

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ LIEČBY MBC NA SLOVENSKU

26.-27.09.2024

HOTEL PARTIZÁN, TÁLE



Hyperprogresia – nový model liečebnej odpovede

MUDr. Maroš Fremal

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- Nemám potenciálny konflikt záujmov
 Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	Elli Lilly
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

prečo o tom hovoríme?

- rok 2011 – revolúcia v onkologii – schválenie prvých inhibítorov imunitných kontrolných bodov (checkpoint inhibítorov) do liečby malígneho melanómu
.....a následne aj do ďalších diagnóz
- vznikol nový problém – interpretácia účinku imunoterapeutík
- zmena v používaní klasických RECIST kritérií (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors):
verzia 1.0 a aktualizovaná verzia 1.1

a nové pojmy: *pseudoprogresia a hyperprogresia*

Vývoj RECIST

- r. 1981 – prvé pokusy o štandardizované hodnotenie efektivity CHT – využitie dvojrozmerného merania veľkosti nádoru
- r. 2000 boli publikované RECIST 1.0 – používanie len 1 rozmeru nádoru vždy ten najväčší
- metaanalýza 8 štúdií (> 560 pacientov) – základná modalita CT vyšetrenie a miera odpovede
- nedostatky RECIST 1.0 sa časom prejavili – štúdie fázy III, koncovým ukazovateľom PFS a OS, nie celková miera odpovede
 - + do praxe prišli MRI a PET/CT
- hodnotenie lymfatických uzlín nebolo zahrnuté...
- RECIST 1.1, zmeny zahŕňali
 - počet lézií, ktoré sa majú hodnotiť (znížený z 10 na 5)
 - počet povolených lézií na orgán (z 5 na 2)
 - zaradenie patologických lymfatických uzlín ako merateľné ochorenie (krátka os 15 mm)

*ALE.....pre potreby hodnotenia odpovede pri ICI to nestačilo a preto vznikli **iRECIST***

Padhani AR, Ollivier L. *Br J Radiol.* 2001;74:983-6.

iRECIST

- základným kameňom boli štúdie s ipilimumabom u malígneho melanómu
- nové kritériá zahŕňali niekoľko kľúčových znakov, ktoré umožňovali pacientom s atypickými odpoveďami pokračovať v liečbe a bez falošného označenia progresie
- prvýkrát vyšli v marci 2017 – konsenzus pracovnej skupiny pre RECIST a pre imunoterapiu
- zaviedla sa štandardná terminológia:
 - *imunitná úplná odpoveď (iCR) - imunitne stabilné ochorenie (iSD) - imunitná parciálna odpoveď (iPR)*
 - *imunitne nepotvrdené progresívne ochorenie (iUPD) - imunitne potvrdená PD (iCPD)*
- definície merateľného, nemerateľného ochorenia, ako aj cieľových a necieľových lézií zostávajú nezmenené ako pri RECIST 1.1

Konečné usmernenia iRECIST a informácie o najlepšom spôsobe začlenenia týchto kritérií do návrhu budúcich klinických skúšaní sú k dispozícii na webovom sídle Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny www.eortc.org/?s=iRECIST.

Hodi FS, et al. *J Clin Oncol*. 2016;34:1510-7.

Pseudoprogresia v.s. Hyperprogresia

- neexistuje úplne jednotný konsenzus v definíciách
- **Pseudoprogresia** = typ odpovede na liečbu ICI sprevádzaný zjavným počiatočným zväčšením veľkosti nádoru alebo objavenie nových lézií pri rádiologickom vyšetrení, po ktorých nasleduje zníženie nádorovej záťaže
- inak povedané - hovorí o pozitívnom účinku ICI (prvýkrát popísané u MM)
- nedostatočné povedomie môže viesť k predčasnému nesprávnemu prerušeniu liečby z dôvodu nesprávnej klinickej interpretácie progresie ochorenia

Pseudoprogresia

- popísaná u cytotoxických látok – temozolomid u mozgových nádorov – bol definovaný ako zvýšenie kontrastu a/alebo edému na MRI bez skutočnej progresie nádoru
- popísaná u v hormonálnej liečby metastatického karcinómu prsníka a nevyžaduje prerušenie liečby
- v rámci výskyt od 3,7 % do 15 % v rôznych typoch nádorov
→ najviac je popísaná u NSCLC a malígneho melanómu

Pseudoprogresia

- je výsledkom rozsiahlej infiltrácie imunitných buniek v nádorovom lôžku (T bunky exprimujúce CD103 a CD8), čím sa **umelo** zväčší veľkosť nádoru minimálne o 25%, pričom objaviť sa môže do 3 mesiacov, ale aj ako oneskorené forma
- v súčasných iRECIST sa odporúča kontrola po 4 týždňoch od stanovenia možnej progresie, aby sa vylúčila pseudoprogresia

