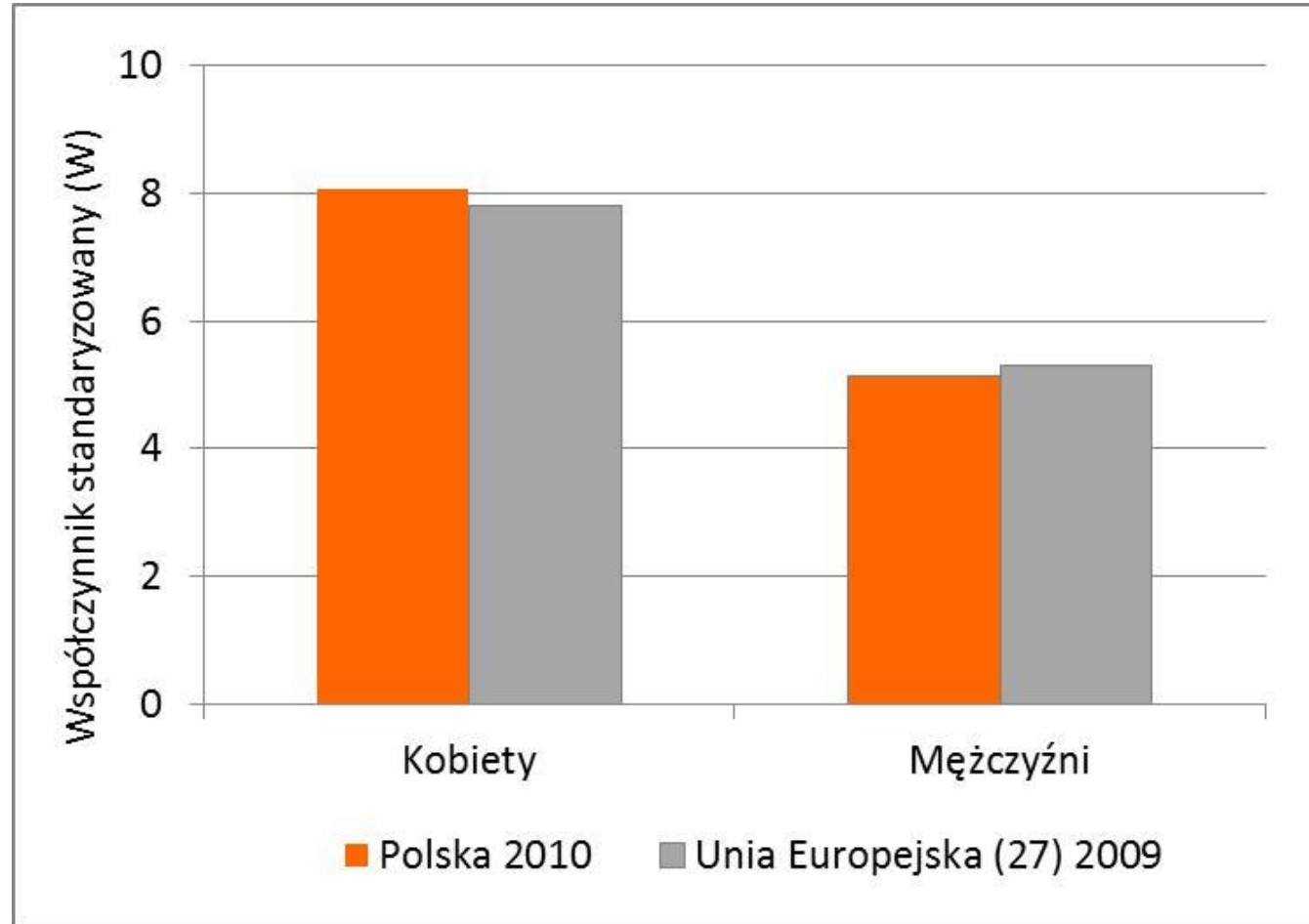
Zachorowalność na nowotwory trzustki w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku



Wskaźniki 1-roczyńch przeżyć względnych u chorych na nowotwory trzustki w Polsce



Porównanie umieralności na nowotwory trzustki w Polsce i w krajach Unii Europejskiej (27)



Epidemiologia – SEER

- 4 najczęstsza przyczyna śmierci z powodu nowotworów w US
- W 2015 – 50 000 nowych zachorowań i 40 560 zgonów
- Wzrost zachorowań powyżej 45 rż
- W 2030 – druga najczęstsza przyczyna śmierci z powodu nowotworów w US



Czynniki ryzyka zachorowania

- Środowiskowe:
 - Palenie
 - Przewlekłe zapalenie trzustki
 - Nadużywanie alkoholu
 - Otyłość
 - Cukrzyca
- Genetyczne (< 20% of cases)
 - ↑ 10% chorych – wywiad rodzinny I° pokrewieństwa
 - BRCA1/2 mutacja
 - PALB2 mutacja
 - p16 INK4 mutacja (zespół FAMMM)
 - zespół Peutz-Jeghersa (risk > 26%)
 - Ataxia-telangiectasia
 - FAP
 - zespół Lynch II



Patologia

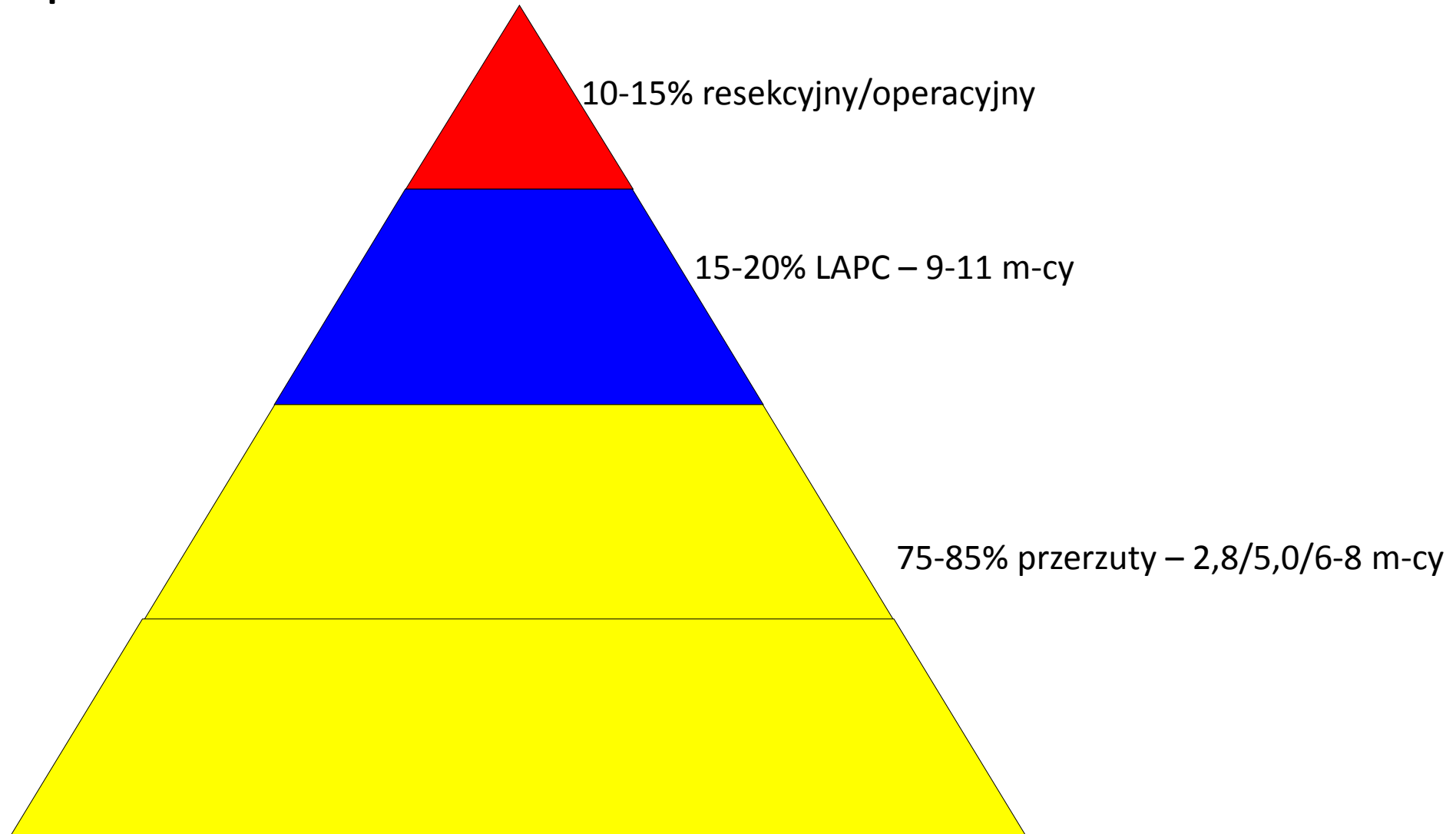
- 3 typy komórek nabłonkowych:
 - ✓ Komórki egzokrynne acinar
 - ✓ Komórki z przewodów
 - ✓ Komórki endokrynne
- Rak przewodowy:
 - ~ 90%
 - 1% to 2% nowotworów egzokrynych trzustki
 - Starszy wiek
 - Duże zaawansowanie w chwili rozpoznania
- Rak neuroendokryny



Plan

- Wstęp
- Leczenie chorych z nowym rozpoznaniem
- Leczenie po progresji
- Nowe możliwości

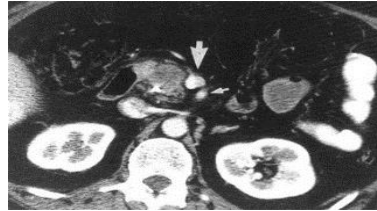
Rozpoznanie



Pancreatic Cancer by Stage (SEER Database)

