

Nieuwe ontwikkelingen rond systemische behandelingen alveeskliekeranker

G.A. Cirkel, internist oncoloog
27 September 2024

September 2024: masterclass GE





Oefening baart kunst



WBVB



tegelizr.nl



Ernst Kuipers gelooft heilig in samenwerking en concentratie



Bart Kiers

De zorgbestuurder Ernst Kuipers is voorstander van intensieve samenwerking en verdergaande concentratie van zorg. De marktwerking werkt in zijn ogen allang niet meer. Het idee van

- Pancreascarcinoom eerste tranche
- Te normeren interventies:
 - Operatie
 - ERCP (MDL arts)
 - Radiotherapie
 - **Systeem (chemo)therapie**

Voors en tegens normering systeem(chemo)therapie: wat vinden jullie?

Complex?



Hoe nu verder?

- IZA pancreas werkgroep heeft voorstel normering gedaan
- Er volgt een impact analyse
- ‘Ronde tafel’ beslist
- Uitwerking binnen ieders oncologisch netwerk

Alvleeskanker in Nederland: hoeveel beter kan het?

JAMA Surg. 2024;159(4):429-437



Tara M Mackay, Anouk E Latenstein, Simone Augustinus
www.dpcg.nl – pacap-1@dpcg.nl

Impact of nationwide enhanced implementation of best practices in pancreatic cancer care (PACAP-1): a multicenter stepped-wedge cluster-randomized controlled trial

- **6268 patients:**
 - Current practice: 2762
 - Wash in: 307
 - Best practice: 3199
- **Karakteristieken:**

• Leeftijd	72.0 (64.0 – 79.0) - 72.0 (65.0 - 79.0)
• Vrouw	50% - 50%
• Resectabele	21% - 19%
Borderline resectabele	6% - 8%
Lokaal gevorderd	10% - 12%
Gemetastaseerd	62% - 62%

- Perioperative chemotherapy: target was set at 70% of all patients undergoing resection receiving adjuvant chemotherapy
- Palliative chemotherapy: target at 40% of all patients with metastatic disease
- Pancreatic enzyme replacement therapy
- Referral to a dietician
- Endoscopic metal stents instead of plastic for biliary drainage.

Best practices

Table 3. Implementation of Best Practices

Best practice treatments	No. ^a	Adjusted %		Difference in best practice treatments ^b	
		Current practice	Best practice	OR (95% CI) ^b	P value
Neoadjuvant chemotherapy in nonmetastasized patients ^c	2433	10.9	11.3	1.31 (0.69-1.45)	.41
Adjuvant chemotherapy in patients after surgical resection ^d	829	48.3	51.2	1.13 (0.71-1.79)	.60
Palliative chemotherapy in patients with metastasized pancreatic cancer	3147	23.9	30.3	1.38 (1.10-1.74)	.01
Pancreatic enzyme replacement therapy	5580	34.2	45.2	1.64 (1.28-2.11)	<.001
Referral to dietician	5580	59.3	62.9	1.16 (0.92-1.45)	.21
Use of metal stents for biliary endoscopic drainage	1725	74.1	83.3	1.78 (1.13-2.80)	.01

Abbreviations: OR, odds ratio; WHO, World Health Organization.

^a No. of patients in the subgroup the outcome is evaluated in (after imputation of baseline characteristics), in all outcomes with no missing data, or less than 0.1% is present.