Cohen et al. 2016 – PSP výsledok účinku Pembrolizumabu na mozgové mts pri malígnom melanóme:

„Histológia z mts ložiska odhalila zápalovú reakciu: izolované zhluky nádorových buniek obklopené reaktívnou astrocytózou a zápalovými bunkami“

Pseudoprogresia

- vo väčšine štúdií s imunoonkologickými látkami je liečba po progresii povolená len u pacientov, ktorých klinický stav sa nezhoršuje
- PSP boli hlásené u rôznych typov nádorov, ale miera nikdy neprekročila 10 % pacientov liečených imunoonkologickými látkami
- **Cieľ:** vyhnúť sa predčasnému vysadeniu potenciálne účinného lieku a zároveň nezmeškať možnosť začať podanie následného potenciálne účinného lieku
- trafiť sa a správne odhadnúť tento bod je extrémne náročné
- nemáme zatiaľ validované prediktory odlíšenia pseudoprogresie od progresie
- skúšajú a hodnotia sa dva prediktory – biopsia ložiska (hľadáme imunitnú infiltráciu v nádore)
– meranie cDNA tumoru (hladina klesá pri PSP)

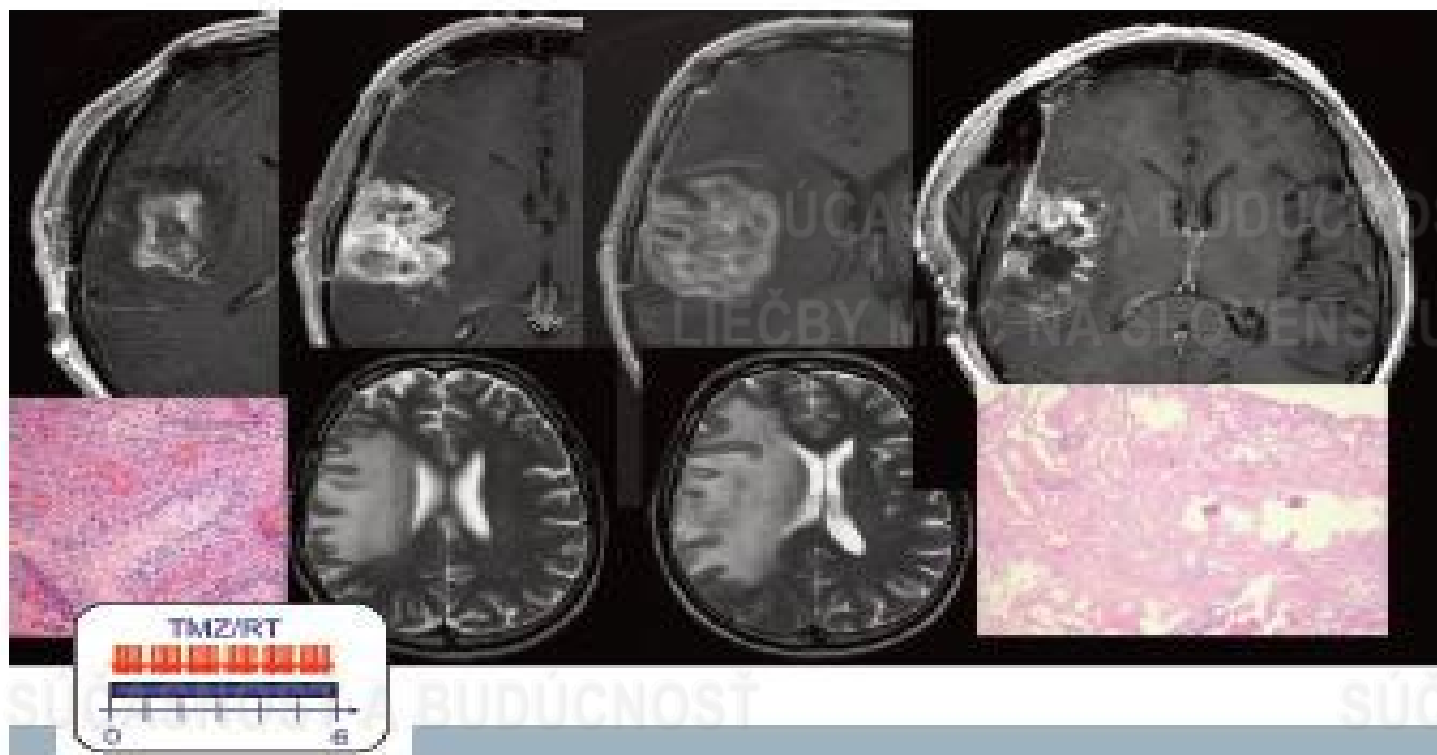
Lee JH, et al. H. *Ann Oncol.* 2017;28:1130-1136.