Stage Classification*

Localized/
resectable



Localized/
unresectable



Metastatic



% at Diagnosis

5-Yr Survival, %

9

26

28

10

53

2

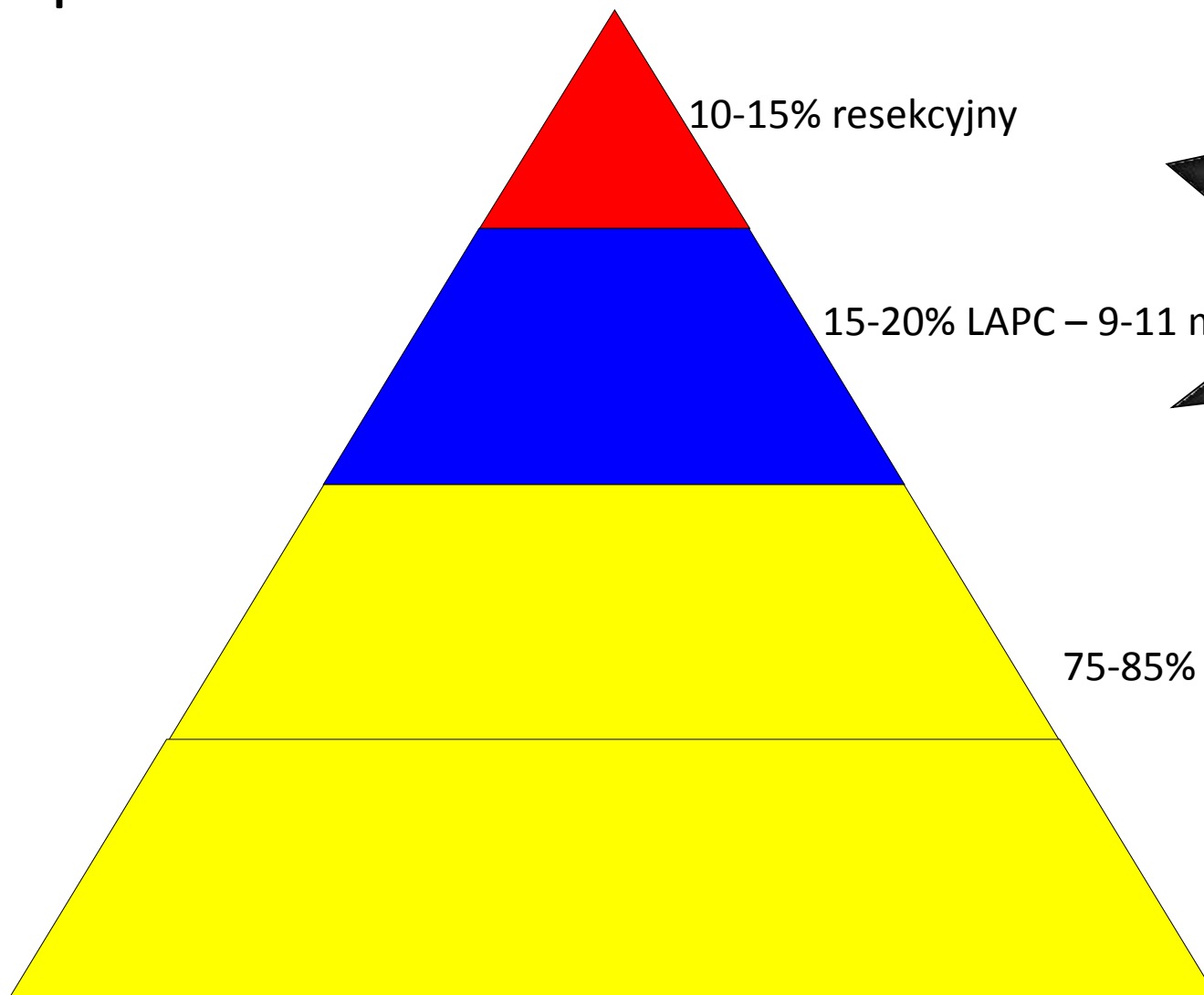
*Unknown: 10%; 5-yr survival 4.4%



Leczenie operacyjne

- DFS po operacji radykalnej 13m-cy
- 5-OS~20%

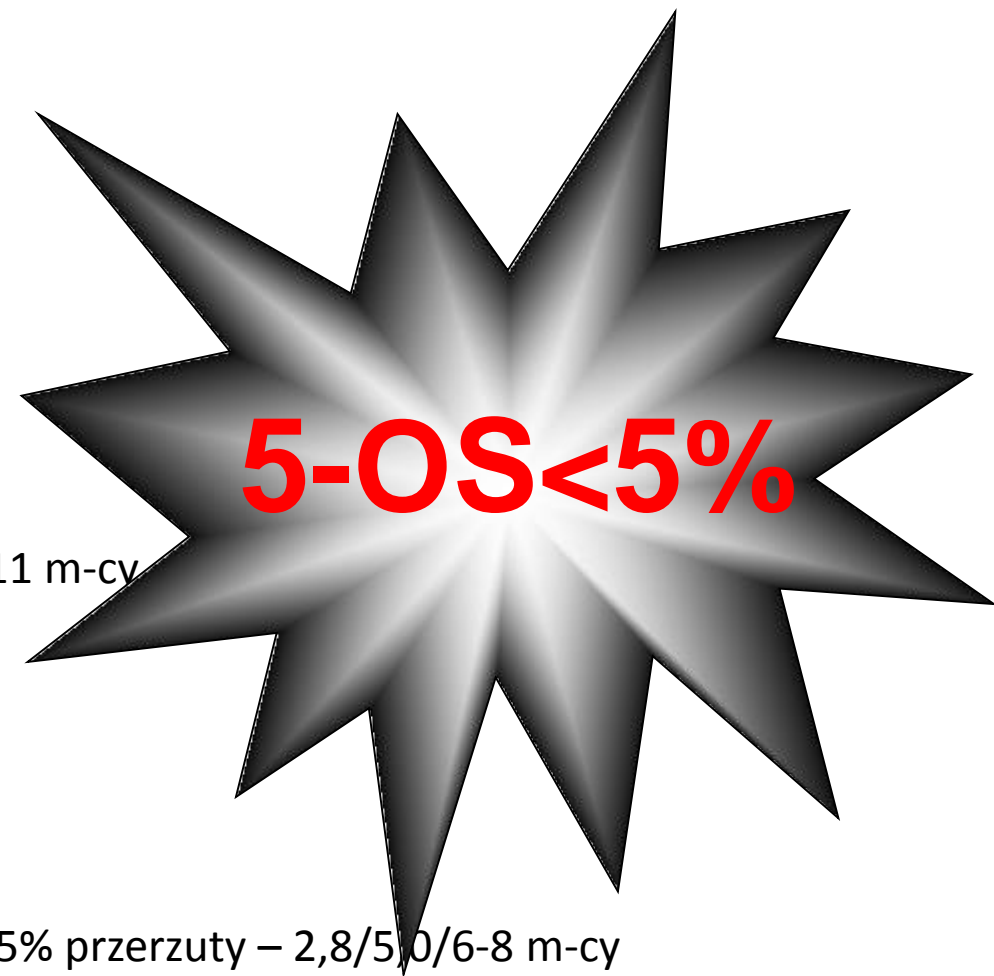
Rozpoznanie



10-15% resekcyjny

15-20% LAPC – 9-11 m-cy

75-85% przerzuty – 2,8/5,0/6-8 m-cy



Kwalifikacja do leczenia

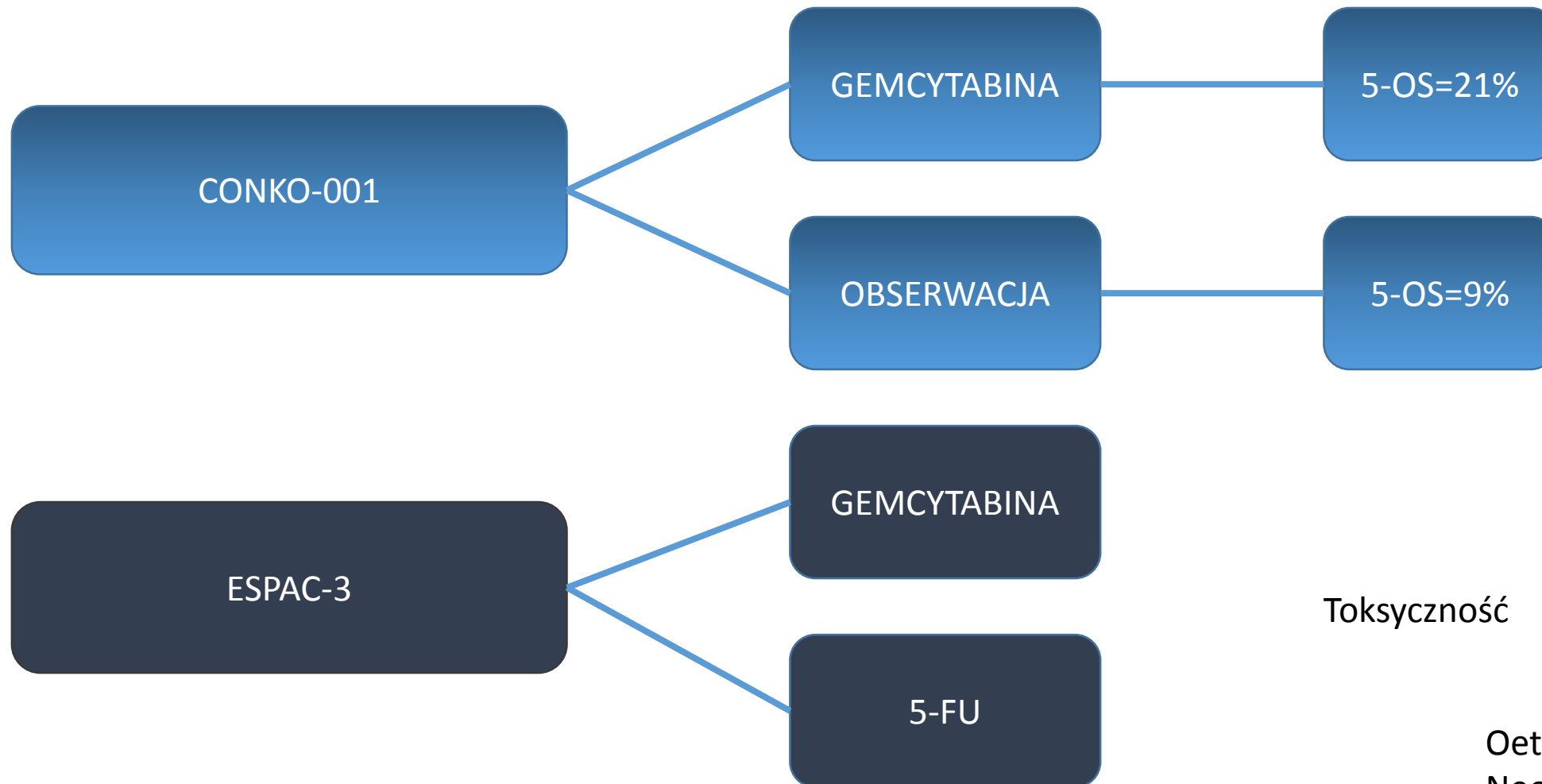
- Stan sprawności (ZUBROD)
- Utrata wagi ciała
- Stan odżywienia

Leczenie systemowe

Fluorouracyl

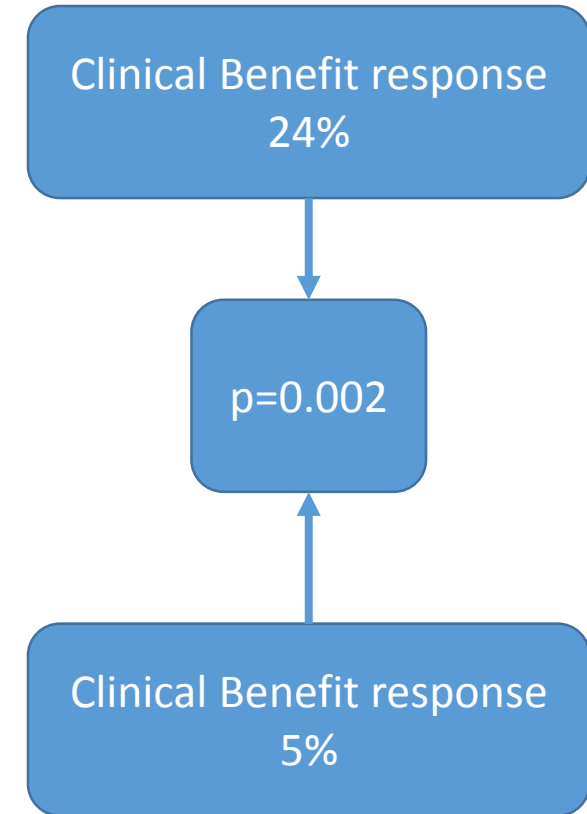
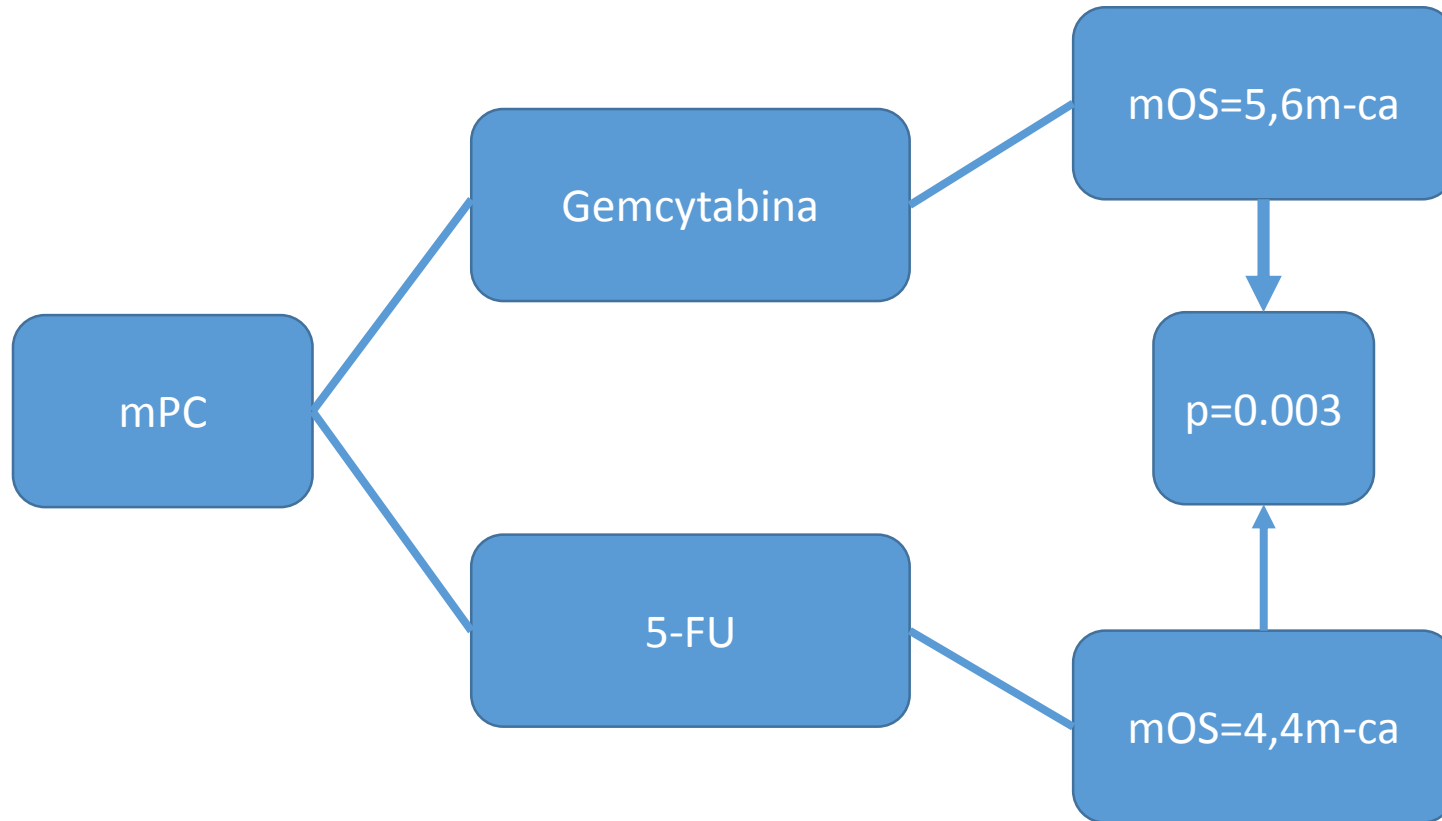
- 5-FU
- Kapecytabina (brak rejestracji w UE)
- **S-1** (5-FU, tegafur, gimeracil, oksonat potasu)

Monoterapia gemcytabiną



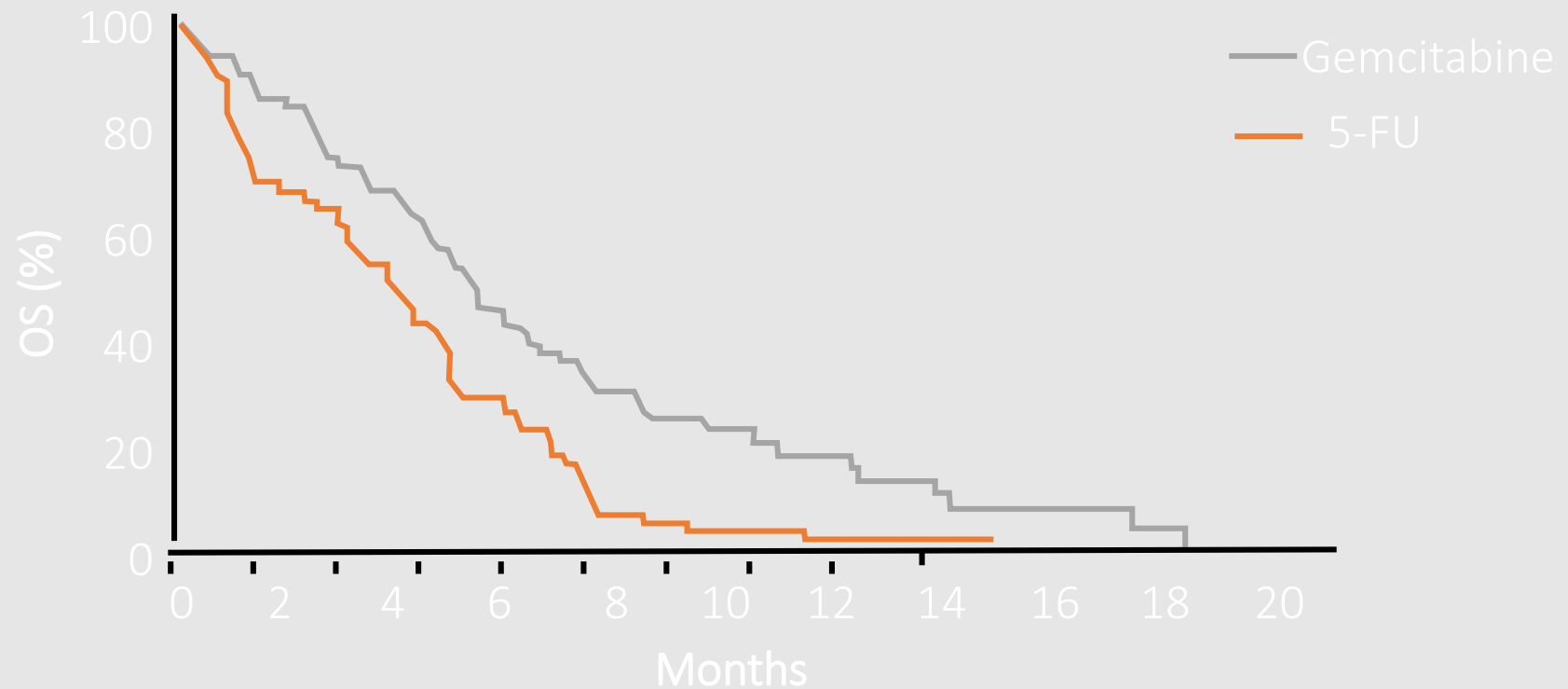
Toksyczność

Gemcytabina ESPAC-3



Burris; JCO 1997
Conroy; Bull Cancer 2011

Metastatic Pancreatic Cancer: Gemcitabine as Treatment Standard



- First-line gemcitabine vs 5-FU in advanced pancreatic cancer
 - Median OS: 5.7 vs 4.4 mos ($P = .0025$); 1-yr OS: 18% vs 2%
 - Clinical benefit (pain + KPS + weight): 23.8% vs 4.8% ($P = .0022$)

