

Basic surgical oncology

Modern modalities in cancer management

อาจารย์ผู้บรรยาย อ.พญ.ศิริวิมล ไทรแจ่มจันทร์

เรียบเรียงโดย พญ.เปรมากร คุณประเสริฐ

อาจารย์ผู้ดูแล อ.พญ.วาญน วะจะโนภาส

Going Beyond chemotherapy An Era of paradigm shift

Outline

- Signal transduction pathway
- New treatment modalities

Targeted therapy

Immunotherapy

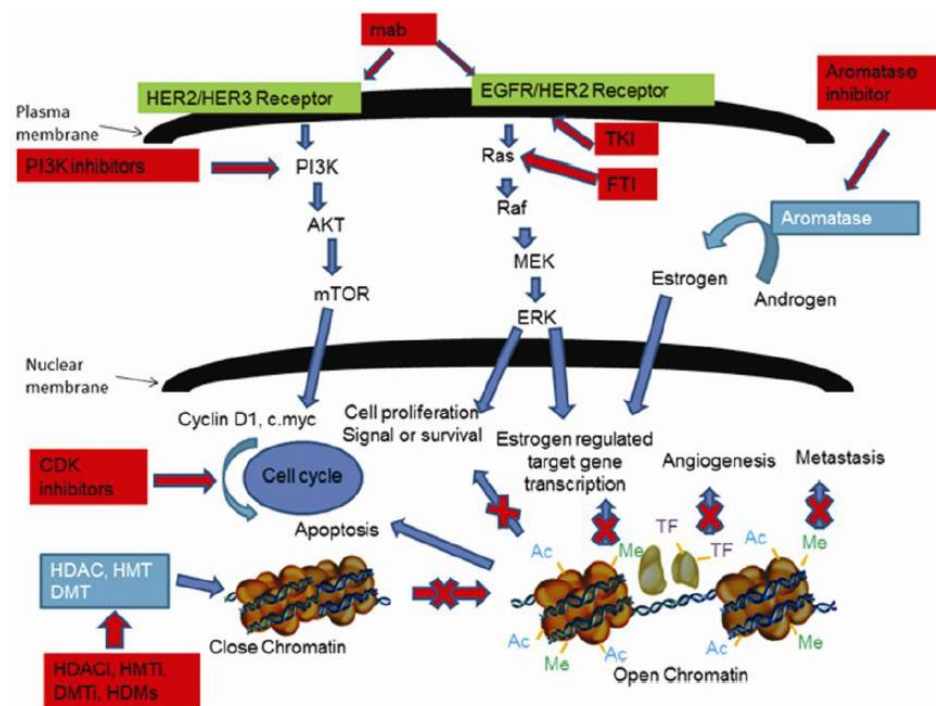


Fig.1 Cancer signaling networks

จากรูปแสดงให้เห็นมี receptor บน cell membrane ของ Tumor cell เมื่อมี ligand มาจับจะมีการกระตุ้น Intracellular membrane ซึ่งอยู่ที่ downstream pathway เรียกว่า tyrosine kinase domain หลังจากถูกกระตุ้นจะเกิด dimerization กระตุ้น pathways อื่นๆลงมา ผ่านส่วนของ pathway ที่ไปกระตุ้น nucleus เกิด gene transcription ทำให้ tumor cell มีคุณสมบัติของการ survival นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติ metastasis, angiogenesis, CMT/RT resistance และ proliferation/maturation

Development of Targeted therapy

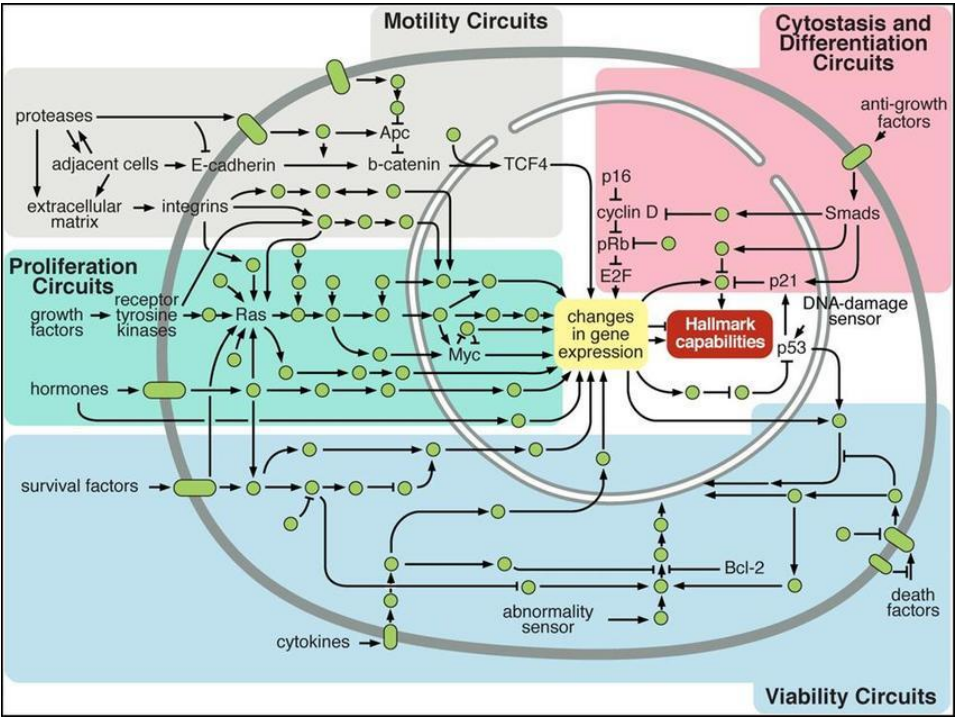


Fig. 2 Intracellular signaling networks regulate the operations of the cancer cell

จากรูปส่วนที่ค้นพบและมีการพัฒนาการให้ targeted therapy จะเกี่ยวข้องกับส่วนของ proliferation circuits เป็นหลัก

Table 1 Therapeutic targeting of the Extra/Intracellular signaling networks

Circuits	Therapeutic targeting
Proliferation	Anti-EGFR mAb, EGFR TKIs, Multi-TKIs, mTOR inhibitors, Anti-VEGF
Cytostasis and differentiation	CDK4/6 inhibitors
Viability	
Motility	

Anti-EGFR mAb=Anti-Epidermal growth factor receptor monoclonal antibody (มักเป็น cell ใหญ่ๆ อยู่ extracellular), EGFR-TKIs=Epidermal growth factor receptor thymosine kinase inhibitors(มักเป็นโมเลกุลเล็กๆ), mTOR inhibitors, Anti-VEGF เป็น monoclonal antibody

Categories of Targeted therapy แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ

- Humanized monoclonal antibodies จะ block ที่ upstream pathway ในส่วนของ extracellular membrane
- Small molecules จะ block downstream pathway (Tyrosine kinase inhibitors) ในส่วนของ intracellular membrane

The EGFR pathway

- Inhibition strategies
 - EGFR-Tyrosine kinase inhibitors
 - Anti-EGFR Antibody inhibitor