Pseudoprogressia

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

PSEUDOPROGRESSION ON MRI AFTER COMBINED TREATMENT



Follow-up MRI scans in patients treated with concomitant temozolomide and radiotherapy can be deceptive, and care must be taken not to assume patients are progressing when in fact they are responding

Source: MRI scans courtesy of Roger Stupp, University Hospital of Lausanne, Switzerland

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

Hyperprogresia – mýtus alebo realita

- **Hyperprogresia / Hyperprogresívne ochorenie** = zrýchlený rast nádoru po expozícii liečbou ICI so zvýšením absolútnej hmotnosti nádorových buniek v relatívne krátkom čase – často je doba prežitia menej ako 2 mesiace
- pojem prvýkrát použitý Champiat S, et al. v roku 2016
- problémom definície je, že hyperprogresia bola popisovaná len z retrospektívnych analýz a jej výsledkom je často smrť pacienta
- možné mechanizmy: **ide o hypotézy**.....
 - expanzia PD-1-pozitívnych regulačných T buniek
 - vyčerpanie „kompenzačných“ T buniek
 - moduláciu nádorového mikroprostredia bunkami imunitného systému – makrofágmi a regulačnými T bunkami
 - aktiváciu aberantnej signalizácie zápalového bunkového cyklu

Patel K, Mukhi H. *Target Ther Oncol.* 2022;11:16-17. Champiat S, et al. *Clin Cancer Res.* 2017;23:1920-1928.

Hyperprogresia – máme biomarkery?

- existuje súvislosť medzi hyperprogresiou a amplifikáciami *MDM2 / MDM4* a zmenami *EGFR* v nádorových bunkách u NSCLC

Potenciálne „biomarkery“ alebo skôr rizikové faktory:

- pacienti starší ako 65 rokov
 - mnohopočetné metastázy v pečeni
 - zlý výkonnostný stav
 - veľký súčet priemerov cieľových lézií na začiatku liečby
 - skoré zvýšenie počtu neutrofilov a CRP po začatí ICI – len u pacientov s HPD
- mutácie JAK1/2 sú spojené s primárnou rezistenciou na ICI
-nutné sú prospektívne štúdie.....

Ferrara R, et al. *JAMA Oncol.* 2018;4:1543-1552.; Patel K, Mukhi H. *Target Ther Oncol.* 2022;11:16-17.

Hyperprogresia

- úloha mikrobiómu – „ hnací motor zápalu a imunitnej odpovede „ – ovplyvňuje výsledok liečby s ICI
- imunitné mikroprostredie – úloha pri vzniku hyperprogresie – iné pri NSCLC a rakovine žalúdka
- výsledok: rastie primárny nádor, metastázy, objavujú sa nové;
pacient má prejavy klinického zhoršenia ochorenia – dýchavica, bolesť, žltacka,
metabolický rozvrat.....smrť

Ide o nočnú moru pre klinického onkológa....

Hyperprogresia

- výskyt sa pohybuje od 5,9 % do 43,1 % v štúdiách skúmaných v metaanalýz;
24 štúdií – 21 retrospektívnych, 3 prospektívne, najviac v štúdiách s NSCLC, MM, GIT
- stanoviť jednotné a klinicky relevantné kritériá pre definíciu HPD:
 - pomer rýchlosti rastu nádoru (TGR) – pred liečbou a počas nej
 - pomer kinetiky rastu nádoru (TGK)
 - rýchle zvýšenie nádorovej záťaže
 - kombinácia ostatných kategórií

Pri vzniku hyperprogresie sa má imunoterapia ukončiť !!!

Hyperprogresia

- pacienti s HPD majú extrémne zlú prognózu – „zomierajú pred očami za pár týždňov“
- **cieľ**: *skoršia identifikácia pacientov s HPD by mohla viesť k rýchlejšej úprave terapie so zlepšením neutešených klinických výsledkov*
- **koncept hyperprogresie zostáva kontroverzný**, pretože žiadna zo štúdií nemala kontrolné rameno, nikto nemohol predpovedať, či sa podobná kinetika rastu nádoru vyskytne u pacientov bez akejkoľvek liečby

Park HJ, et al. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e211136.

Hyperprogresia – Otázky do budúcnosti....

- stanoviť jednoznačné kritéria HPD – vyhnúť sa chybným interpretáciám
- zistiť, či HPD súvisí so špecifickými podtypmi rakoviny alebo inými komorbiditami pacientov vrátane už existujúcich stavov
- zistiť, či je HPD špecifická pre terapeutickú látku alebo pre triedu (t.j. ako anti-CTLA4, anti-PD-1 alebo anti-PD-L1)
- nutnosť prospektívnych štúdií na overenie hypotéz HPD
- analýza biomarkerov HPD

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

S.O.S. Slovenská
onkologická
spoločnosť



LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ LIEČBY MBC NA SLOVENSKU

26.-27.09.2024

HOTEL PARTIZÁN, TÁLE

Ďakujem za pozornosť

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