Gemcytabina w skojarzeniu

Pochodne platyny

Czynniki prognostyczne

- Stan sprawności (ZUBROD)
- Utrata wagi ciała
- Stan odżywienia

Czynniki predykcyjne

- Stan sprawności, $p < 0,0001$
- Stężenie Ca19.9, LDH, CRP
- Stężenie albumin
- Wiek > 65
- Mutacja KRAS (70%), $p = 0,005$ (badanie AIO)

Czynniki prognostyczne oporności na gemcytabinę u chorych na raka trzustki

Czynnik rokowniczy	Mediana przeżyć	p
Lokalizacja guza pierwotnego		
Głowa	6,0	0,06
Trzon, ogon	7,7	
Zaawansowanie		
Miejscowe	8,7	0,06
Przerzuty odległe	6,0	
Rozsiew otrzewnowy		
Obecny	4,0	0,09
Brak	7,3	
Przerzuty do wątroby		
Obecne	6,0	0,004
brak	9,0	
CT II linii		
Tak	10,0	0,001
Nie	5,6	

Kwalifikacja do leczenia

- Wielodyscyplinarne zespoły terapeutyczne w wyspecjalizowanych ośrodkach:
 - ✓ Internista
 - ✓ Gastrolog
 - ✓ Radiolog
 - ✓ Chirurg
 - ✓ Onkolog kliniczny
 - ✓ Radioterapeuta



Kwalifikacja do leczenia

- 3 filary:
 - ✓ Ocena radiologiczna (R0 bez rekonstrukcji naczyniowej)
 - ✓ Leczenie okołoperacyjne: CT; CT-RT (graniczna operacyjność)
 - ✓ Procedury chirurgiczne



Leczenie okołoopercyjne: CT (czas, schemat)

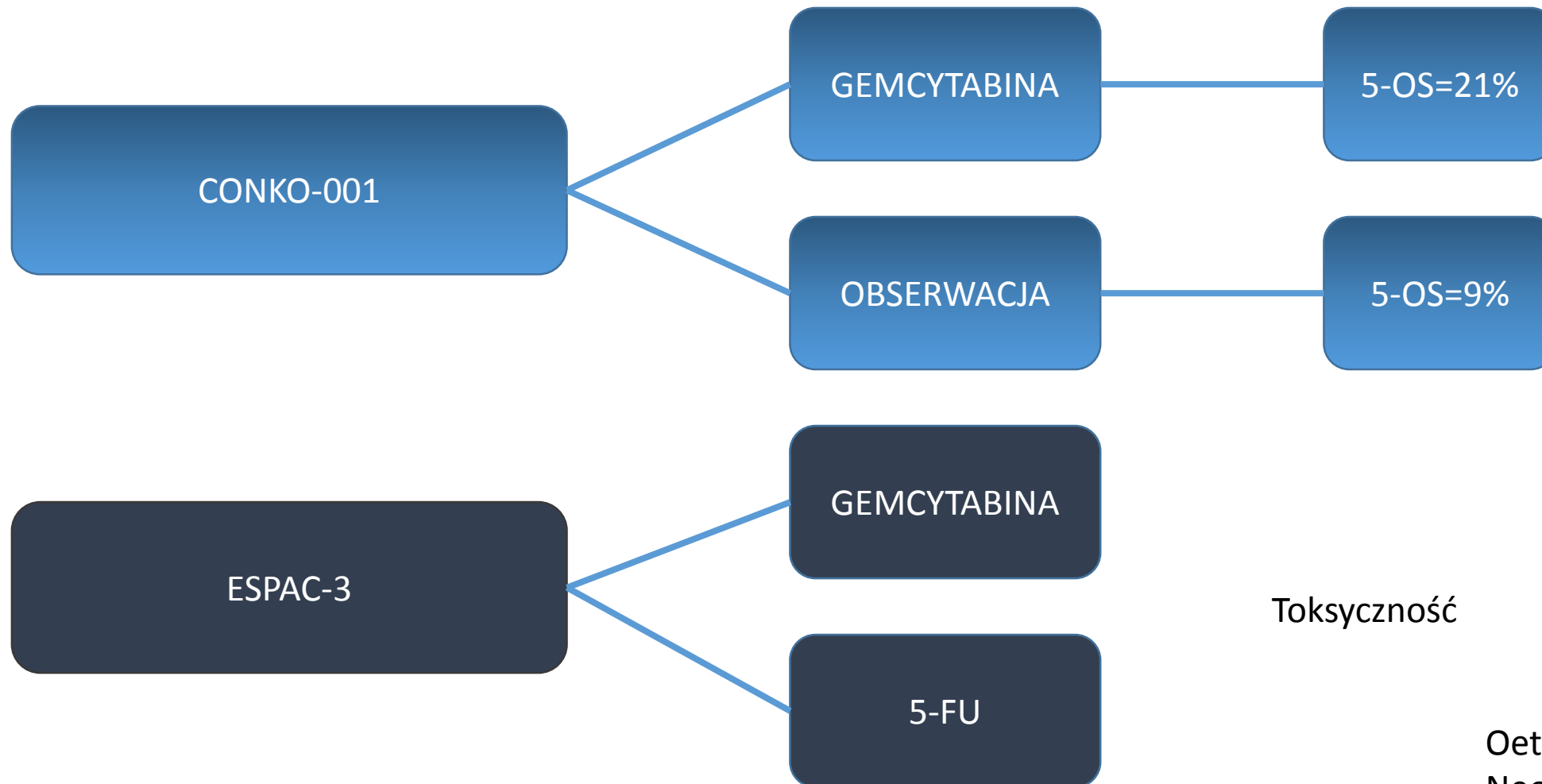
✓ Adjuwant:

- CONKO-001 (Gem vs obserwacja)
- ESPAC-3 (Gem vs 5-FU)
- JASPAC-01 (Gem vs S1)
- CONKO-005 (Gem +/- erlotynib)
- CONKO-006 (Gem +/- sorafenib)
- CAPRI (5-FU vs 5-FU + DDP + interferon + RT)
- RTOG-0848 (Gem +/- RT)

✓ Neodajuwant:

- FOLFIRINOX (MAŁA GRUPA 22)
- NEOLAP (Gem+nabpaklitaksel; FOLFIRINOX)
- NEONAX jw

Monoterapia gemcytabiną



Toksyczność

Leczenie LAPC

Leczenie LAPC

- Chemioterapia

Leczenie LAPC

- Chemioterapia
- Chemioradioterapia (brak dowodów)

Leczenie LAPC

- Chemioterapia
- Chemioradioterapia (brak dowodów)
- Chemioterapia nieobwodowa
 - ✓ Oś wrotna (CAI)
 - ✓ Dotętniczo (SAI)
 - ✓ Hipoksyjna perfuzja brzuszna (HAP)

Leczenie wspomagające

- Łagodzenie objawów nowotworu
- Wsparcie psychologiczne (mediana OS 11,6 vs 8,9 m-ca; $p=0,02$ dla NSCLC)
- Pomoc w podejmowaniu decyzji
- Skrócenie intensywnego leczenia onkologicznego w ostatnim etapie życia wydłuża je, $p=0,05$

Leczenie objawowe

- Ból
- Optymalna drożność dróg żółciowych
- Stabilizacja wagi ciała
- Drożność jelita
- Substytucja enzymatyczna (lipaza, amylaza, proteaza)
- Substytucja hormonalna (insulina)
- Profilaktyka przeciwzakrzepowa

Rozsiew

- Leczenie chirurgiczne
- Chemioterapia
- Leczenie ukierunkowane na cele molekularne komórkowe i pozakomórkowe

Irinotekan – ACCORD 1

mPC
ECOG=0-1
WIEK<76
Bez chorób dodatkowych
Bilirubina <1,5GGN
n=342
Francja

FOLFIRINOX
Oxaliplatyna 85mg/m²
Irinotekan 180mg/m²
LV 400mg/m²
5-FU bolus 400mg/m²
5-FU 1200mg/m² wlew dz.1-2
Rytm 14 dni

Gemcytabina 1000mg/m²
dz. 1,8,15,21

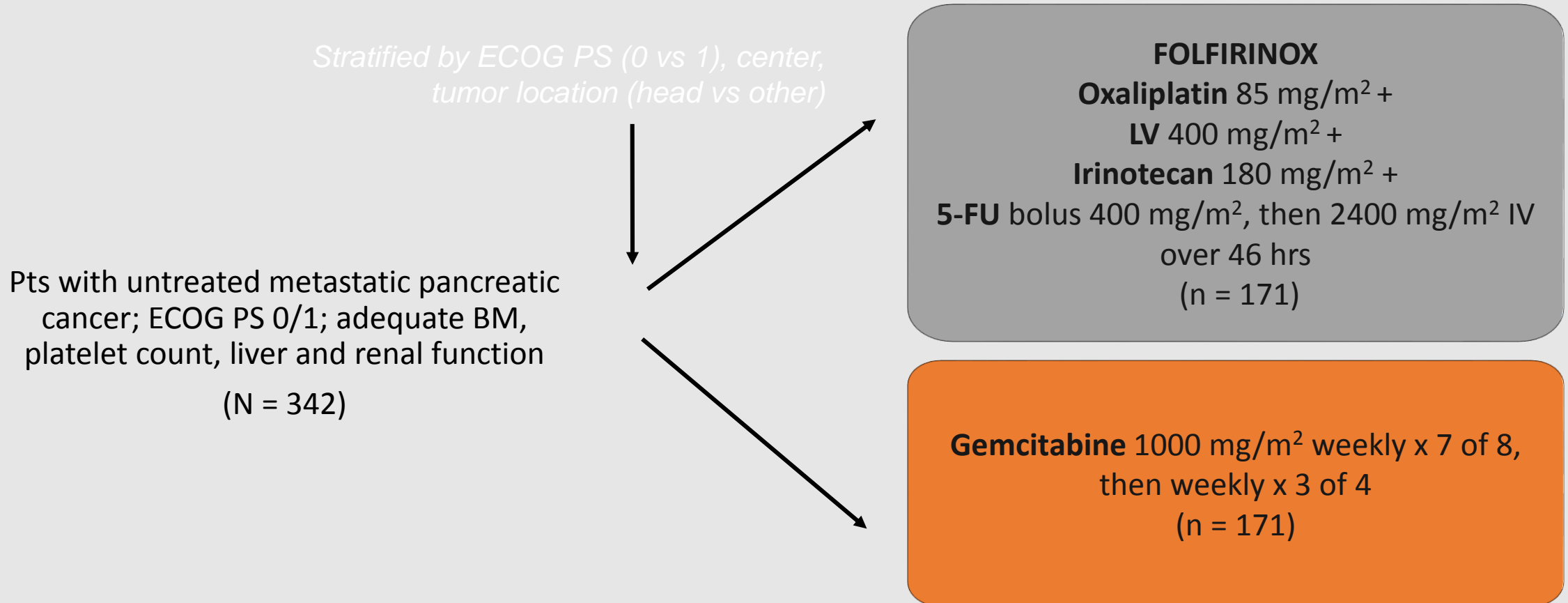
mOS=11,1m-ca

p<0,0001

mOS=6,9m-ca

Conroy; ASCO 2010
WCGC 2010
Conroy; NEJM 2011

Phase III Study: FOLFIRINOX vs Gemcitabine in Met Pancreatic Cancer



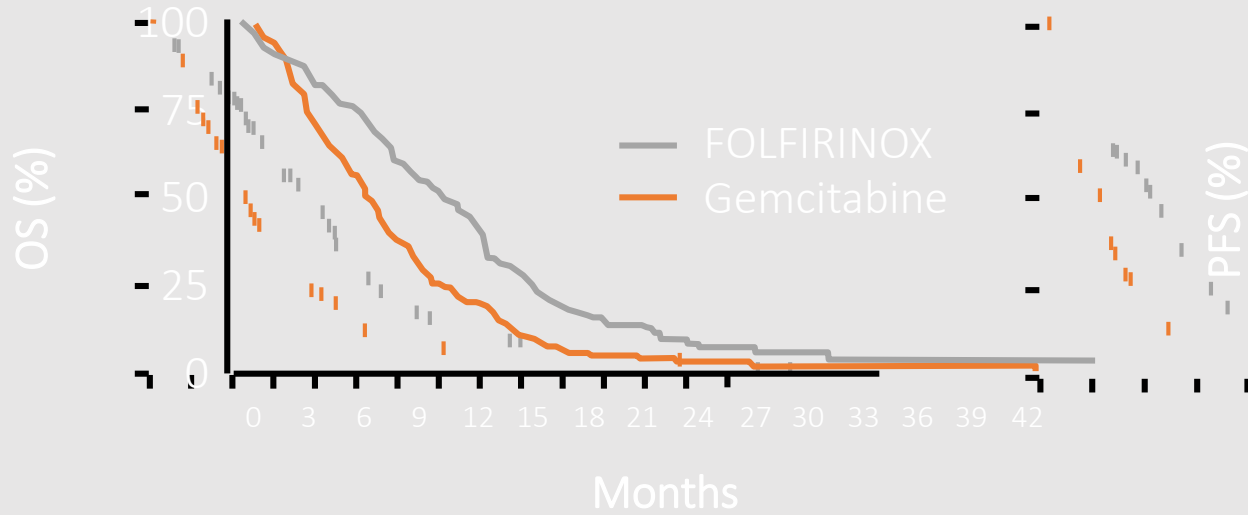
FOLFIRINOX vs Gemcitabine: Baseline Characteristics (ITT)

Characteristic	FOLFIRINOX (n = 171)	Gemcitabine (n = 171)
Median age, yrs (range)	61 (25-76)	61 (34-75)
Male, n (%)	106 (62.0)	105 (61.4)
ECOG PS, n (%)		
• 0	64 (37.4)	66 (38.6)
• 1	106 (61.9)	105 (61.4)
Pancreatic tumor location, n (%)		
• Head	67 (39.2)	63 (36.8)
• Body	53 (31.0)	58 (33.9)
• Tail	45 (26.3)	45 (26.3)
Biliary stent, n (%)		
• No	144 (84.2)	149 (87.1)

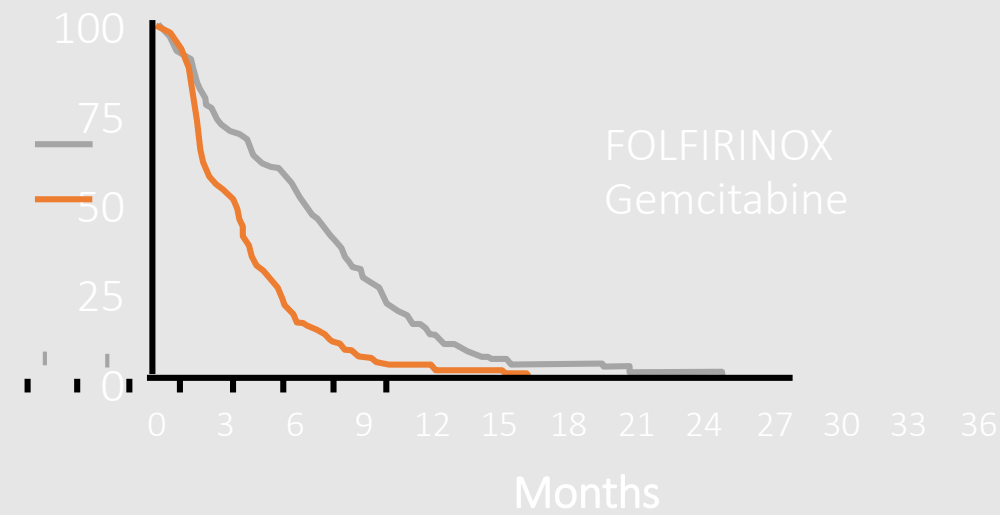


FOLFIRINOX vs Gemcitabine: OS and PFS

OS



PFS



Median OS: 11.1 vs 6.8 mos
HR: 0.57 (95% CI: 0.45-0.73; $P < .001$)