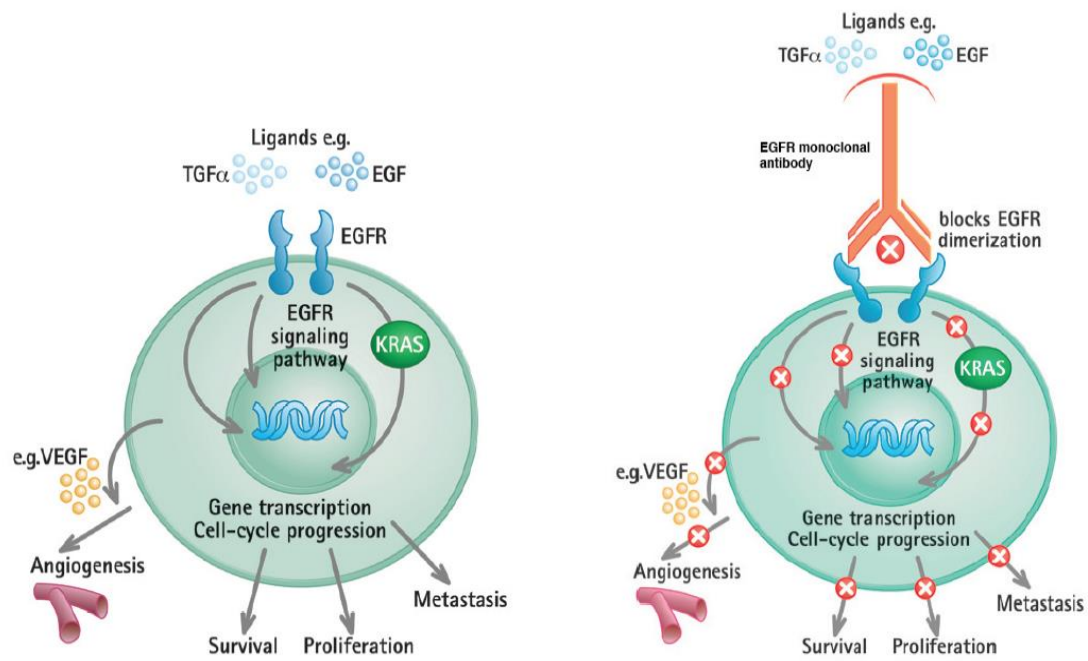


Fig. 3 EGFR pathway

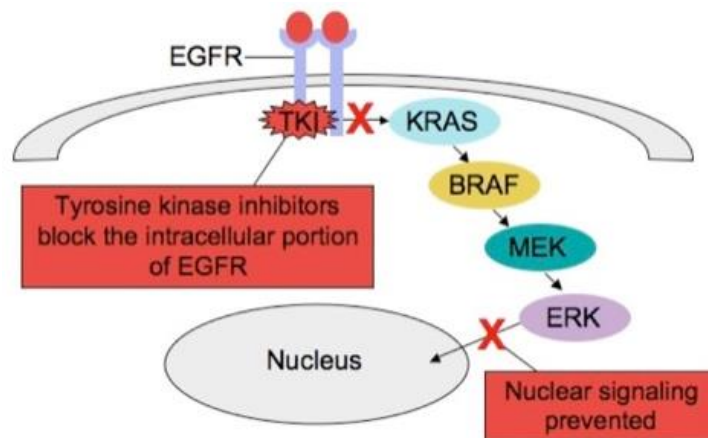


Fig. 4 Tyrosine kinase inhibitor pathway

จากรูปแสดงว่า เมื่อมีตัว inhibitors ไปจับที่ extracellular membrane จะยับยั้งการกระตุ้นจาก Ligand และเช่นเดียวกันกับ intracellular membrane ทั้ง 2 กรณีจะทำให้ transduction pathway ข้างใน cell ไม่เกิดขึ้น ทำให้ไม่เกิด proliferation, invasion และ metastasis ซึ่งเป็นกลไกที่ทำให้เราสามารถรักษามะเร็งด้วย targeted therapy ได้

Categories of targeted therapy

Humanized monoclonal antibodies = ยาที่มีโมเลกุลใหญ่ มีเฉพาะรูปแบบชนิด

Anti-EGFR Monoclonal Antibodies

- Cetuximab for treatment
 - Metastatic colorectal cancer*
 - Locally advanced/advanced H&N cancer
 - Advanced NSCLC
 - Mechanism of Action
 - จับ EGFR with high affinity
 - Inhibits endogenous ligands binding ยับยั้งการเกิด dimerization, TK Phosphorylation and receptor-dependent downstream signaling
 - กระตุ้น immune ของร่างกาย Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity(ADCC)

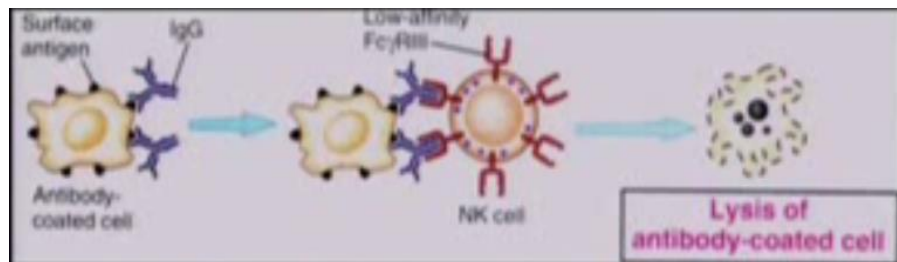


Fig. 5 Lysis of antibody-coated cell pathway

- EGFR พบบ่อยสุดใน SCCHN, NSCLC และ colorectal cancer
- มีการศึกษาพบ KRAS gene ใน colorectal cancer จึงพบว่าไม่ใช่ colorectal ทุกชนิดที่สามารถใช้ cetuximab รักษาได้ จึงต้องมีการตรวจ KRAS gene ก่อน พบว่าถ้าเป็น KRAS gene Y-type จะมีการตอบสนองต่อการรักษา แต่ถ้าเป็น KRAS gene mutation การให้ยาไม่มีผลต่อการรักษา

Anti-EGFR Therapy and KRAS mutations

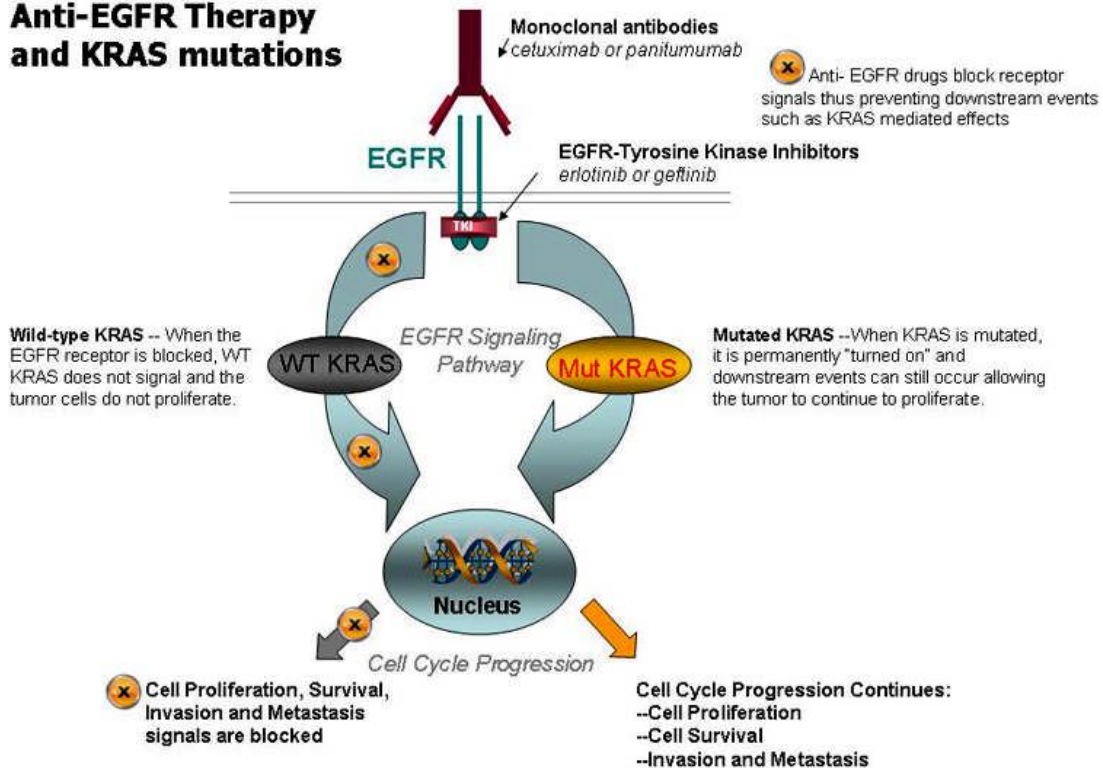


Fig. 6 Anti EGFR therapy and KRAS mutation

- จากการศึกษาพบว่าถ้า CA colon ตรวจพบ gene BRAF ถือว่าเป็น poor prognosis
- Side effect ; rash > grade 1-2 70%to80%, but grade3 in 10%
 - Acneiform to start Rx: clindamycin ointment or gel, oral doxycycline or minocycline, steroids, emollients
 - Overtime; recedes from face and chest to hands and feet and hairline, Nail dystrophy, fissures
- Trastuzumab for treatment
 - Metastatic breast cancer
 - Early stage of breast cancer(adjuvant)
 - ใน Breast Cancer therapy ใช้ targets ที่ HER receptor tyrosine kinases
 - HER receptor tyrosine kinases มี 4 type
 - HER1(EGFR)
 - HER2 มีบทบาทเยอะที่สุด ตัว receptor ไม่มี ligand-binding domain เวลาทำงานต้องจับกับ HER receptor อื่นเพื่อให้สามารถทำงานได้
 - HER3 ไม่มี functional intracellular tyrosine kinase domain
 - HER4