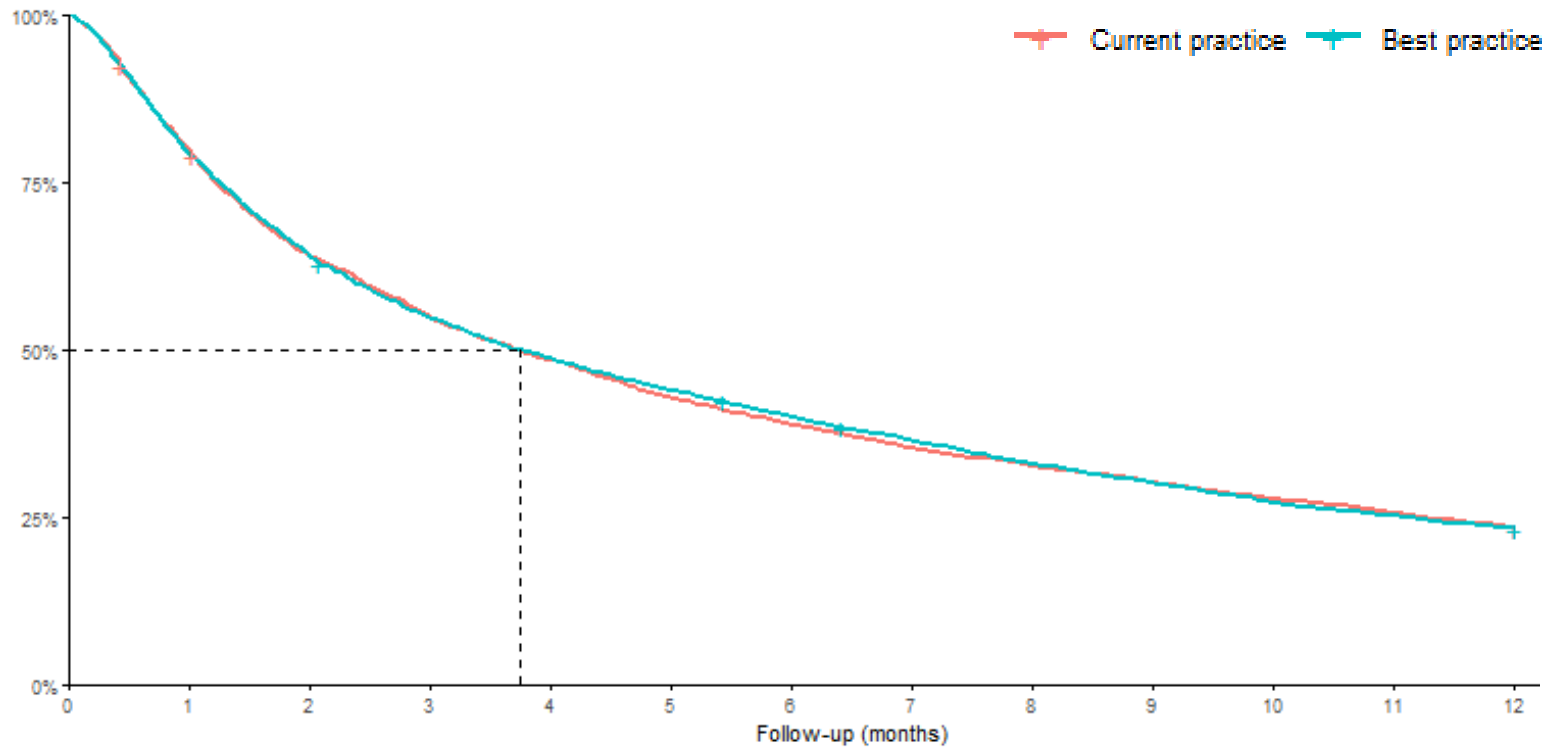
^b Using a random intercept for hospital and a random slope on intervention

effect for hospital and adjusted for (calendar) time.