Median PFS: 6.4 vs 3.3 mos
HR: 0.47 (95% CI: 0.37-0.59; $P < .001$)



FOLFIRINOX vs Gemcitabine: Efficacy

Outcome	FOLFIRINOX (n = 171)	Gemcitabine (n = 171)	HR (95% CI)
ORR, %	31.6	9.4	
Median PFS, mos	6.4	3.3	0.47 (0.37-0.59) <i>P</i> < .001
Median survival, mos	11.1	6.8	0.57 (0.45-0.73) <i>P</i> < .001
1-yr survival, %	48.4	20.6	



FOLFIRINOX vs Gemcitabine: Response

Outcome, %	FOLFIRINOX (n = 171)	Gemcitabine (n = 171)
ORR	31.6	9.4
• CR	0.6	0
• PR	31.0	9.4
• SD	38.6	41.5
• PD	14.6	14.6



FOLFIRINOX vs Gemcitabine: Adverse Events

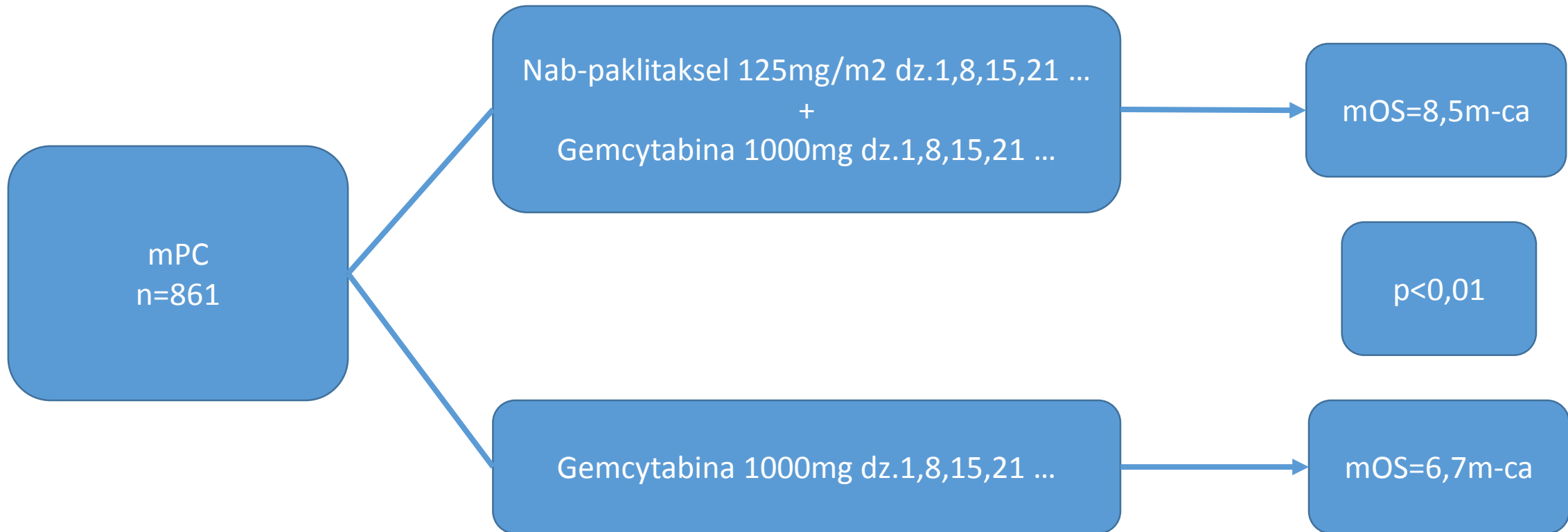
Grade 3/4 AE, %	FOLFIRINOX (n = 171)	Gemcitabine (n = 171)	P Value
Hematologic			
• Neutropenia	45.7	21.0	< .001
• Febrile neutropenia	5.4	1.2	.03
• Thrombocytopenia	9.1	3.6	.04
Nonhematologic			
• Fatigue	23.6	17.8	NS
• Vomiting	14.5	8.3	NS
• Diarrhea	12.7	1.8	< .001
• Sensory neuropathy	9.0	0.0	< .001
• Elevated ALT	7.3	20.8	< .001



Taksany

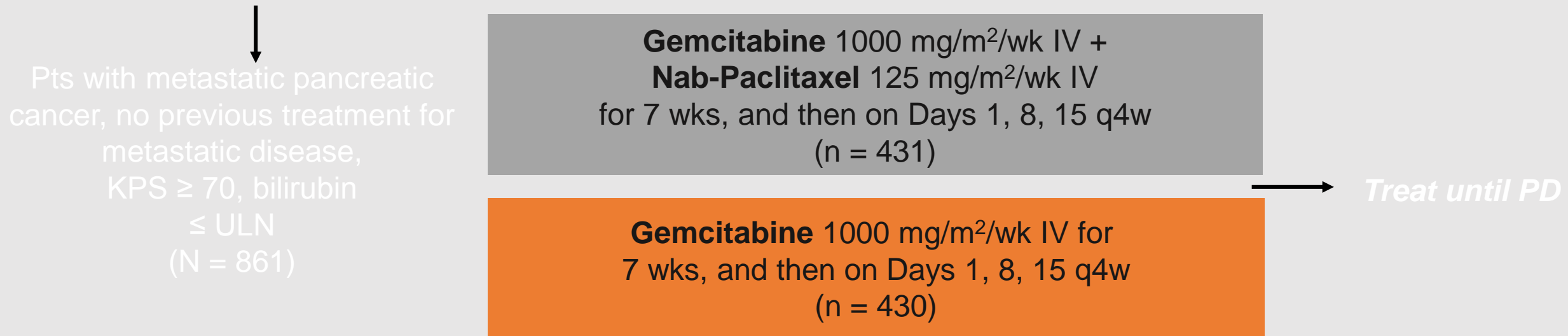
- Paklitaksel
- Docetaksel

Taksany – badanie MPACT



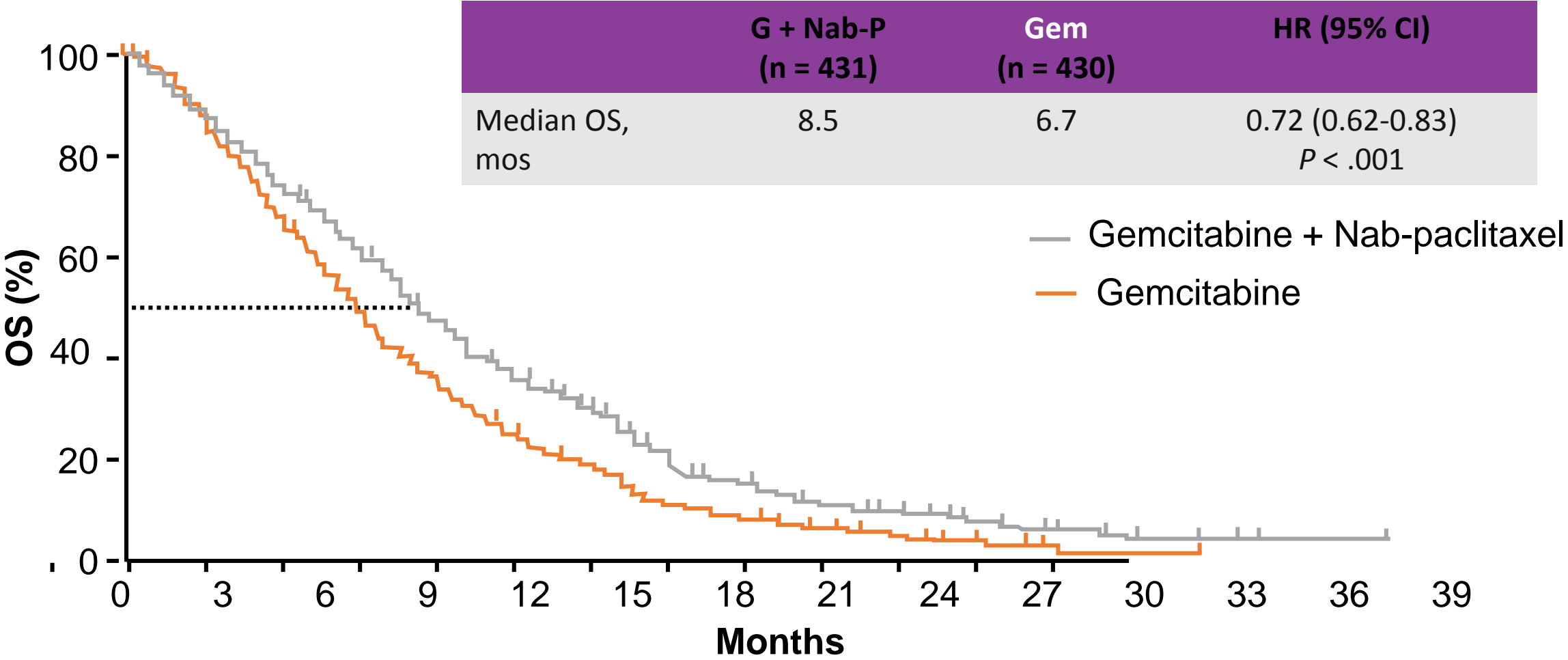
MPACT: Phase III Gemcitabine ± Nab-Paclitaxel in Metastatic Pancreatic Cancer

Stratified by KPS, region, liver metastasis



- Primary endpoint: OS
- Secondary endpoints: PFS, ORR, safety

MPACT: Gemcitabine ± Nab-Paclitaxel in Metastatic Pancreatic Cancer—OS



Von Hoff DD, et al. N Engl J Med. 2013;369:1691-1703.

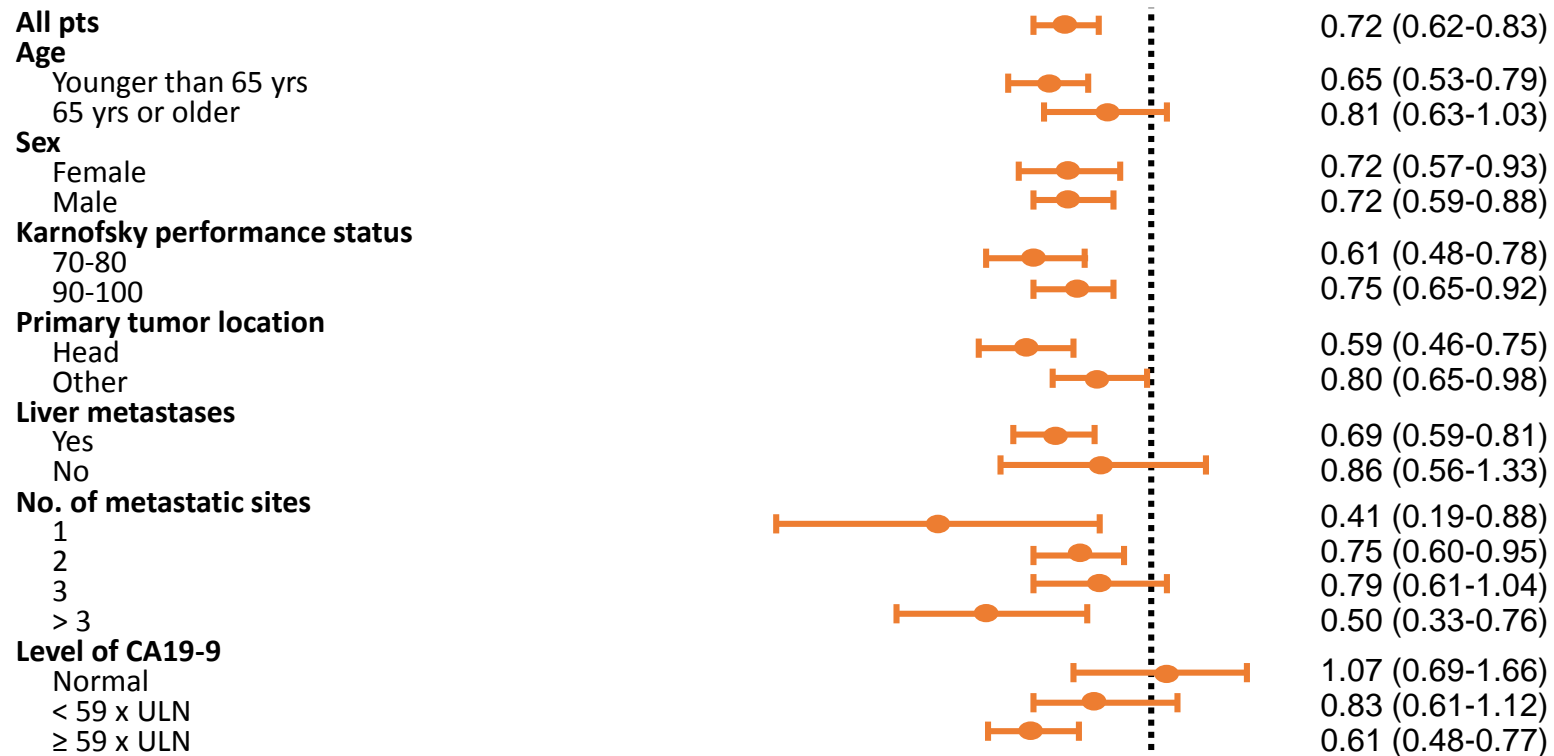
Slide credit: clinicaloptions.com



MPACT: Gemcitabine ± Nab-Paclitaxel in Pancreatic Cancer—OS by Subgroup

OS

HR for Death
(95% CI)



Favors Gem + Nab-Pac Favors Gem Monotherapy



MPACT: Gemcitabine ± Nab-Paclitaxel in Pancreatic Cancer—AEs

Event, %	Gem + Nab-P (n = 421)	Gem Only (n = 402)
AE leading to death	4	4
Hematologic AEs grade ≥ 3		
• Neutropenia	38	27
• Leukopenia	31	16
• Thrombocytopenia	13	9
• Anemia	13	12
Receipt of growth factors	26	15
Febrile neutropenia	3	1
Nonhematologic AEs grade ≥ 3*		
Fatigue	17	7
Peripheral neuropathy	17	1
Diarrhea	6	1

*≥ 5% of pts.

Von Hoff DD, et al. N Engl J Med. 2013;369:1691-1703.