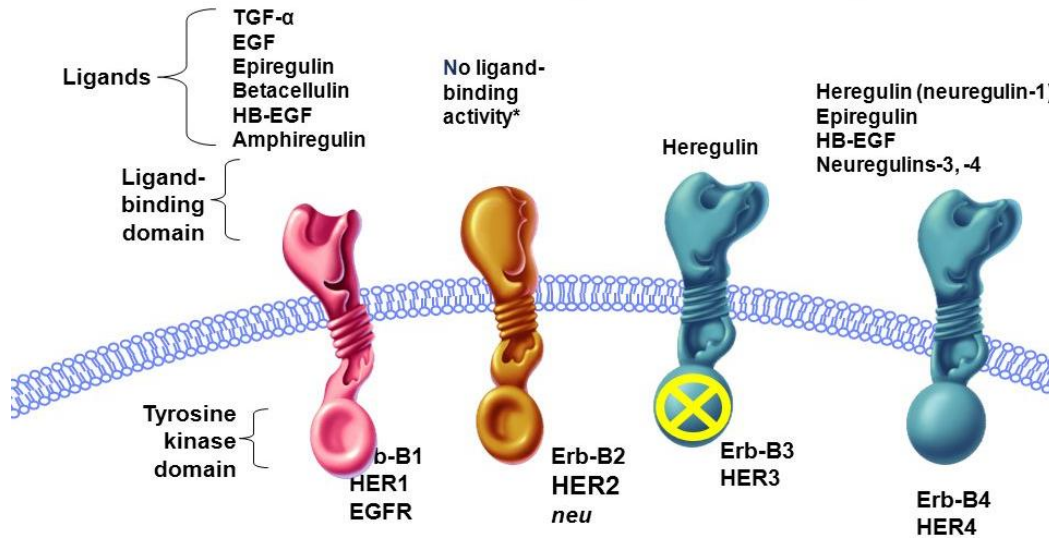


Fig. 7 HER-2 dimerizes with other members of the HER family

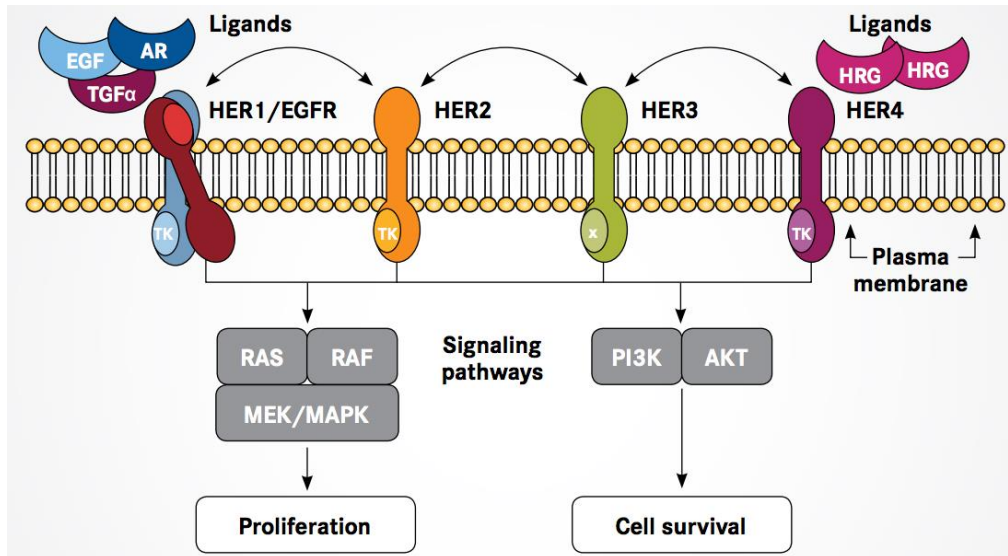


Fig. 8 Genome analyses have new light on the molecular drivers of HER activity that can activate cancer-causing pathway.

จากรูป (Fig. 8) แสดงการทำงานของ HER2 receptor ผ่าน two main pathways; MAPK and PI3K เกิดเมื่อมี ligands มาจับ HER receptor หลังจากนั้นจะเกิด dimerization กระตุ้น downstream pathway ผ่าน MAPK/PI3K pathway ทำให้เกิด cell proliferation และ cell survival

การรักษา breast cancer แบบ targeted therapy ต้องมีการตรวจ HER2 โดยวิธี Immunohistochemistry ดูการติดสีของ cell membrane

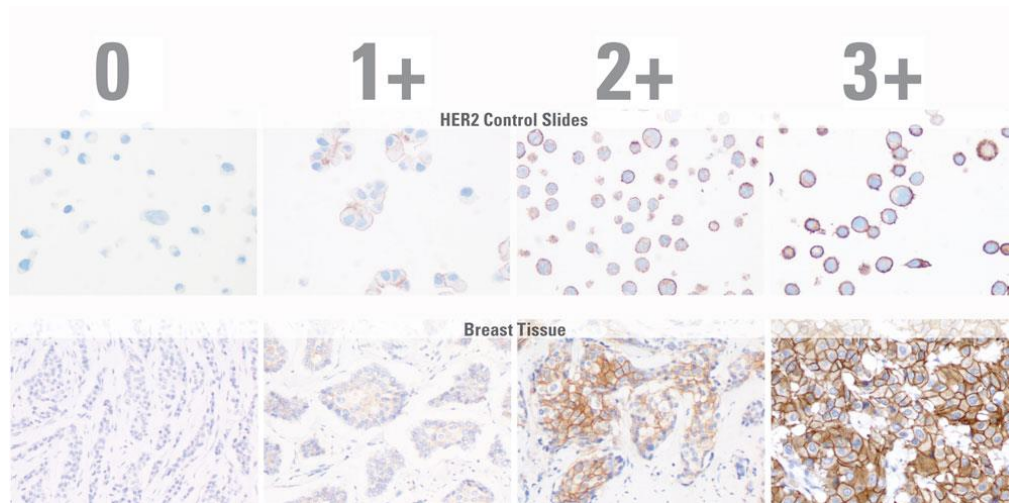


Fig. 9 HER-2 report

Table 2 HER-2 interpretation

Score	Interpretation
0	No staining
1+	Weak, incomplete membranous staining in any proportion of tumor cells
2+	Complete membrane staining that is either non uniform or weak in intensity but with obvious circumferential distribution in at least 10% of cells
3+	Uniform intense membrane staining of at least 10% of invasive tumor cells

ถ้าการย้อม IHC ทั่วไปดูได้ยากจะมีการย้อมพิเศษ เรียกว่า FISH(Fluorescent in situ hybridization) เป็นการตรวจโดยใช้ probe ที่ design ขึ้นมาเพื่อจับ signal ที่เกิดจาก HER2 amplification ดูที่ chromosome คู่ที่ 17 วัดสัดส่วนของ centromere กับ signal ใน cell tumor ถ้าสัดส่วนมากพบว่า FISH+ น่าจะมี HER2 Amplification

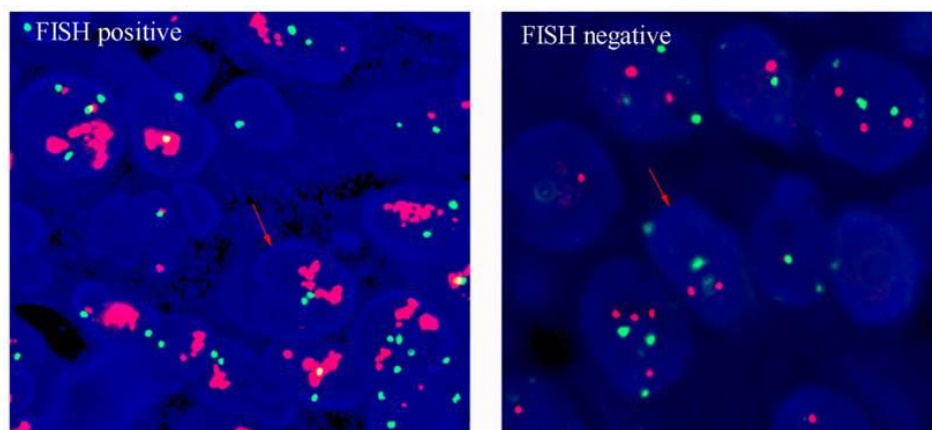


Fig. 10 FISH test report

Table 3 Interpretation of HER2:CEP17

Result category	in situ hybridization score
Positive	HER2:CEP17 ratio > 2.2 or Average HER2 gene copy number >6*
Equivocal	HER2:CEP17 ratio = 1.8 – 2.2 or Average HER2 gene copy number 4 – 6
Negative	HER2:CEP17 ratio <1.8 or Average HER2 gene copy number <4

*low amplification: average HER2 gene copy number >6 and <10

ปัจจุบันตัด HER-2:CEP17 ratio >2.0

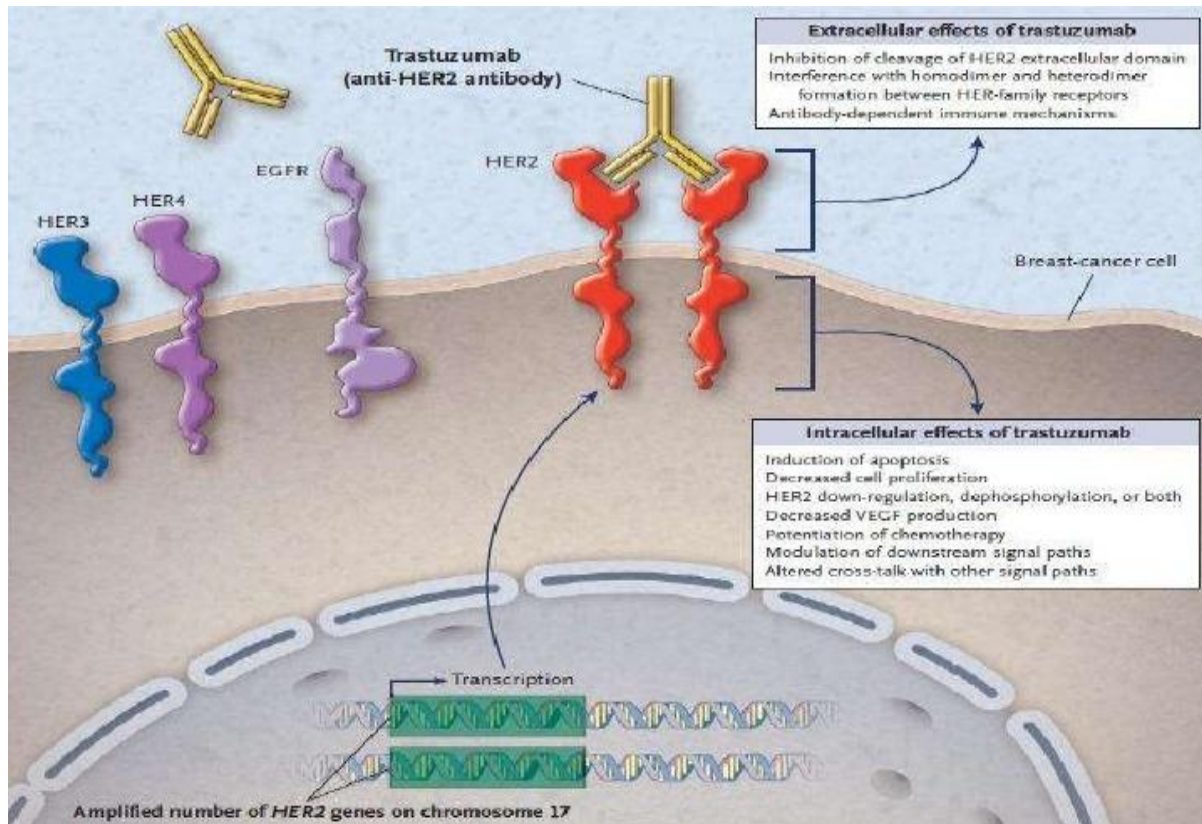


Fig. 11 Mechanism of action of Trastuzumab

จากรูป (Fig. 11) แสดงการทำงานของ trastuzumab เมื่อ ligand มาจับจะกระตุ้นตั้งแต่ upstream และ downstream pathway