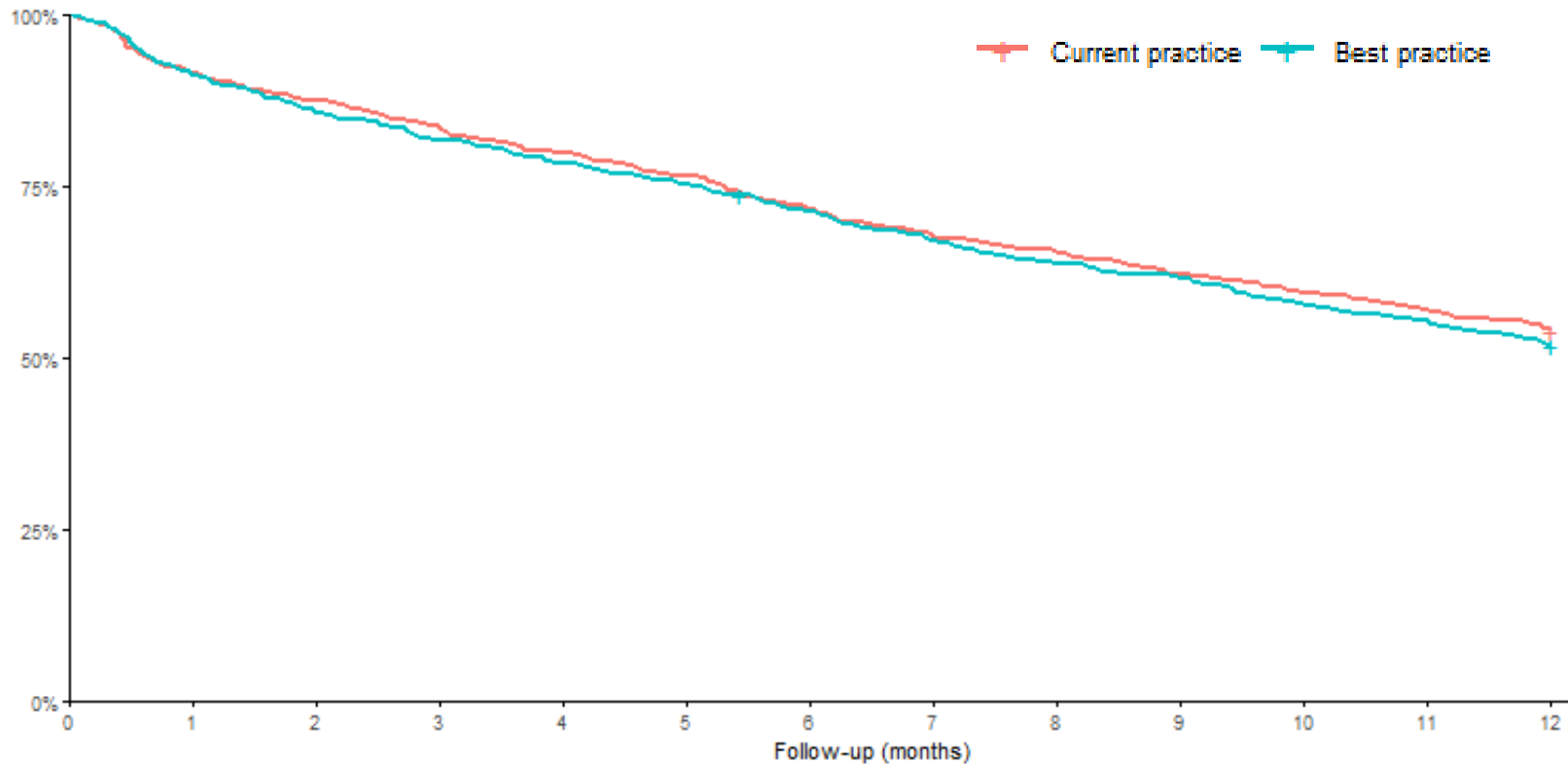
^c Including patients that received induction chemotherapy only, but did not undergo resection.

^d Random intercept removed to mitigate singularity errors of the random effects.