Slide credit: clinicaloptions.com



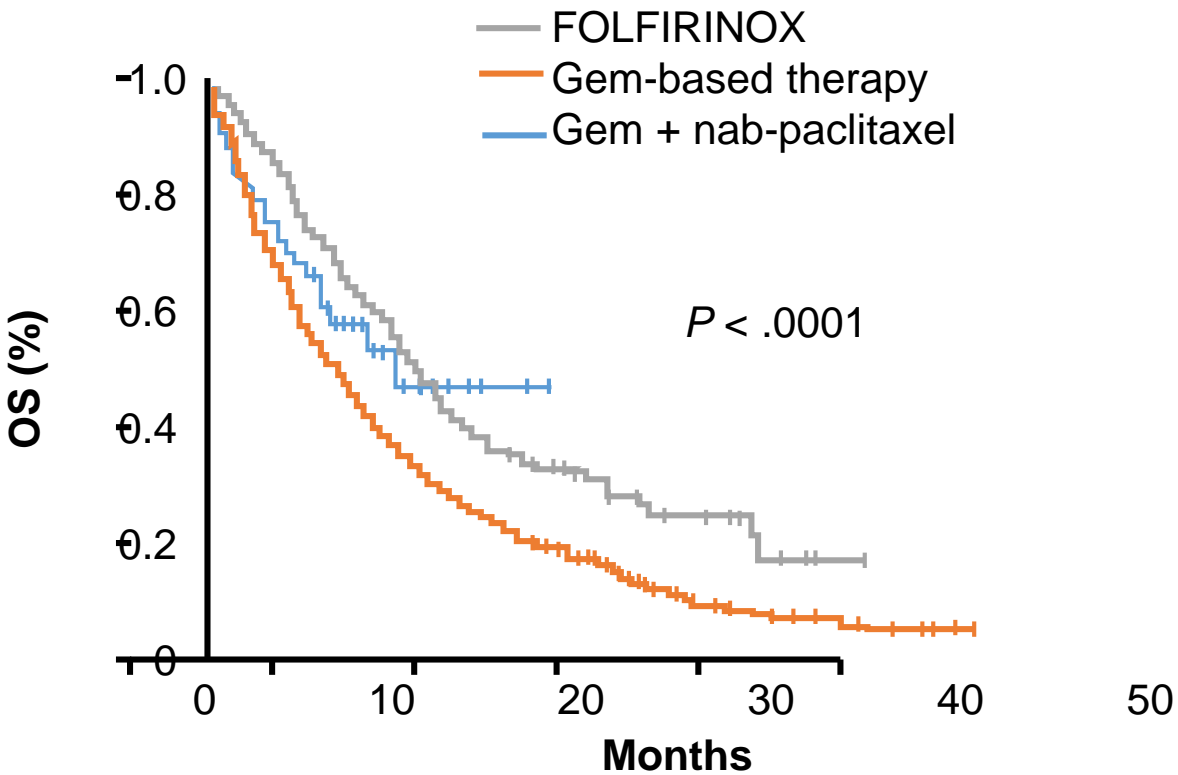
Comparison of Frontline Regimens for Pts With Metastatic Pancreatic Cancer

	FOLFIRINOX vs Gem (N = 342) ^[1]	Nab-Pac + Gem vs Gem (N = 861) ^[2]
Median age, yrs	61	63
Male, %	62	58
ECOG/KPS (0/100, 1/80-90, 2/60-70), %	37/62/1	16/76/8
Pan tumor location (H/B/T), %	39/31/26	43/31/25
Median involved metastatic sites, n	2	2.5
CA19-9 level, %		
•Normal	14	15
•ULN to < 59 x ULN	42	32
•≥ 59 x ULN	44	52
ORR, %	32 vs 9	23 vs 7
Disease control rate, %	70 vs 51	48 vs 33
Median PFS, mos	6.4 vs 3.3	5.5 vs 3.7
Median OS, mos	11.1 vs 6.8	8.5 vs 6.7

1. Conroy T, et al. N Engl J Med. 2011;364:1817-1825.
2. Von Hoff DD, et al. N Engl J Med. 2013;369:1691-1703.



First-line FOLFIRINOX vs Gemcitabine-Based Tx: OS (Retrospective Analysis)



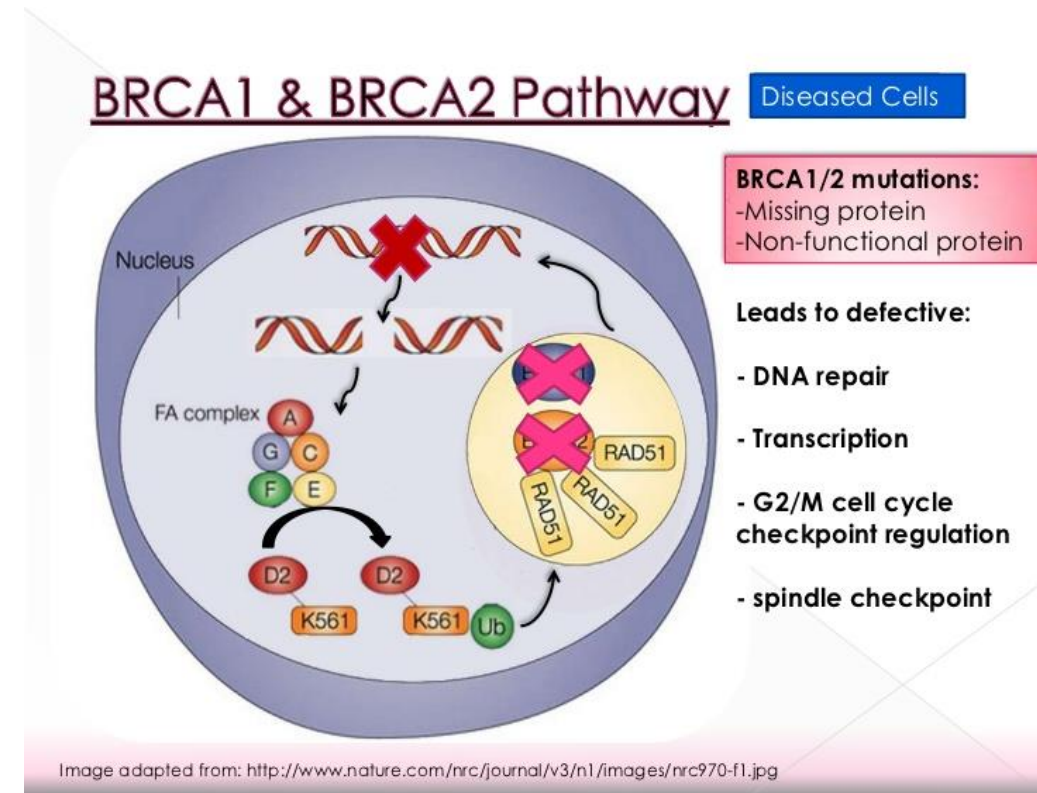
First-line Treatment	N	Median OS, Mos
FOLFIRINOX	666	11
Gem only or gem + other chemotherapy*	1567	7
Gem + nab-paclitaxel	189	10

*Gem only, n = 1141.

- EMR data from US Oncology Network June 2010 to November 2013
- Dosing based on standard doses in US Oncology system

Czynniki ryzyka

- Historia rodzinna 5-10% (rak piersi, jajnika w rodzinie)
- Mutacje BRCA1, **BRCA2**, SPINK1, APC (nosiciel BRCA1/2 – ryzyko PDAC \uparrow 3,5-7X u ok. 20%) – DDP, ADM, CTX, PARP-I ????
- Zapalenie trzustki przewlekłe, genetycznie uwarunkowane



Czynniki ryzyka

SCREENING

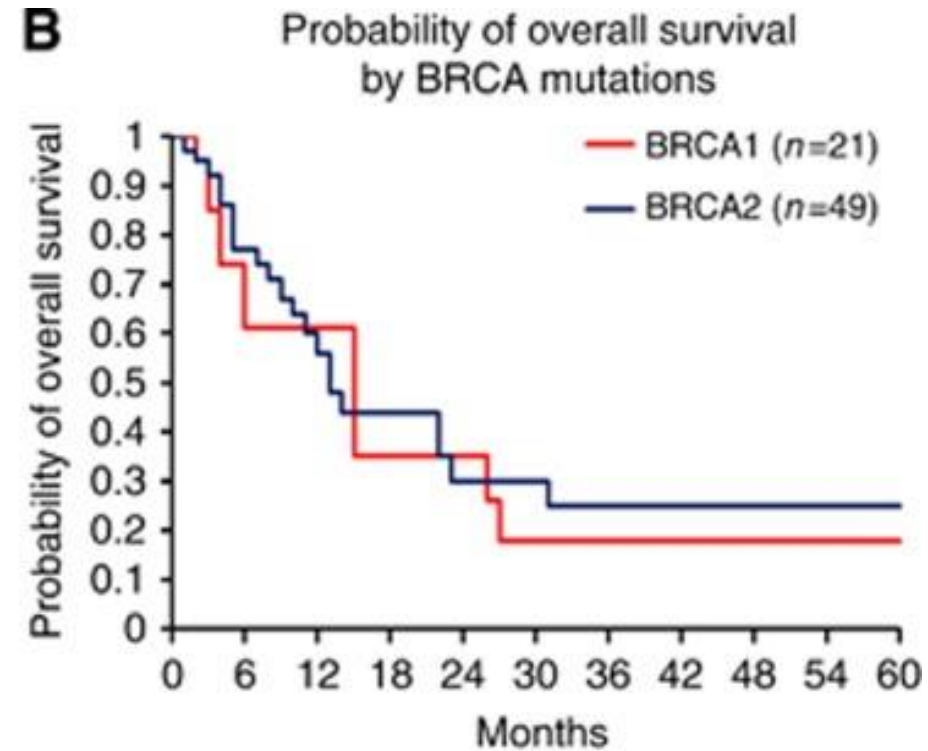
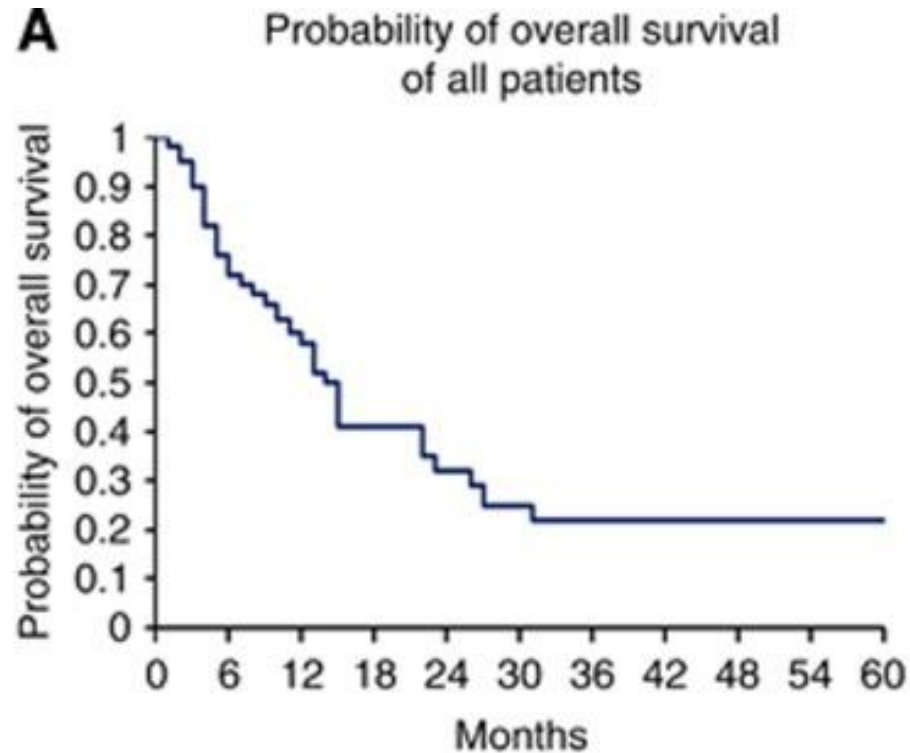
- >50rż
- 3 przypadki w rodzinie, w tym 1 w I stopniu pokrewieństwa
- USG endoskopowe 10% IPMN (intraductal papillary mucinous neoplasm)

Charakterystyka chorych mutacja BRCA1/2

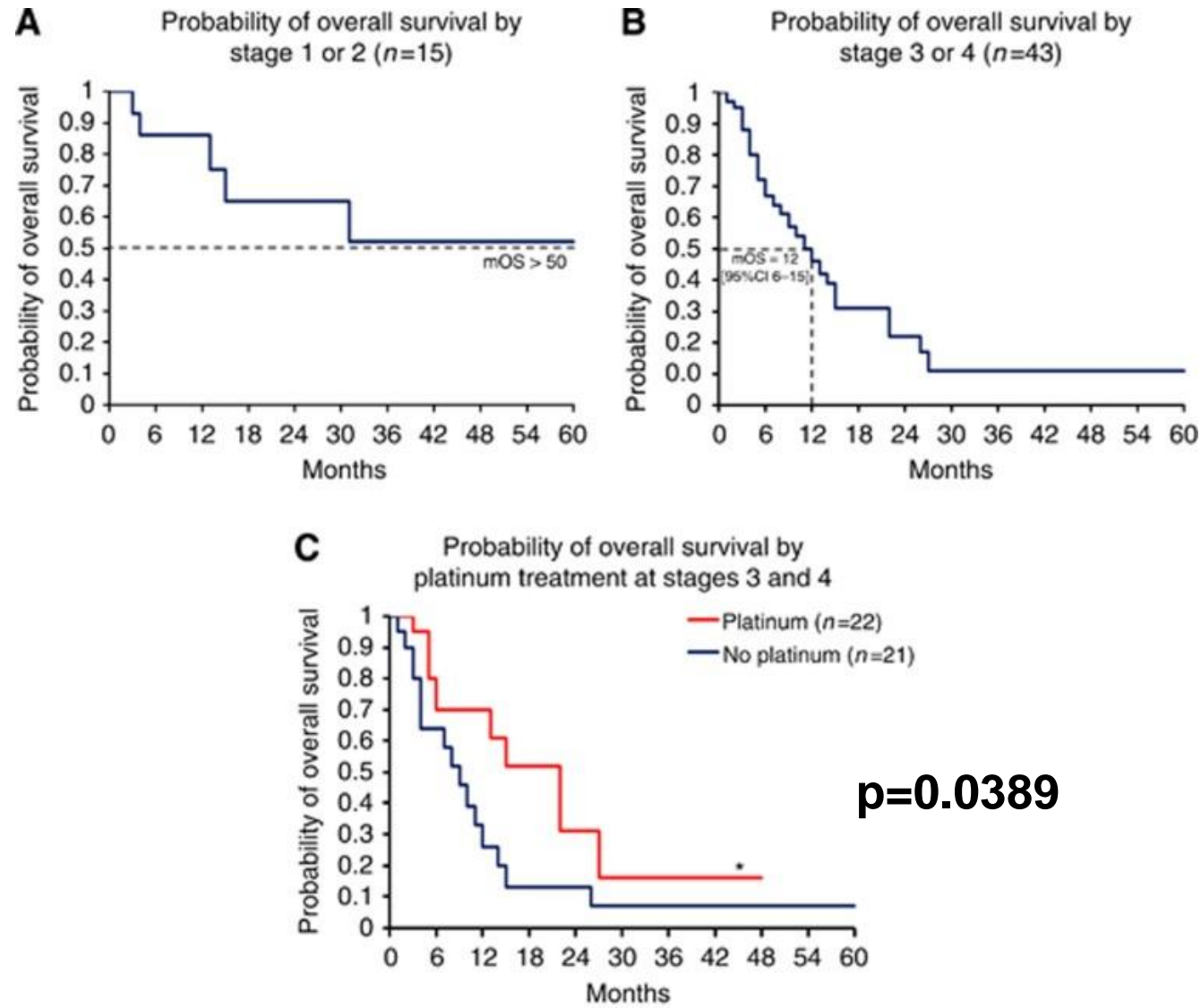
Czynniki demograficzne	Liczba chorych (%) 71 (100%)
Płeć	
Męska	41 (60%)
Żeńska	30 (40)
Wiek [lata]	Mediana 60 (dekada mniej) Zakres 33-83
Pochodzenie żydowskie	
Tak	73%
Nie	27%