มีการศึกษาเทียบกับการรักษาด้วย chemotherapy อย่างเดียว เทียบกับ chemotherapy ร่วมกับ Trastuzumab มีการรักษาที่ดีกว่า เพิ่ม overall survival ได้ ปัจจุบัน trastuzumab จึงได้รับการ approve ว่าเป็น standard treatment สำหรับ metastatic breast cancer ที่มี FISH positive หรือ HER2 3+

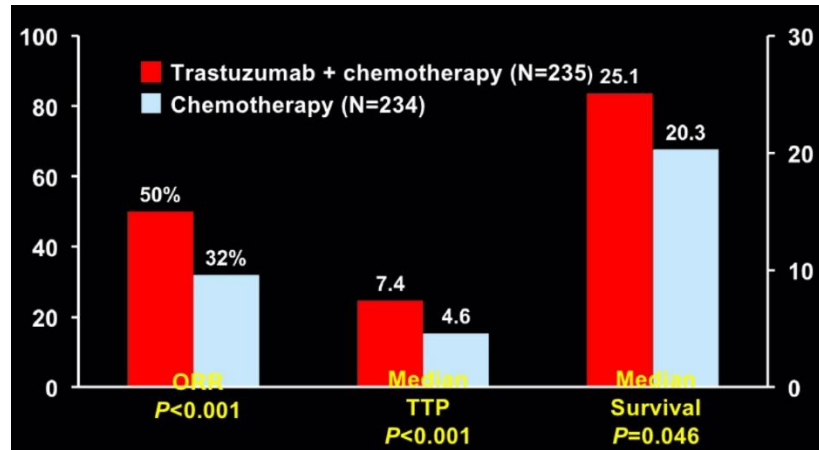


Fig. 12 Pivotal concurrent trial of 1st line chemotherapy $\pm$ Trastuzumab in MBC: efficacy

มีการศึกษาพบว่า การ add adjuvant Trastuzumab เพิ่มกับ chemotherapy ช่วยเพิ่ม all survival ให้คนไข้ Pertuzumab ยาชนิดค้นใหม่อำให้ add on คู่กับ trastuzumab จะมี synergistic activity เพิ่ม progression free survival and overall survival อ้างอิงจาก Cleopatra study

TDM1 ยาที่ใช้ CMT ชื่อ maytansine derivative มาจับกับ trastuzumab ช่วยเสริมฤทธิ์กันพบว่าใช้ในคนไข้ที่ต่อเนื่อง trastuzumab แล้วช่วยเพิ่ม progression free survival จึงได้รับการ approve เป็น second line treatment จาก Emilia study

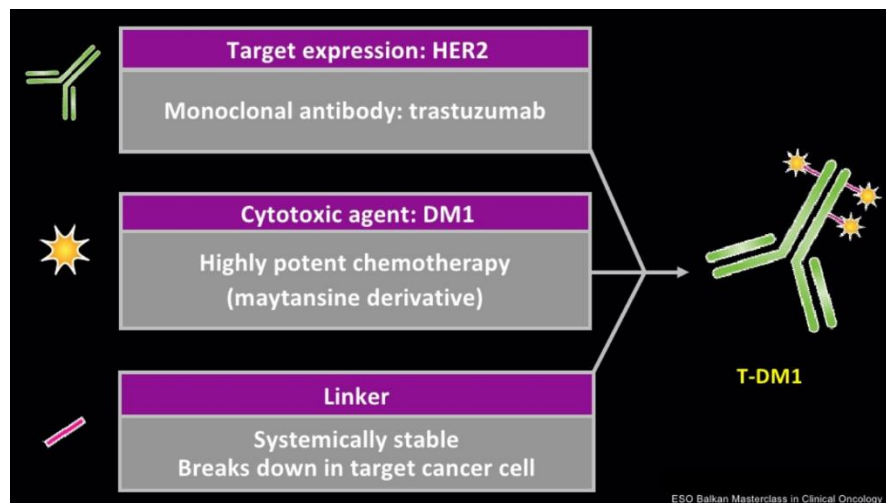


Fig. 13 TDM1: The first-in-class HER2 targeted antibody drug conjugate

Anti-VEGFR Monoclonal Antibodies

- Bevacizumab for treatment
 - Metastatic colorectal cancer*
 - Advanced NSCLS

Mechanism: targeting angiogenesis ทำให้ไม่เกิด neovascularization ก้อน tumor ขาดเลือดไปเลี้ยง ทำให้ตายไป

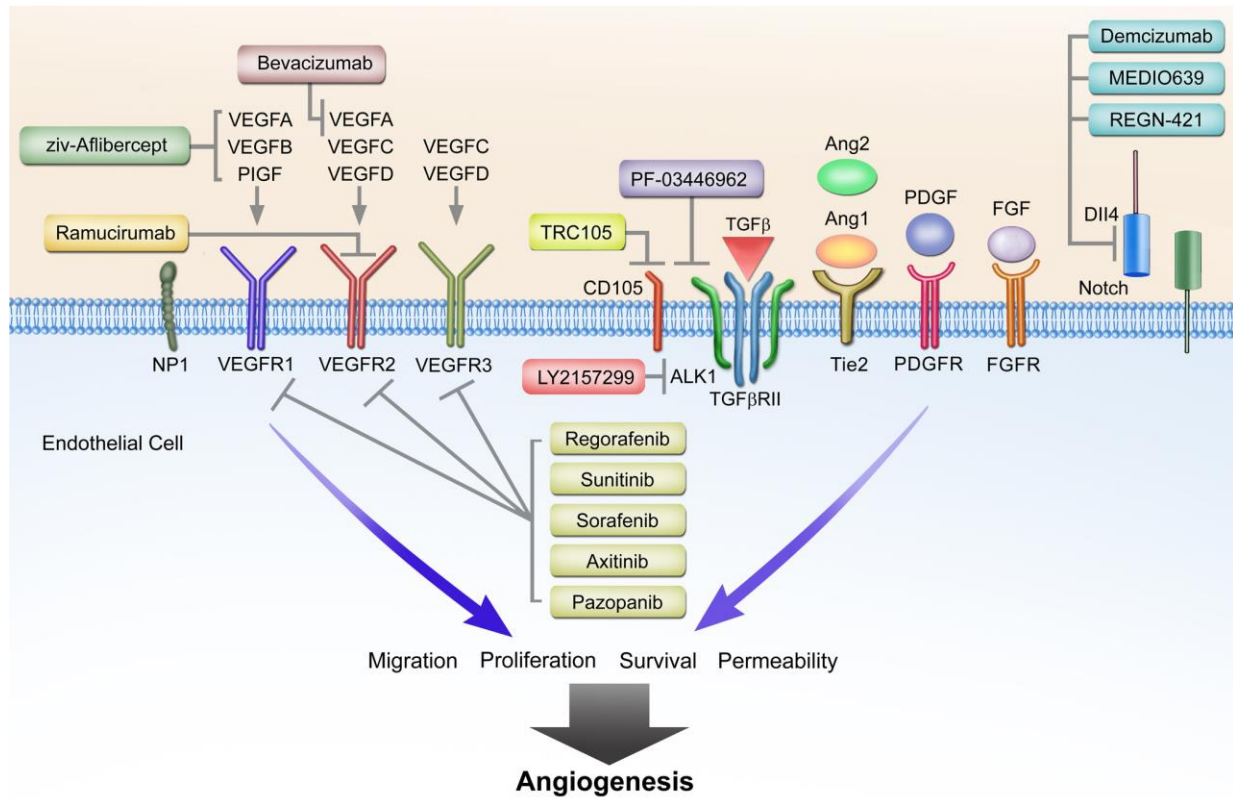


Fig. 14 Anti-VEGFR Monoclonal Antibodies

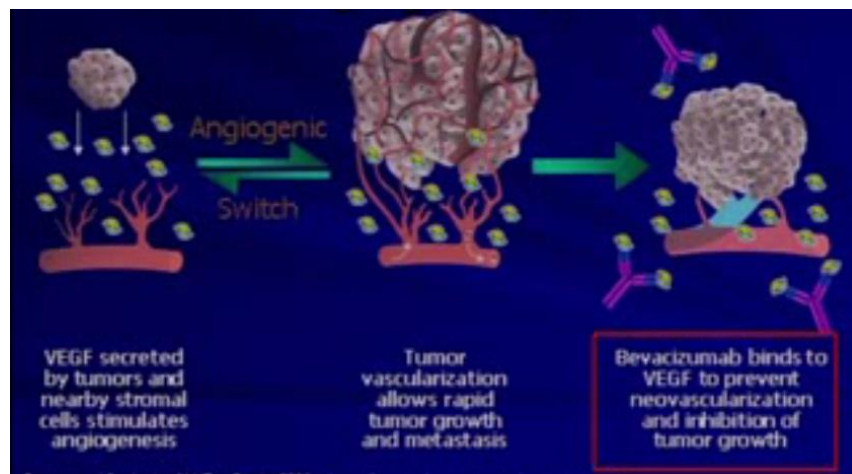


Fig. 15 Anti-angiogenesis : Bevacizumab targeting angiogenesis

- Side effect ที่ต้องระวังคือ uncontrol hypertension
- Small molecules: Block down-stream pathway (Tyrosine kinase inhibitors)