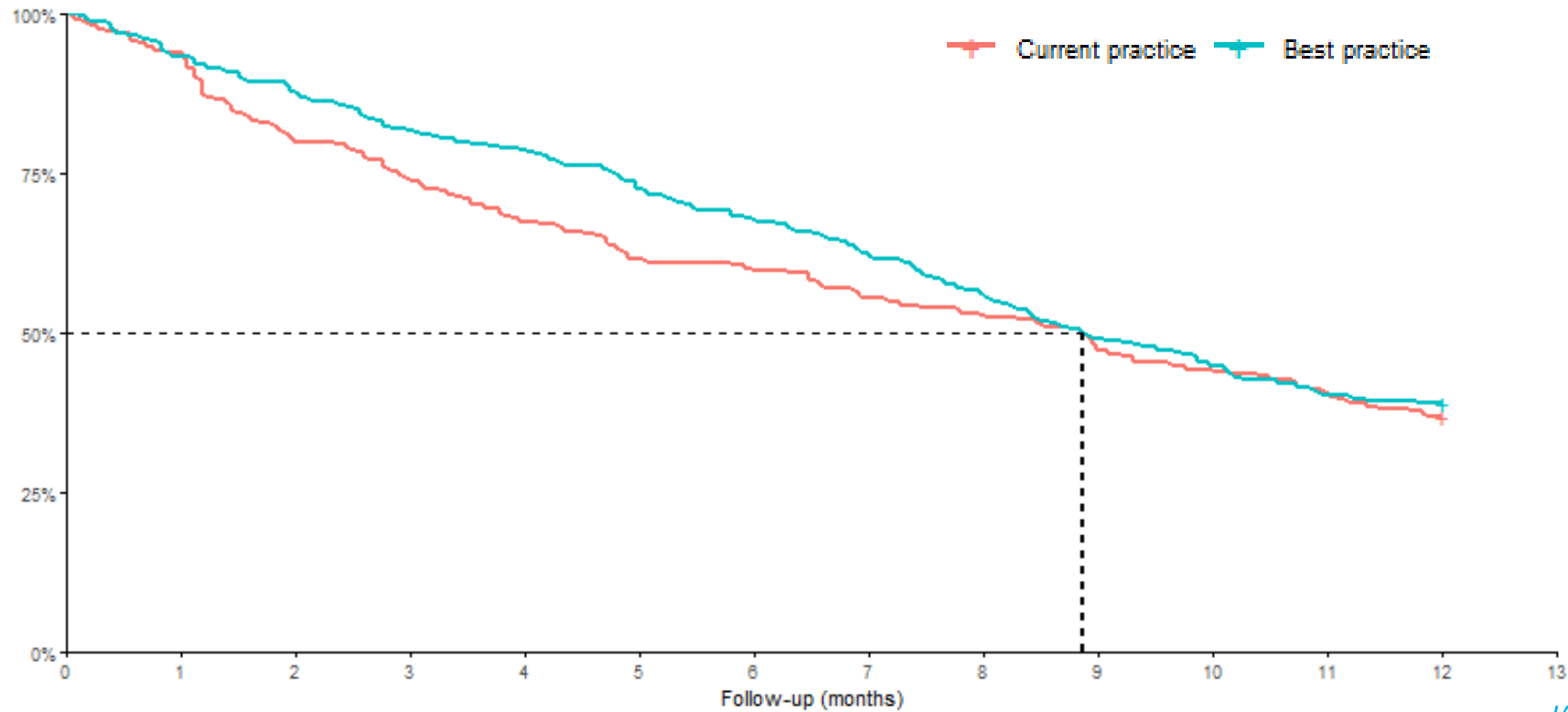
- **No significant difference in 1 year survival**
HR: 0.98, 95% CI 0.89 - 1.08, $p = 0.743$