Wywiad rodzinny	Odsetek chorych (%)
Tak	82
Nie	18
PDAC	
Tak	32
Nie	60
Rak w I linii	
Tak	91
Nie	9

Przeżycia chorych z mutacjami BRCA1/2



Przeżycia chorych z mutacjami BRCA1/2 –leczonych platynami



Plan

- Wstęp
- Leczenie chorych z nowym rozpoznaniem
- **Leczenie po progresji**
- Nowe możliwości

Tx for Pts With Met Pancreatic Cancer That Progresses After First-line Treatment

- NCCN guidelines recommend clinical trial for all pts with metastatic pancreatic cancer who progress after initial therapy
- If clinical trial unavailable or pt does not wish to participate, NCCN recommends gem-based therapy for pts previously treated with FP regimens, and FP therapy for pts previously treated with gem-based regimens



Phase III Experience: Second-line Chemotherapy With Oxaliplatin

	CONKO-003 ^[1]		PANCREOX ^[2]	
Pts (N = 268)	PD on gem tx (n = 160)		Previous gem tx (n = 108)	
Treatment	OFF	5-FU/LV	mFOLFOX6	5-FU/LV
OS, median	5.9 mos	3.3 mos	6.1 mos	9.9 mos
	HR: 0.66 (95% CI: 0.48-0.91) P = .01		HR: 1.78 (95% CI: 1.08-2.93) P = .02	
PFS, median	2.9 mos	2.0 mos	3.1 mos	2.9 mos
	HR: 0.68 (95% CI: 0.50-0.94) P = .02		HR: 1.00 (95% CI: 0.66-1.53) P = .99	

1. Oettle H, et al. J Clin Oncol. 2014;32:2423-2429.
 2. Gill S, et al. ASCO 2014. Abstract 4022.



Plan

- Wstęp
- Leczenie chorych z nowym rozpoznaniem
- Leczenie po progresji
- **Nowe możliwości**



ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"

Search for studies:

Search

[Advanced Search](#) | [Help](#) | [Studies by Topic](#) | [Glossary](#)

- [Find Studies](#)
- [About Clinical Studies](#)
- [Submit Studies](#)
- [Resources](#)
- [About This Site](#)

Home > Find Studies > Search Results

Text Size ▾

2133 studies found for: Pancreatic cancer
[Modify this search](#) | [How to Use Search Results](#)

- List
- By Topic**
- On Map
- Search Details

+ Show Display Options

Download

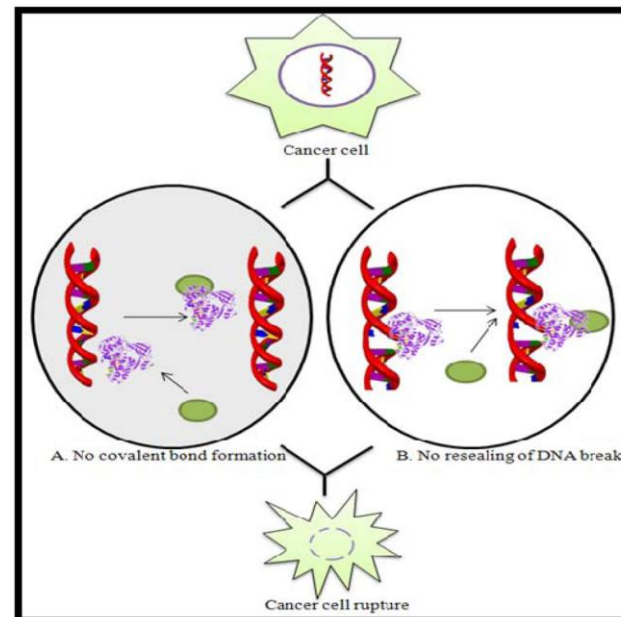
Subscribe to RSS

Include only open studies Exclude studies with Unknown status

Rank	Status	Study
1	Completed Has Results	Ipilimumab +/- Vaccine Therapy in Treating Patients With Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Pancreatic Cancer Condition: Pancreatic Cancer Interventions: Drug: Ipilimumab; Biological: Pancreatic Cancer Vaccine
2	Completed	Studying Biomarkers in Patients With Pancreatic Cancer Condition: Pancreatic Cancer Interventions: Genetic: protein analysis; Other: laboratory biomarker analysis

Novel Formulation: Nanoliposomal Irinotecan (MM-398)

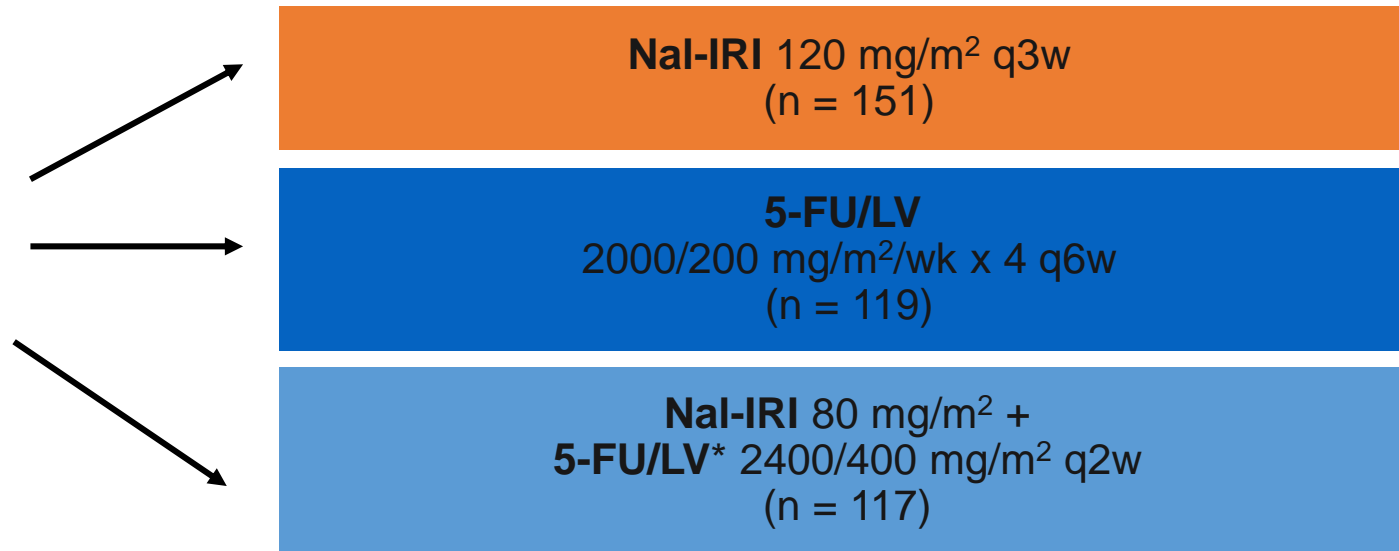
- Nanoliposomal irinotecan
 - Irinotecan: topoisomerase I inhibitor
 - Liposomal formulation associated with preferentially increased tumor exposure to irinotecan
 - Longer half-life, increased AUC, slower clearance, reduced volume of distribution vs free drug



NAPOLI-1: Nanoliposomal Irinotecan ± 5-FU/LV vs 5-FU/LV in Met Pancreatic Cancer

Phase III Trial

Pts with metastatic pancreatic cancer who progressed on gemcitabine-based therapy, KPS ≥ 70 (N = 417)



*Combination arm added after safety data were available.
Pts in 5-FU/LV arm used as controls for combination arm.



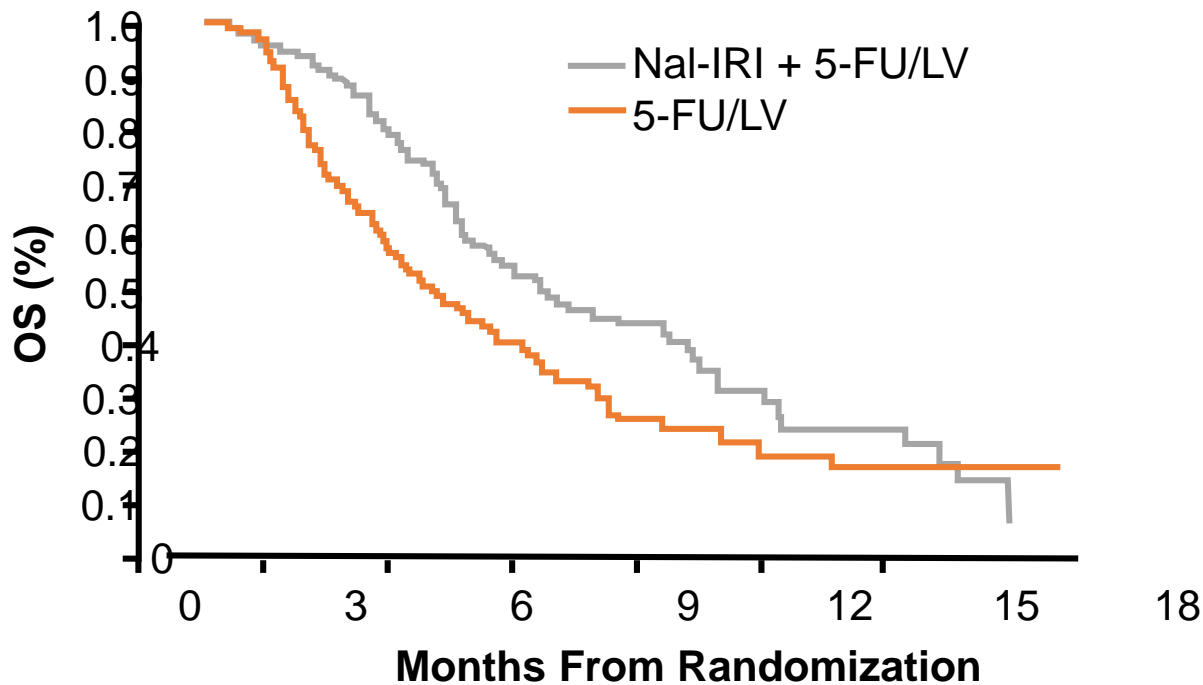
NAPOLI-1: Nanoliposomal Irinotecan ± 5-FU/LV vs 5-FU/LV—Results

Tumor Response and Control	Nal-IRI + 5-FU/LV (n = 117)		5-FU/LV (n = 119)
Median PFS, mos (95% CI)	3.1 (2.7-4.2)	<i>P</i> = .0001	1.5 (1.4-1.8)
ORR, % (95% CI)	16 (9.6-22.9)	<i>P</i> < .001	1 (0.0-2.5)
CA19-9 reduction, %	36	<i>P</i> = .0009	12



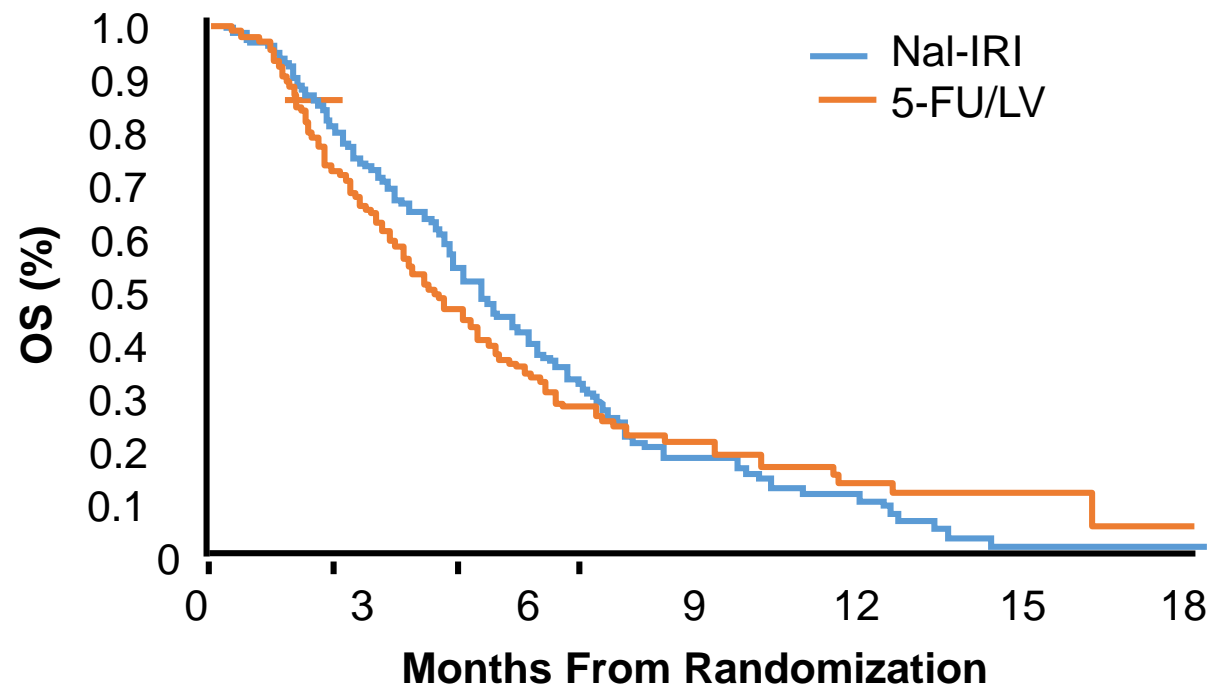
NAPOLI-1: Nanoliposomal Irinotecan ± 5-FU/LV vs 5-FU/LV—OS

Nal-IRI + 5-FU/LV



Median OS: 6.1 vs 4.2 mos
HR: 0.57 (95% CI: 0.41-0.80; $P = .0009$)

Nal-IRI

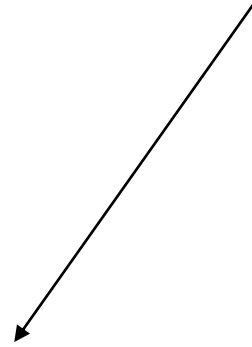


Median PFS: 4.9 vs 4.2 mos
HR: 0.93 (95% CI: 0.71-1.21; $P = .5545$)

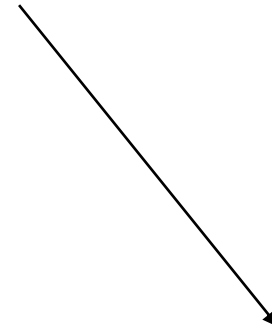


Leczenie ukierunkowane na cele molekularne

Leczenie ukierunkowane na cele molekularne

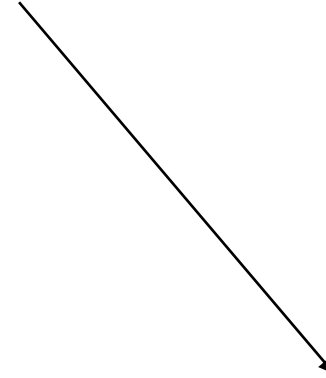
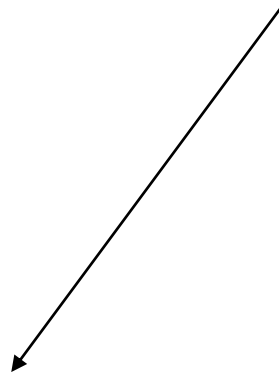