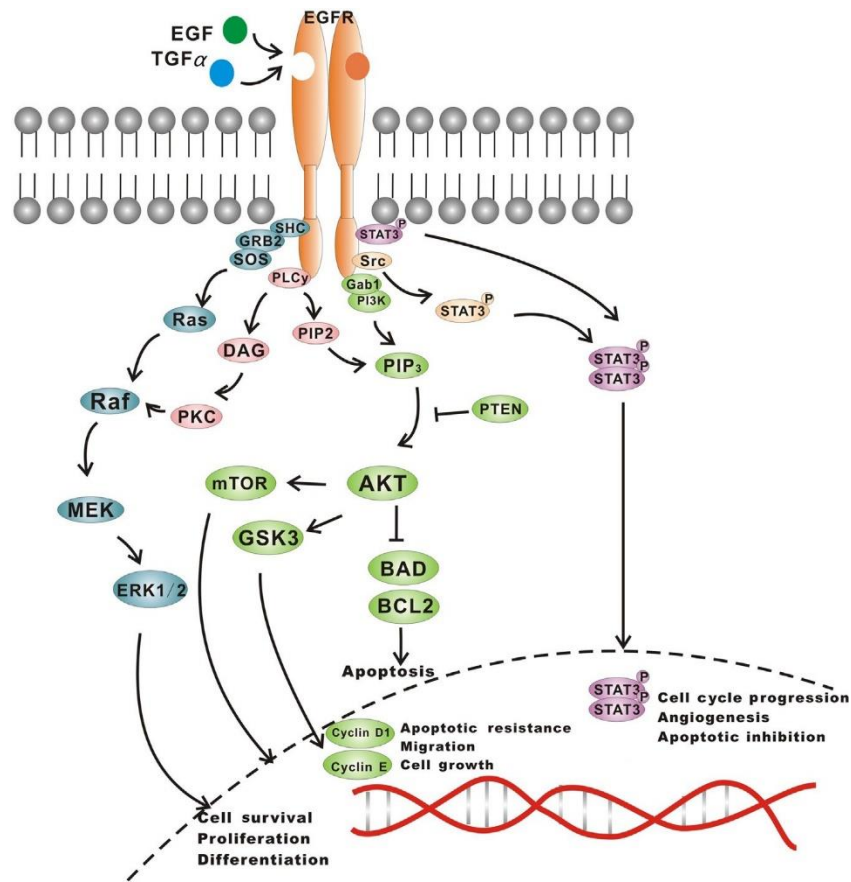


Fig. 16 EGFR TKIS Mechanism

- The ABL family and clinical implications
- Structure of Kit Receptor
 - Type-III receptor tyrosine kinase
 - Extracellular domain binds ligands stem cell factor (SCF)
 - Downstream effects of SCF binding to KIT are proliferative and antiapoptotic
 - Intracellular domain
 - 2 tyrosine kinase domains
 - Multiple autophosphorylation sites

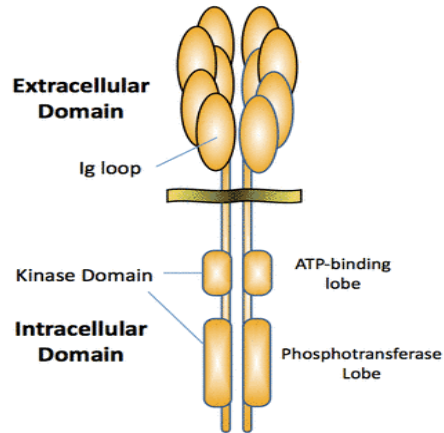


Fig. 17 Kit signal (Kit receptor dimer)

- Normal KIT signaling: Tumor cell ที่มี KIT receptor เมื่อมี substrate มาจับ เกิด signal
- Imatinib mesylate
- Mechanism of action : imatinib ไปจับ ATP binding pocket of KIT kinase domain ทำให้ substrate มาจับ และเกิด phosphorylation ไม่ได้จึงไม่สร้าง signal ทำให้ยับยั้ง proliferation and survival ได้

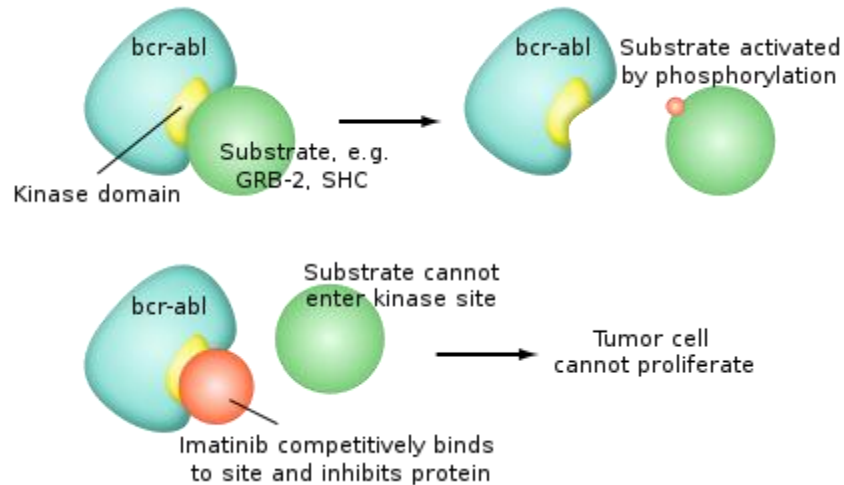


Fig. 18 Mechanism of action of imatinib

Imatinib จะใช้รักษา GIST ที่ KIT positive most common จะพบ KIT ที่ EXON11 mutation Imatinib จะมาออกฤทธิ์บริเวณดังกล่าว

GIST มี receptor KIT กับ PDGFRA โดย KIT พบได้มากกว่า

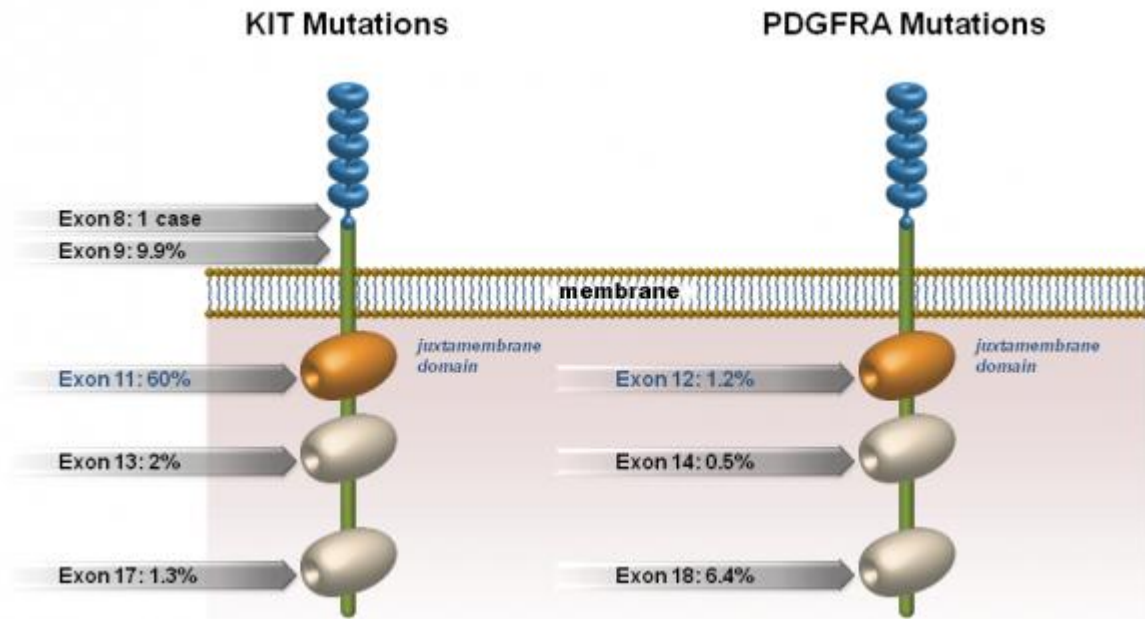


Fig. 19 Kit and PDGFRA mutation in GIST

- Role of Imatinib in GIST: metastatic or unresectable, Neoadjuvant, Adjuvant
 - มีการศึกษาว่าใน advanced stage การให้ Imatinib คนไข้มีการตอบสนองต่อการรักษาเพิ่มขึ้นและเพิ่ม overall survival rate
 - กลุ่ม GIST ที่มี recurrent การให้ Imatinib เพิ่ม overall survival มีการศึกษาพบว่าให้เป็นเวลา 3 ปีมีการเพิ่ม survival ที่ดี แต่ราคาสูง
 - GIST การรักษา first line คือการ resection ถ้าตัดไม่ได้จึงพิจารณา palliative CMT
- The EGFR TK family
 - ยา small molecule ในกลุ่มนี้มักพบใช้ใน Non-small cell lung cancer