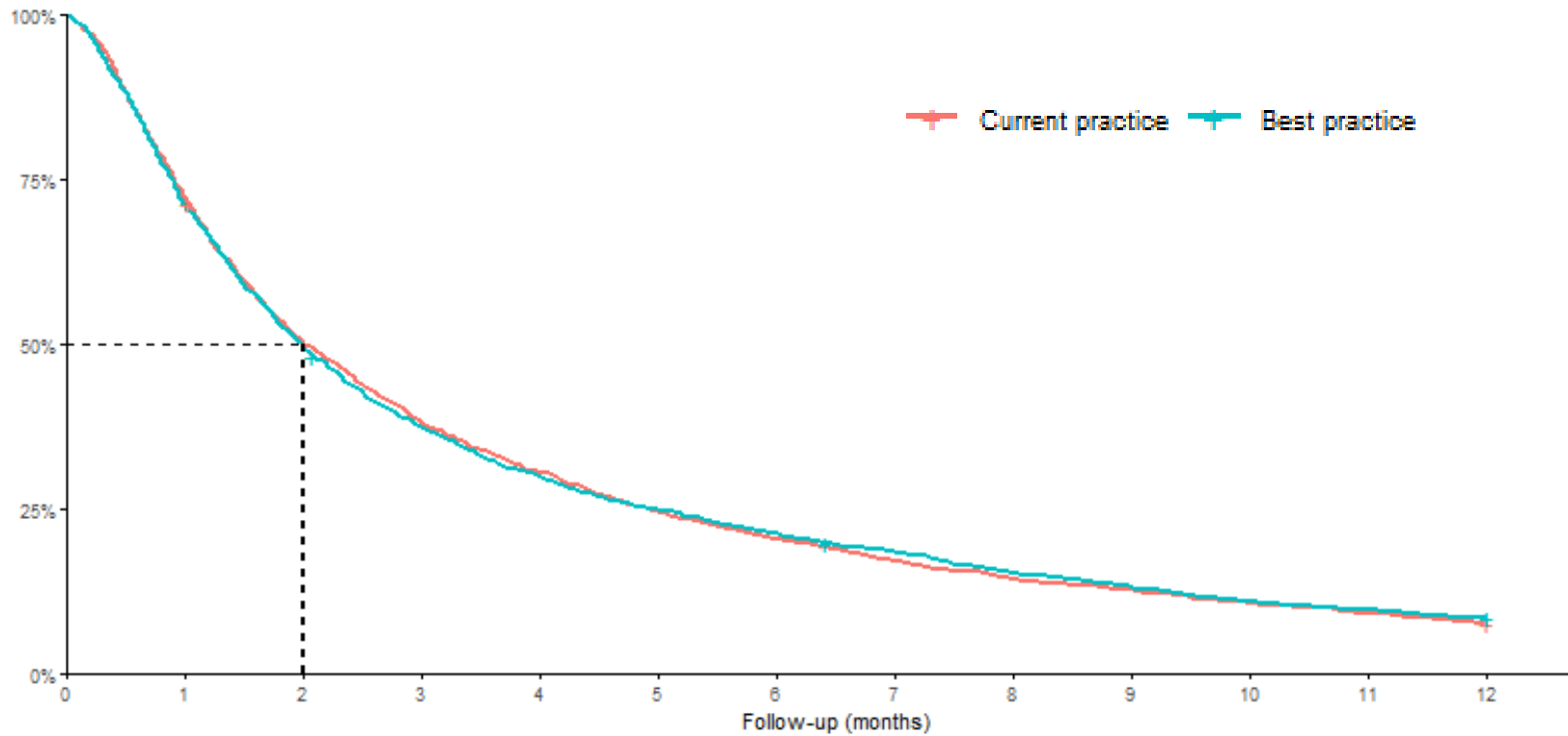
- **(Borderline) resectable patients:**
HR: 1.16, 95% CI 0.93-1.45, $p = 0.174$



- **LAPC:**
HR: 0.92, 95% CI 0.71-1.94, $p = 0.539$



- **Metastatic pancreatic cancer:**
HR: 0.96, 95% CI 0.86-1.06, $p = 0.395$



- PACAP-1 studie laat geen toename zien in 1-jaars overleving en kwaliteit van leven
- Wel een verschil in implementatie van de meeste best practices (o.a. palliatieve chemotherapie)