Komórka nowotworowa



Mikrośrodowisko guza

Leczenie ukierunkowane na cele molekularne



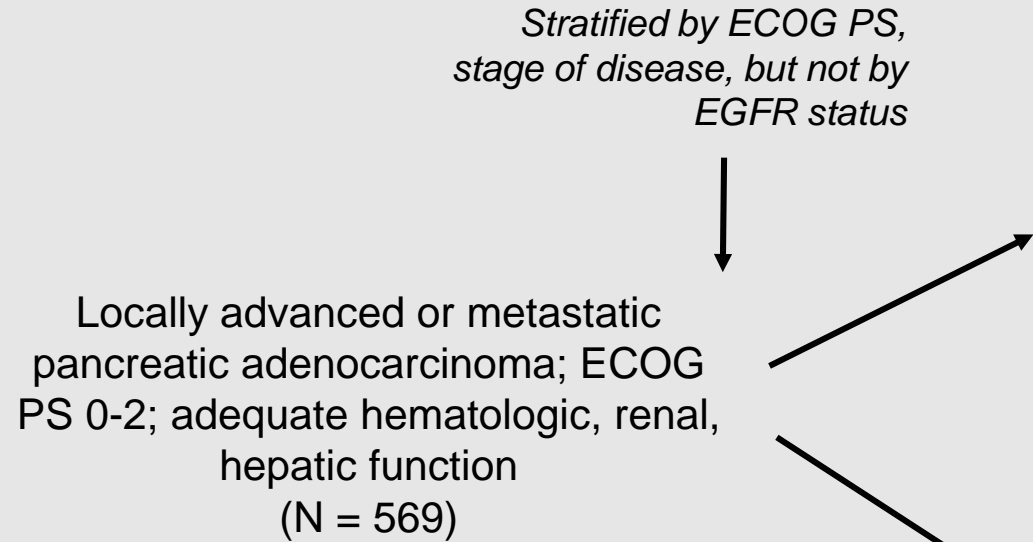
Komórka nowotworowa

- ✓ Leczenie hormonalne
- ✓ Małe cząsteczki – TKI
- ✓ Przeciwciała monoklonalne
- ✓ Wirusy onkolityczne
- ✓ Konjugaty przeciwciało-lek

Mikrośrodowisko guza

- ✓ Inhibitory angiogenezy
- ✓ Immunoterapia (anty-CTLA4, anty-PD-1)
- ✓ Inhibitory aktywności komórek mikrośrodowiska

PA.3: Phase III Study of Gemcitabine ± Erlotinib in Advanced Pancreatic Cancer

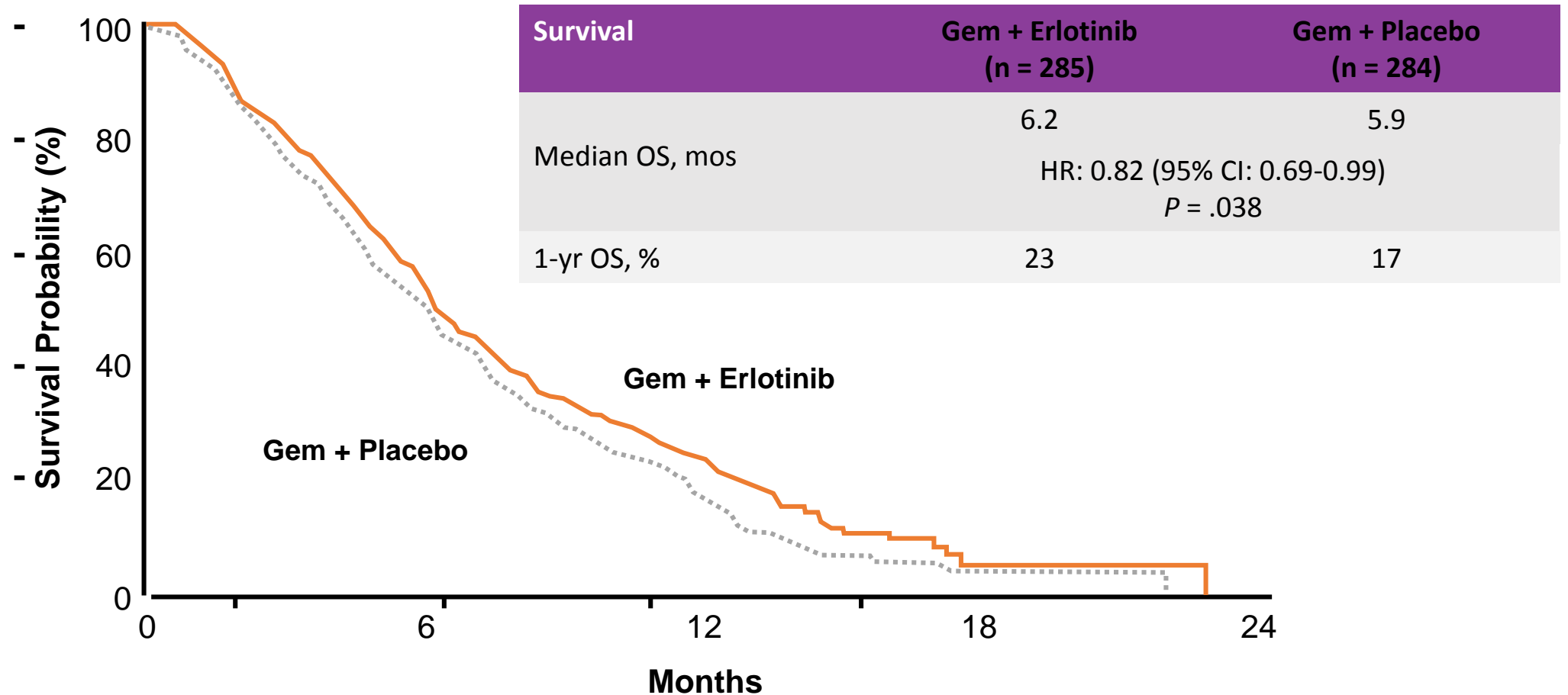


Gemcitabine 1000 mg/m² IV
30-min/Days 1, 8,15, 22, 29, 36, 43;
1-wk off cycle 1 (8 wks);
then Days 1, 8, 15 in 4-wk cycles +
Erlotinib 100 mg/day PO
(n = 285)
or
Erlotinib 150 mg/day PO
(n = 48)

Gemcitabine 1000 mg/m² IV
30-min/Days 1, 8,15, 22, 29, 36, 43;
1-wk off cycle 1 (8 wks);
then Days 1, 8, 15 in 4-wk cycles +
Placebo
(n = 284)

- Primary endpoint: OS
- Secondary endpoints: PFS, ORR, safety, QoL, DoR, HER1/EGFR level at baseline vs outcome

PA.3: Gemcitabine ± Erlotinib in Advanced Pancreatic Cancer: OS



PA.3: Gemcitabine ± Erlotinib in Advanced Pancreatic Cancer: Safety

AEs, %	Gemcitabine + Erlotinib (n = 282)		Gemcitabine + Placebo (n = 280)	
	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4
Any AEs	100	62	99	67
Fatigue	89	15	86	15
Rash	72	6	29	1
Diarrhea	56	6	41	2
Infection	43	17	34	16
Stomatitis	23	<1	14	0
ILD-like syndrome*	2.1	0	0.4	0

*Pneumonitis, pulmonary infiltrate



Guidelines for Chemotherapy for Pts With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma

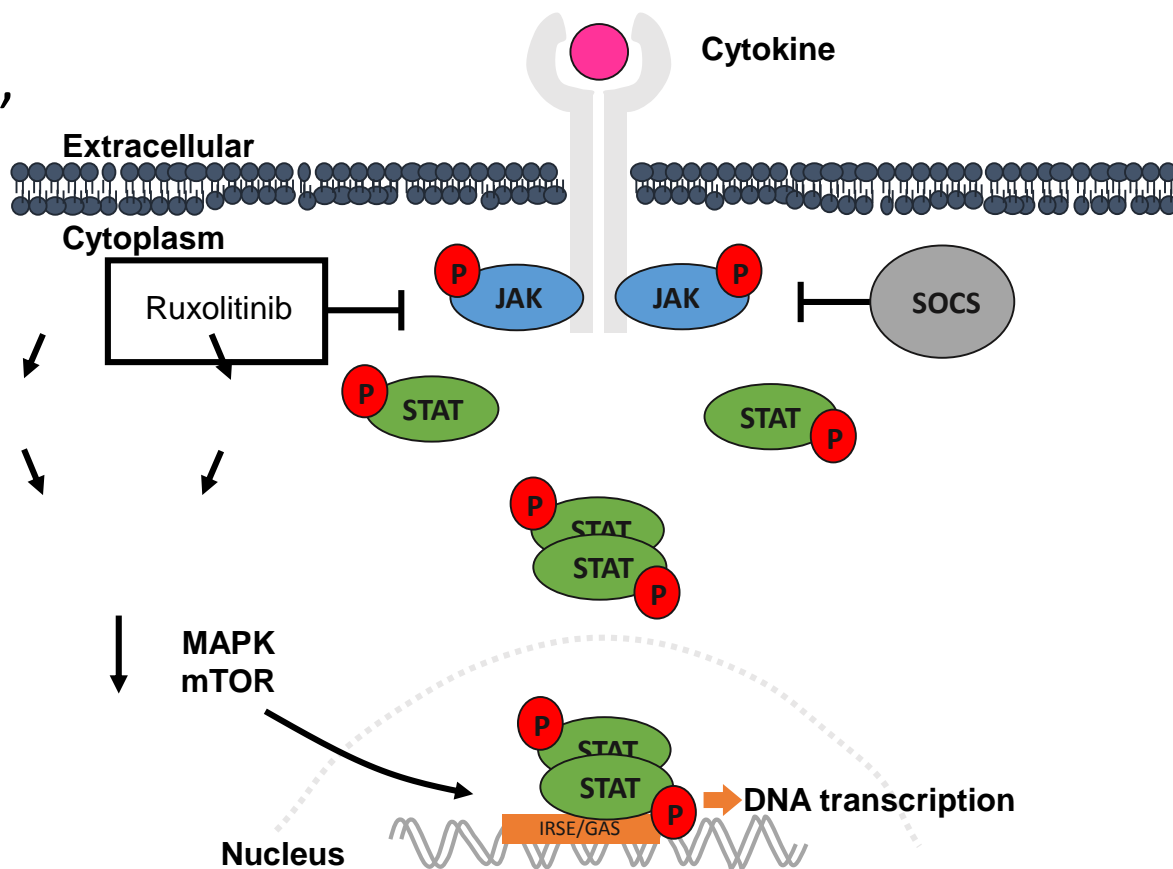
First-line Treatment	Category 1 NCCN Regimens	Other NCCN Regimens
Good performance status	<ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRINOX (preferred) • Gem + nab-pac (preferred) • Gem + erlotinib 	<p data-bbox="1905 489 2155 532">Category 2A</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gem + cape • Gem + cisplatin <p data-bbox="1905 718 2155 761">Category 2B</p> <ul style="list-style-type: none"> • GTX • FP + Ox
Poor performance status	<ul style="list-style-type: none"> • Gem monotherapy 	<p data-bbox="1905 908 2155 951">Category 2B</p> <ul style="list-style-type: none"> • FDR gem • Cape or continuous infusion 5-FU

Clinical trial is the recommended first option for all pts.



Ruxolitinib: JAK1/2 Inhibitor

- Ruxolitinib inhibits Janus- associated kinases, JAK1 and JAK2
- JAK1/2 signaling mediates signaling of cytokines and growth factors, and recruits STATs (signal transducers and activators of transcription)
- Dysregulated JAK/STAT signaling is thought to play role in pathogenesis of pancreatic cancer



Koenders MI, et al. Trend Pharmacol Sci. 2015;36:189-195.



RECAP: Second-line Capecitabine ± Ruxolitinib

Phase II study

Pts with metastatic pancreatic cancer, Karnofsky PS \geq 60, failed gemcitabine (N = 127)



Ruxolitinib 15 mg BID Days 1-21 +
Capecitabine 1000 mg/m² BID Days 1-14
(n = 64)

Placebo BID Days 1-21 +
Capecitabine 1000 mg/m² BID Days 1-14
(n = 63)

- Primary endpoint: OS
- Secondary endpoints: clinical benefit response, ORR, confirmed response (4 wks) PFS, QoL, safety