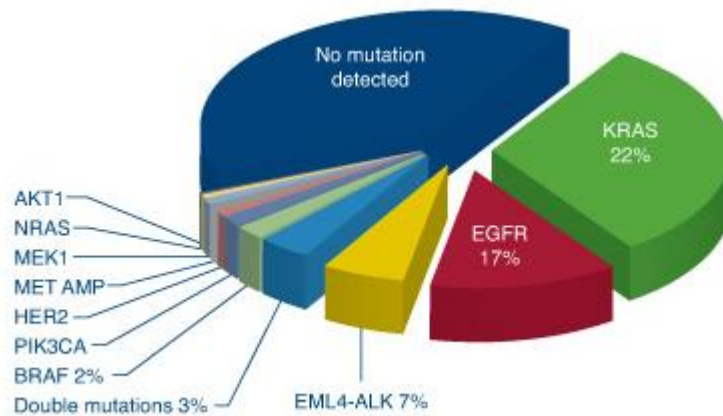


Fig. 20 Mutation found in 54% (280/516) of tumor; 97% mutually exclusive

กลุ่ม Lung Adenocarcinoma มักพบ EGFR mutation เยอะ จึงมีการศึกษาในกลุ่มนี้เยอะ

EGF binding		EGF binding TM		Tyrosine Kinase		Auto-phosphorylation	
5	7	13	16, 17	18	21	24	28
678 Nucleotide binding site		729		762		824 Activation loop	
EXON 18		EXON 19		EXON 20		EXON 21	
G719X (3%)		LREA deletion (45%)		V765A (<1%)		L858R (40%)	
		VAIKEL insertion (1%)		T783A (<1%)		L861X (2%)	
		L747S (<1%)		V774A (<1%)		T854A (<1%)	
		D761Y (<1%)		S784P (<1%)		A871E (<1%)	
				T790M *			
				Exon 20 insertion (4%)			
				V769M (<1%)			
				V769M (<1%)			

Fig. 21 Missense mutation is represented by the reference amino acid, followed by the residue number, followed by the mutant residue

ปัจจุบันการรักษา non-small cell lung cancer ต้องมีการตรวจ EGFR gene เพื่อดู mutation โดย most common ที่พบคือ Axon 19, 21 ถ้าคนไข้ที่ตรวจพบ EGFR mutation แสดงว่าตอบสนองต่อการรักษาด้วยการให้ Anti-EGFR โดยเพิ่ม overall survival และมี toxicity น้อยกว่าจึงพิจารณาให้ตรวจทุกเคส และให้ EGFR-TKI เป็น first line therapy มีการ overall survival ได้ถึง 1 ปี บางการศึกษาพบว่าอยู่ได้นาน 2-3 ปี

- ยาในกลุ่ม EGFR TKIS

First generation
- Cefitinib - Erlotinib - Lapatinib - Canertinib
Second generation
- XL647 - Afatinib - Dacomitinib - Icotinib
Third generation, mutant selective
- WZ4002 - CO1686 - AP26113 - TAS-2913 - AZD9291 - Z650 - PKC412

- Lapatinib: A Dual TKI
 - Potent, oral, reversible dual tyrosine kinase inhibitor
 - Binds to ATP site of erbB-1 and erbB-2 receptor kinases, blocking kinase activity and downstream signaling

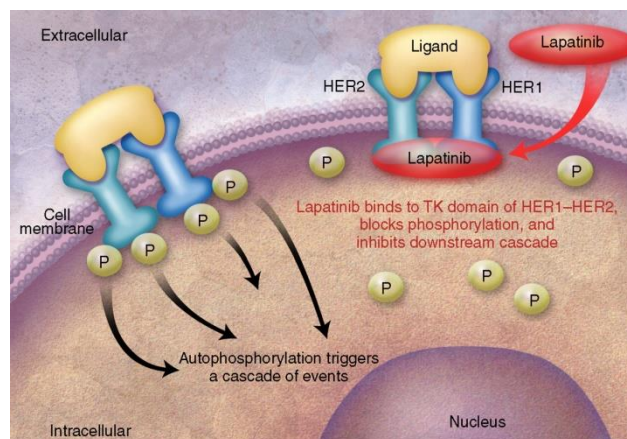


Fig. 22 Mechanism of Lapatinib

ในคนไข้ breast cancer ที่ fail trastuzumab จะให้ Lapatinib คู่กับ capecitabine เนื่องจากมี study ว่าการให้คู่กันดีกว่า capecitabine alone