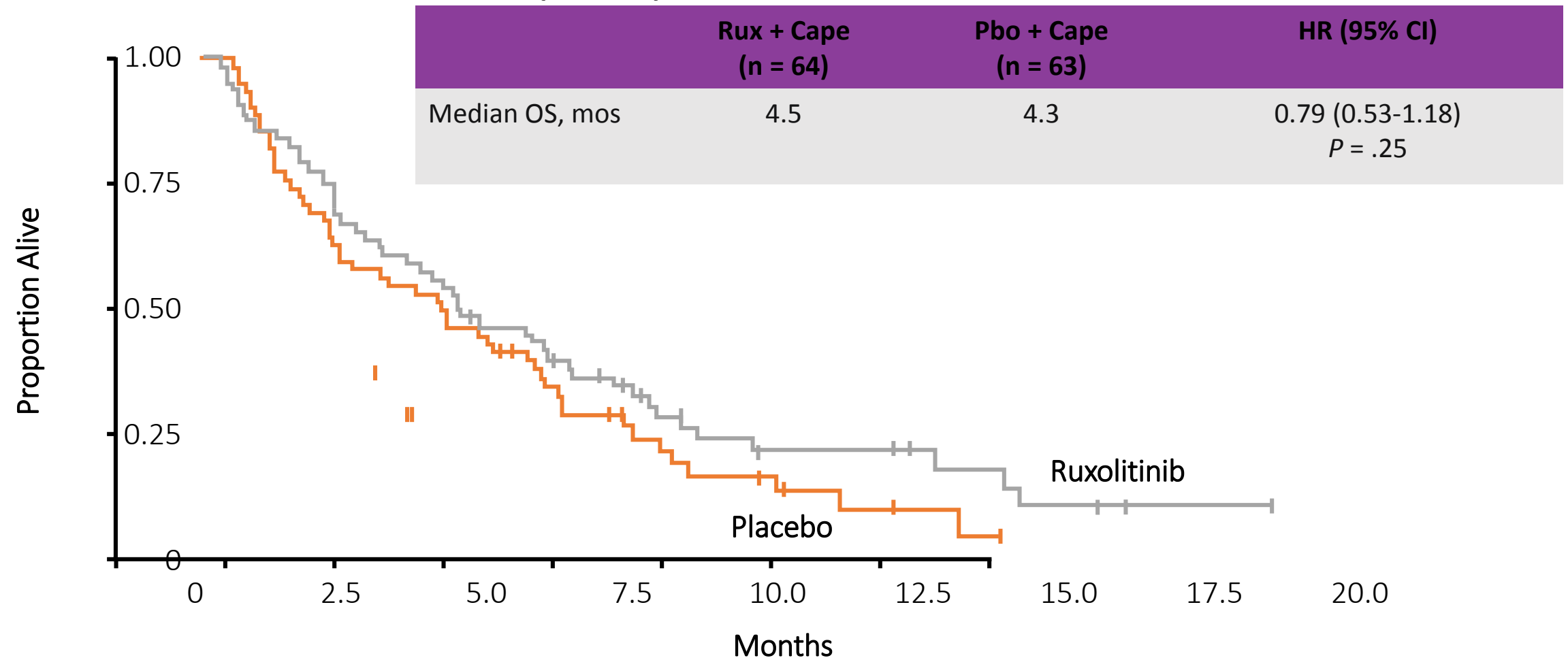


RECAP: Second-line Capecitabine ± Ruxolitinib—AEs

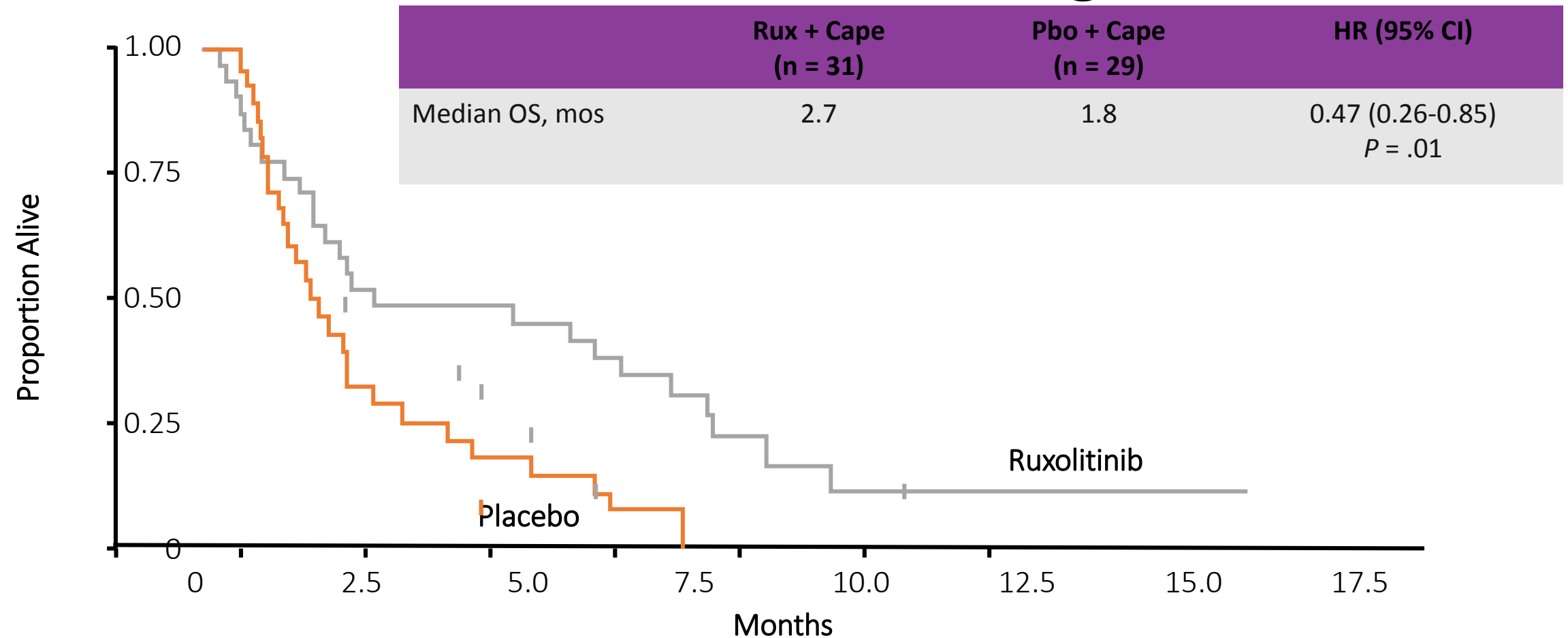
Grade 3/4 AEs, n (%)	Ruxolitinib + Cape (n = 59)	Placebo + Cape (n = 60)
All grade 3/4 AEs	74.6	81.7
Hematologic		
• Anemia	15.3	1.7
• Thrombocytopenia	1.7	3.3
• Neutropenia	0.0	1.7
Nonhematologic		
• Pulmonary embolism	11.9	5.0
• Fatigue	10.2	11.7
• Abdominal pain	10.2	13.3
• Pneumonia	8.5	10.0
• Stomatitis	6.8	0.0



RECAP: Second-line Capecitabine ± Ruxolitinib—OS (ITT)



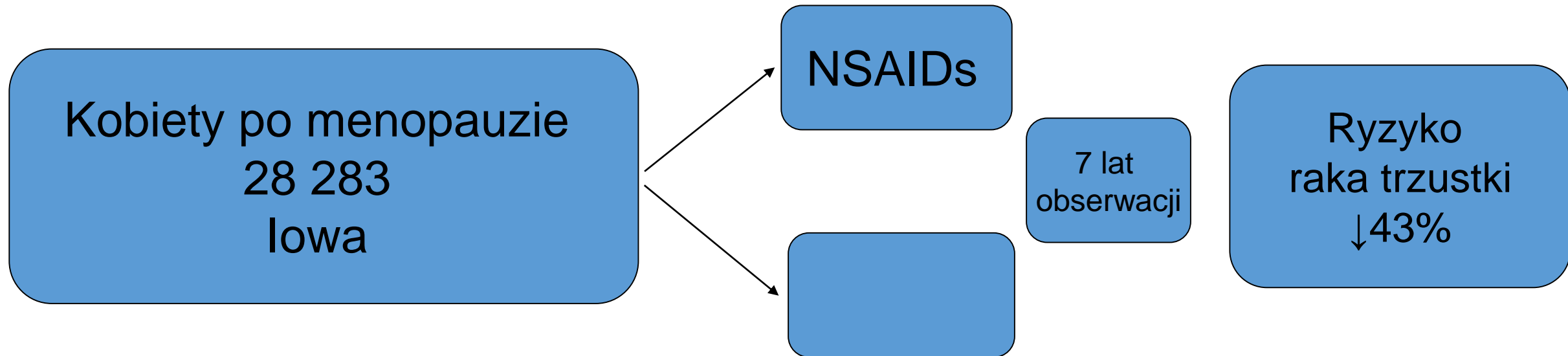
RECAP: Second-line Capecitabine ± Ruxolitinib—OS With CRP > 13 mg/L*



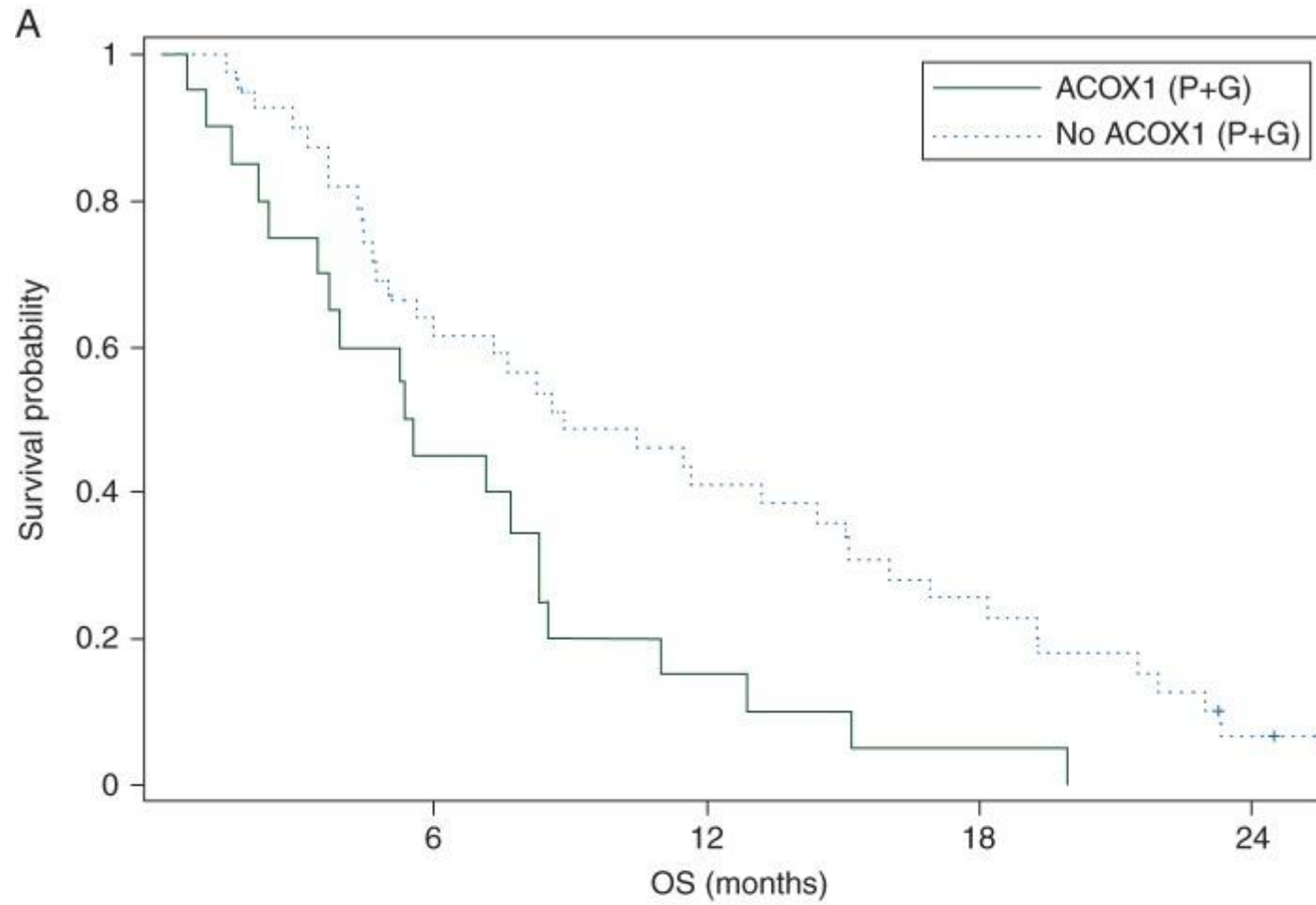
*Pt median CRP: 13 mg/L.



Niesterydowe leki przeciwzapalne

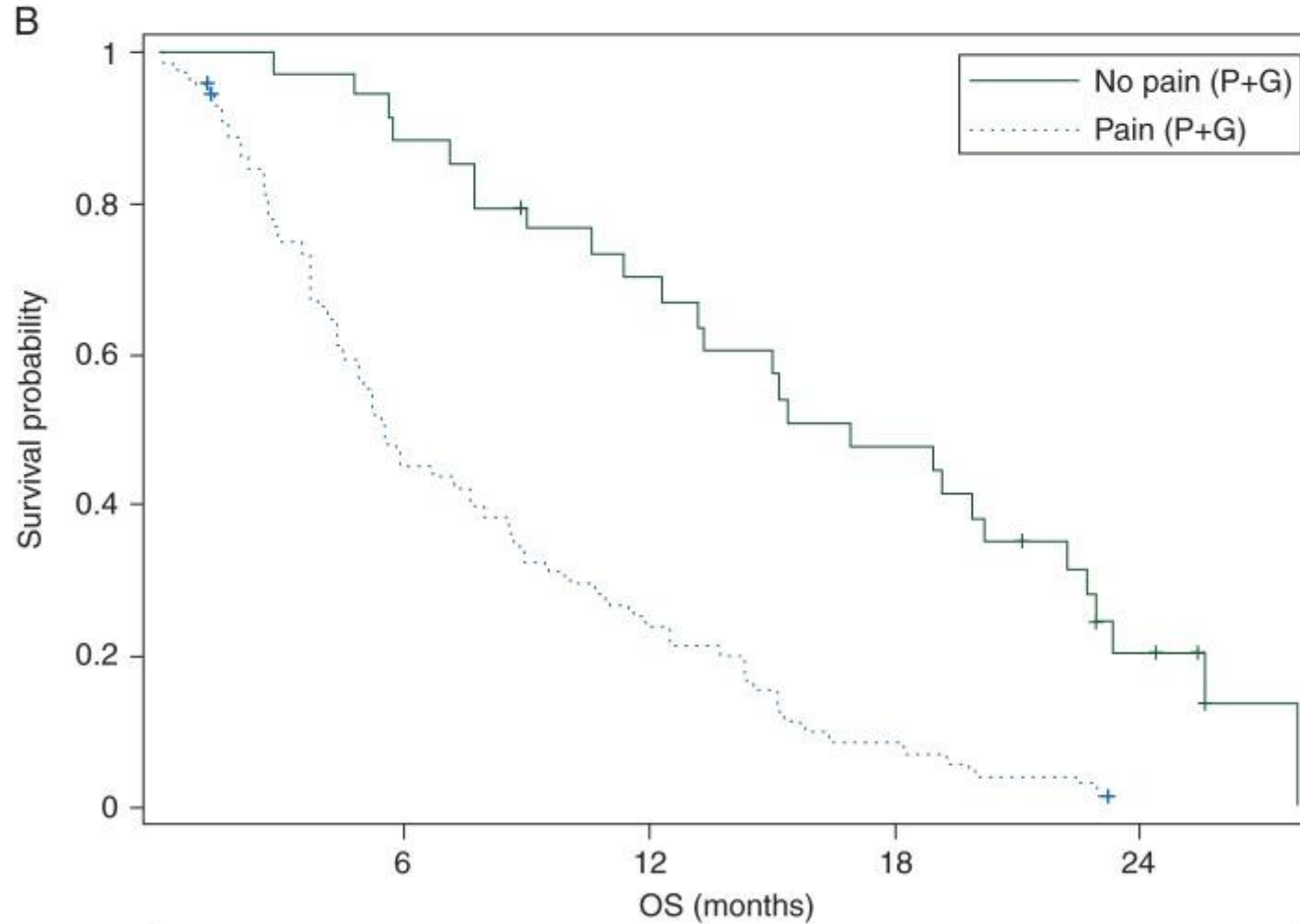


Masitinib



	No. of subjects	Event	Censored	Median survival (95% CI)
ACOX1 (P+G)	20	100% (20)	0% (0)	5.5 (3.4; 8.3)
No ACOX1 (P+G)	39	92% (36)	8% (3)	8.8 (5.6; 15.0)

Masitinib



	No. of subjects	Event	Censored	Median survival (95% CI)
No pain (P+G)	34	79% (27)	21% (7)	16.9 (13.2; 22.2)
Pain (P+G)	73	96% (70)	4% (3)	5.6 (4.4; 8.0)

Targeting pancreatic cancer



Oporność na leczenie systemowe

- Ok. 70 zaburzeń genetycznych
- Mutacje KRAS >90%
- Mutacje p53 >75%
- Inaktywacja genu P16/CDKN2A > 90%
- Mutacje BRAF
- Hedgehog – Pancreatic Cancer Stem Cells – skrajna chemio- i radiooporność
- Extracellular matrix, stromal cells (pegylowana hialuronidaza)
- PARP
- ACOX1 (masitinib)
- HIF-1 (czynnik indukcji niedotlenienia 90%)
- Mikro RNA