- VEGFR TK Family
- PDGFR TK family

The VEGF/PDGF signaling pathway

Block ที่ intracellular membrane (downstream pathway) block VEGFR/PDGR

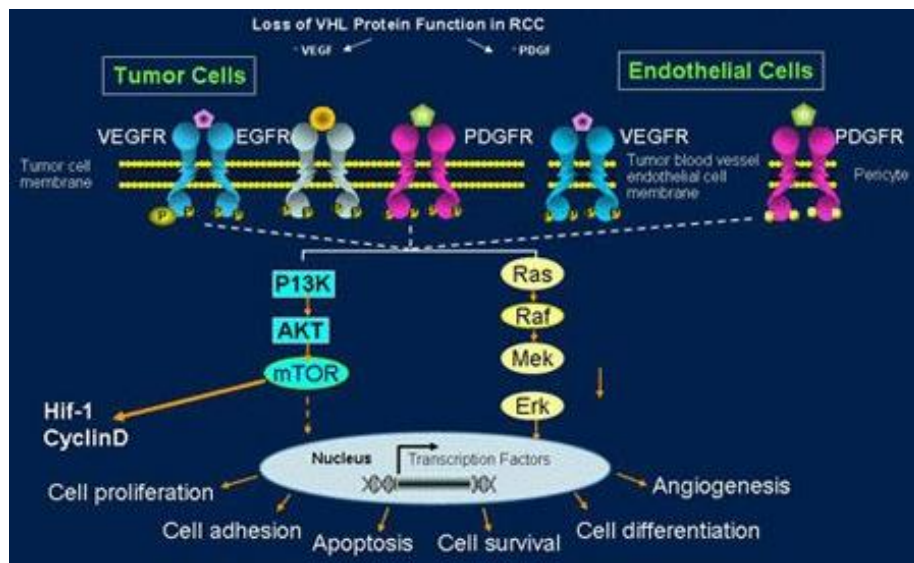


Fig. 23 VEGF and PDGF signaling pathways

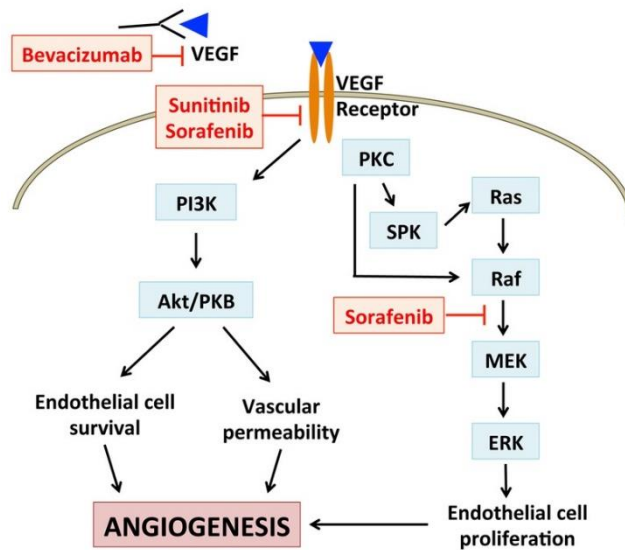


Fig. 24 Anti-VEGF receptor

- Clinical implications for VEGFR/PDGFR TKIS

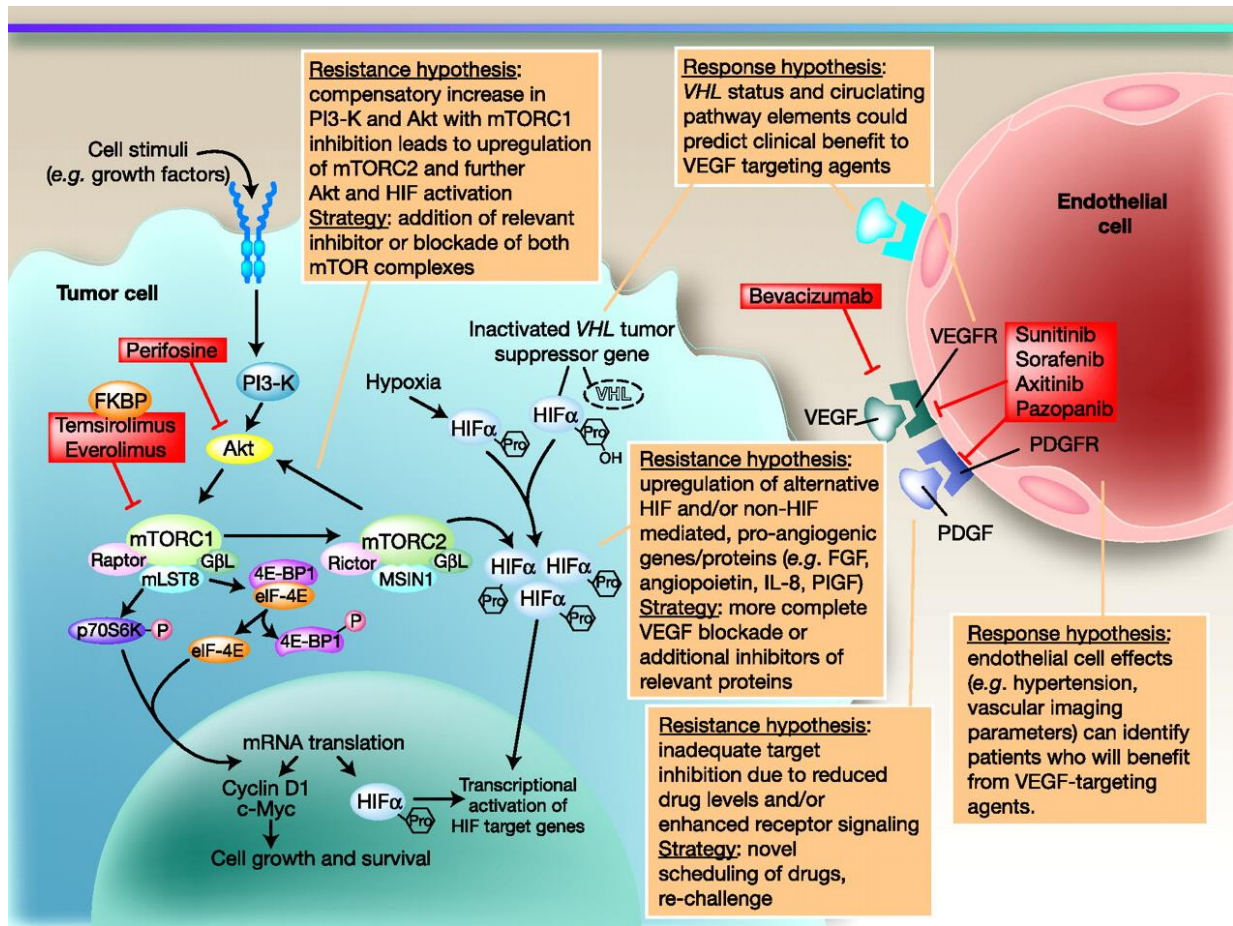


Fig. 25 Clinical implications for VEGFR/PDGFR TKIS

จากรูป Tumor cell VHL gene (von-hippel-landau gene) เป็น tumor suppressor gene ใน RCC ในภาวะที่มีออกซิเจนปกติ ตัว VHL gene ปกติ จะมีกลไกการทำลาย hypoxic inducible factor alpha (HIF- α) ก็จะไม่เกิด RCC แต่ในภาวะที่มีการ inactivate VHL tumor suppressor gene หรือภาวะ hypoxia ที่มี HIF- α เยอะ จะไม่ถูกทำลาย ตัว HIF- α จะเข้าสู่เซลล์ทำให้ transcription ของ gene นำไปสู่การเกิด RCC นอกจากนี้ HIF- α ยังกระตุ้นผ่าน VEGF/PDGF receptor ได้ด้วย และใน tumor cell ของ RCC ยังมีกลไกของ mTOR pathway เป็นอีกกลไกที่ทำให้เกิด survival pathway ปัจจุบันมีการค้นพบยา targeted therapy มากขึ้นทำให้คนไข้ RCC มี survival ที่ดีขึ้น

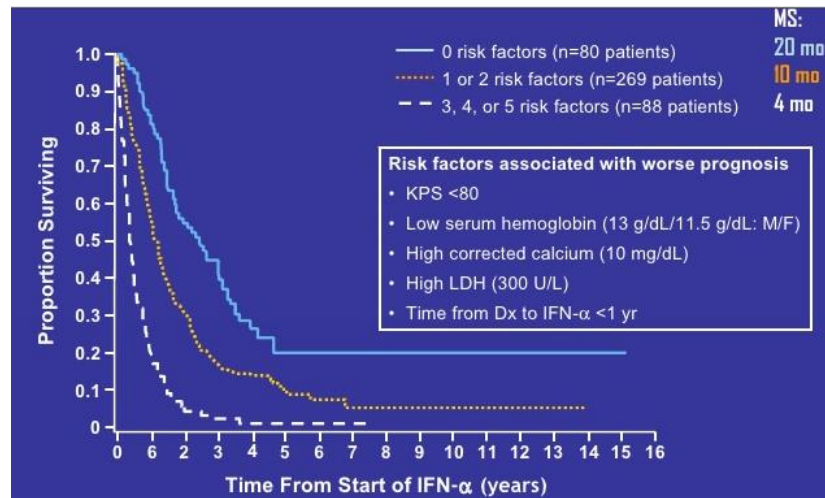


Fig. 26 MSKCC risk factor model in mRCC-IFN days

การประเมินคนไข้ RCC ตาม risk

Good risk, Intermediate risk: ให้ Sunitinib, sorafenib ยังได้ประโยชน์

Poor risk: มีเพียง study เดียวว่าให้ tremsirolimus แล้วได้ประโยชน์

Development of Immunotherapy

เป็นการใช้กลไกของร่างกายในการทำลาย tumor cell

Immune checkpoint blockade มีการศึกษา 2 ตัวคือ

- Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen4 (CTLA-4)

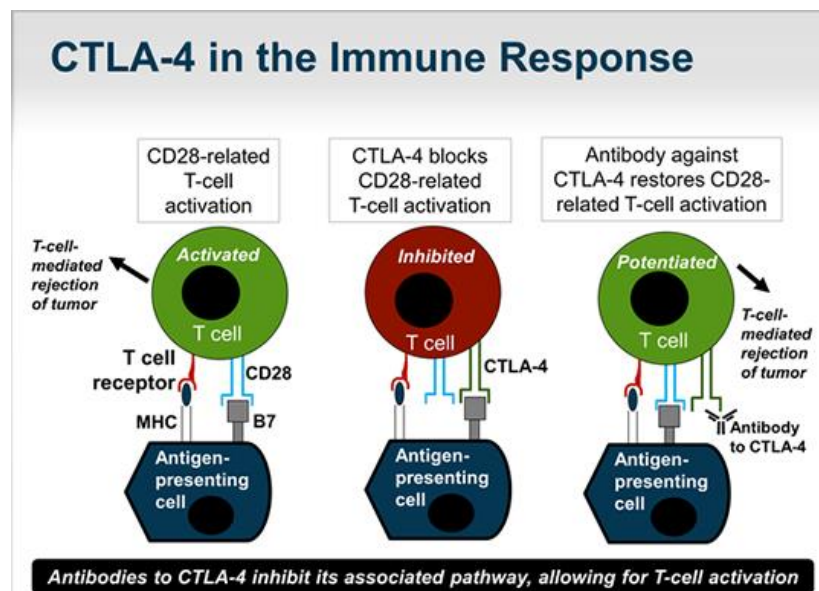


Fig. 27 Antibodies to PD-1 or PD-L1 inhibit the PD-1 pathway, allowing for T-cell mediated rejection of tumor

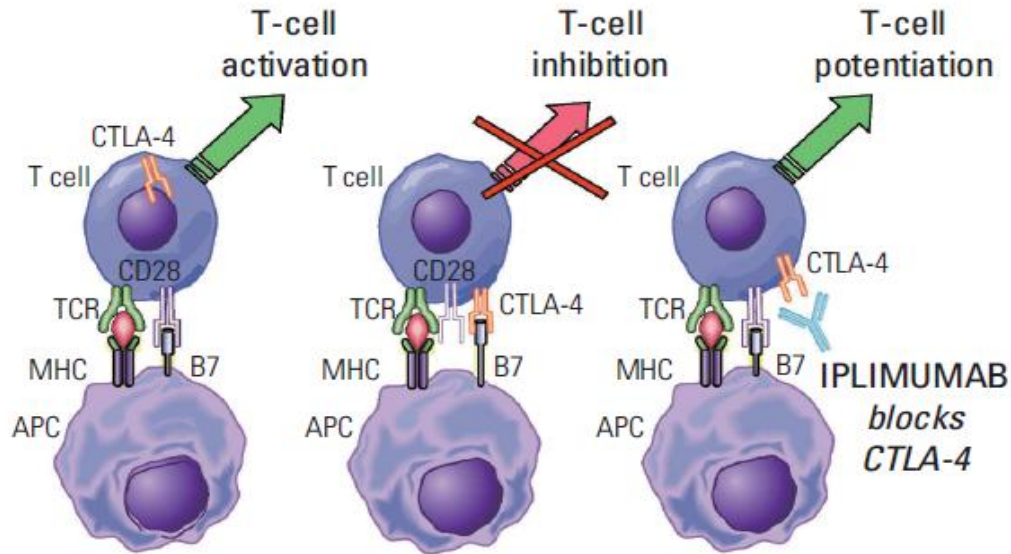


Fig. 28 Mode of action of ipilimumab. CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte antigen-4; TCR, T-cell receptor; MHC, major histocompatibility complex; APC, antigen-presenting cell

ในภาวะปกติร่างกายสามารถ detect และกำจัดสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาได้ แต่ในภาวะที่มี CTLA4 ที่ relate กับ tumor cell ร่างกายจะไม่สามารถ detect ได้ จึงคิดค้นยา Anti CLA4 ขึ้นมา ทำให้ร่างกายสามารถ detect tumor ได้

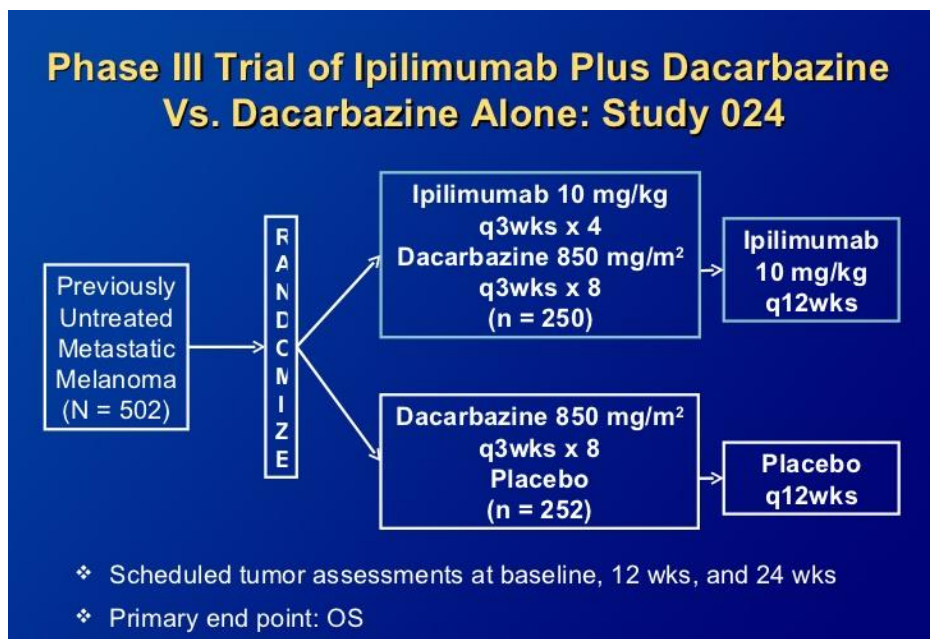


Fig. 29 Phase III trial of Ipilimumab: Study 024

Ipilimumab พบว่าเพิ่ม overall survival ใน malignant melanoma

Table 4 Study of Ipilimumab

Study ID	Patient population	Agent(s) used in combination with Ipilimumab	Phase	Status
NCT01400451	Unresectable/Metastatic	Vemurafenib	I	Accruing
NCT00790010	Unresectable/Metastatic	Bevacizumab	I	Accruing
NCT01409174	Unresectable/Metastatic, no prior chemotherapy	Temozolomide, cisplatin, interferon alpha-2b, IL-2	I/II	Not yet accruing
NCT01449279	Metastatic melanoma, failed or intolerant to at least one prior line of therapy	Palliative radiation	Pilot study	Accruing
NCT013632206	Unresectable/Metastatic	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating factor	II	Accruing
NCT01119508	Unresectable/Metastatic, no prior chemotherapy or targeted therapy	Temozolomide	II	Ongoing but not accruing

- Programmed cell death1 (PD-1/PD-L1)

หลักการคือทำให้ร่างกาย detect tumor cell ที่ผิดปกติได้ โดยให้ Antibody

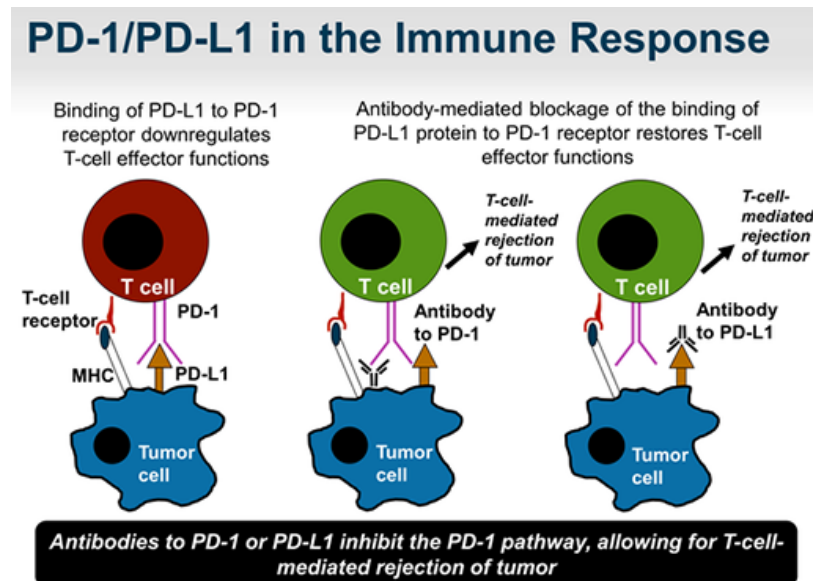


Fig. 30 PD-1/PD-L1 in the immune response

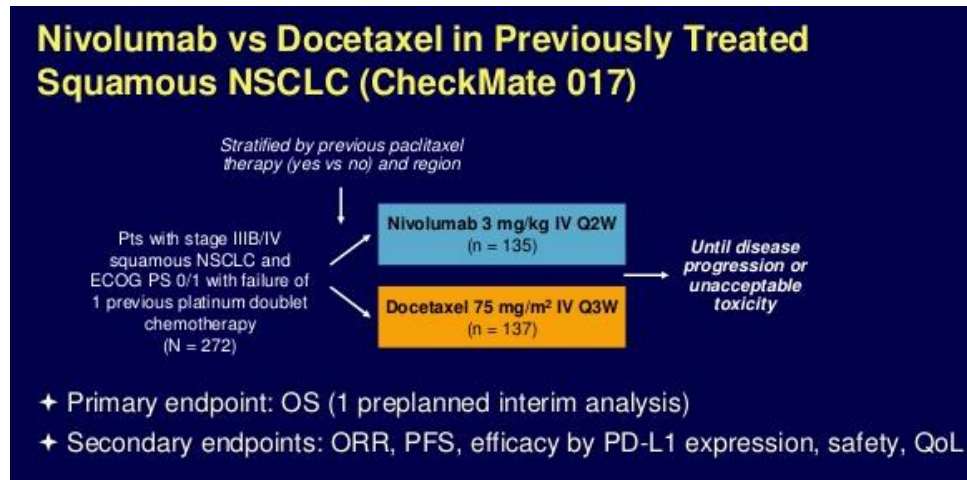


Fig. 30 Nivolumab vs Docetaxel in previously treated squamous NSCLC (CheckMate 017 trial)

ปัจจุบัน PD1/PDL1 approve ใช้ใน malignant melanoma, NSCLC ทั้ง squamous cell และ adenocarcinoma prolong overall survival ได้

Table 5 Clinical activity of PD-1 and PD-L1 inhibitors

Study	Agent	Dosage and schedule	Phase	Patient population	ORR	Median DOR	Median PTS/PTS at 12 months	Median OS/OS at 12 months
Brahmer et al	Nivolumab	3 mg/kg q 2 wk vs docetaxel	III	Squamous cell carcinoma; 2 nd line therapy; no biomarker requirement	20% (vs 9% with docetaxel)	NR (vs 8.4 months with docetaxel)	3.5 months/21% (vs 2.8 months/6% with docetaxel)	9.2 months/42% (vs 6.0 months/24% with docetaxel)
Paz-Ares et al	Nivolumab	3 mg/kg q 2 wk vs docetaxel	III	Nonsquamous cell carcinoma; 2 nd line therapy; no biomarker requirement	19.2% (vs 12.4% with docetaxel)	17.1 months (vs 5.6 months with docetaxel)	2.3 months/18.5% (vs 4.2 months/8.1% with docetaxel)	12.2 months/50.5% (vs 9.4 months/39% with docetaxel)
Garon et al	Pembrolizumab	2 or 10 mg/kg q 3 wk or 10 mg/kg q 2 wk	I	NSCLC; any line of therapy; PD-L1 positive only	19.4%	NA	3.7 months	12 months
Spira et al	Atezolizumab	1200 mg q 3 wk vs docetaxel	II	NSCLC; 2 nd or 3 rd line of therapy; no biomarker requirement	38% (vs 13% with docetaxel) in patients with high PD-L1 expression	NA	9.7 months (vs 3.9 with docetaxel) in patients with high PD-L1 expression	NR (vs 11.1 with docetaxel) in patients with high PD-L1 expression
Rizvi et al	MEDI4736	10 mg/kg q 2 wk	I/II	NSCLC previously treated, no biomarker requirement	14% (23% in patients who are PD-L1 positive)	NA	NA	NA