- Slechte overleving: veel patiënten geen tumor gerichte therapie
- Chemotherapie: doelen niet bereikt
 - Doel: 70% adjuvant – real world: 52.0%
 - Doel: 40% palliatief – real world: 29.6%

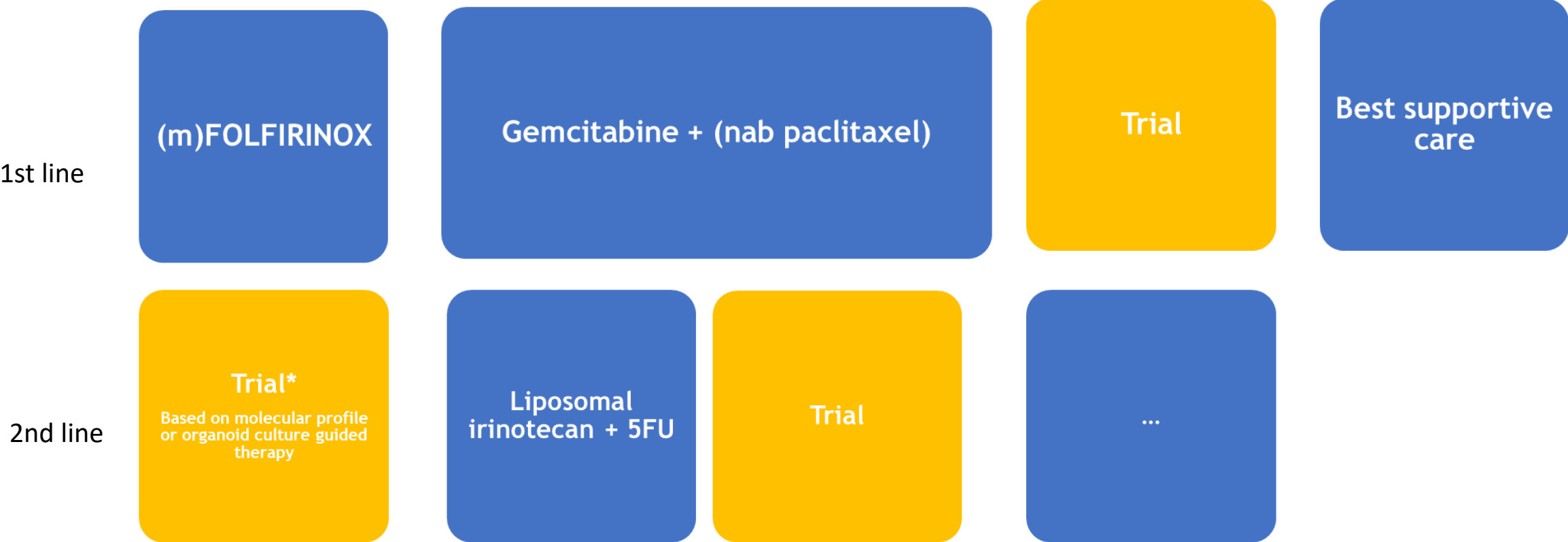
Casus

- Man 67 jaar
- WHO 1
- Voorgeschiedenis: diabetes mellitus
- Medicatie: metformine

- Presentatie: icterus, gewichtsverlies
- CTscan: proces pancreaskop en levermetastasen
- PA lever: adenocarcinoom

Welke keus geeft grootste kans op langere overleving?

Behandel strategieën M+ ziekte: shared decision



Wat zegt de Nederlandse richtlijn (2019)?

WHO performance score van 0 of 1 met een gemetastaseerd pancreascarcinoom: FOLFIRINOX (een combinatie van 5-fluorouracil, irinotecan, oxaliplatin en leucovorin)

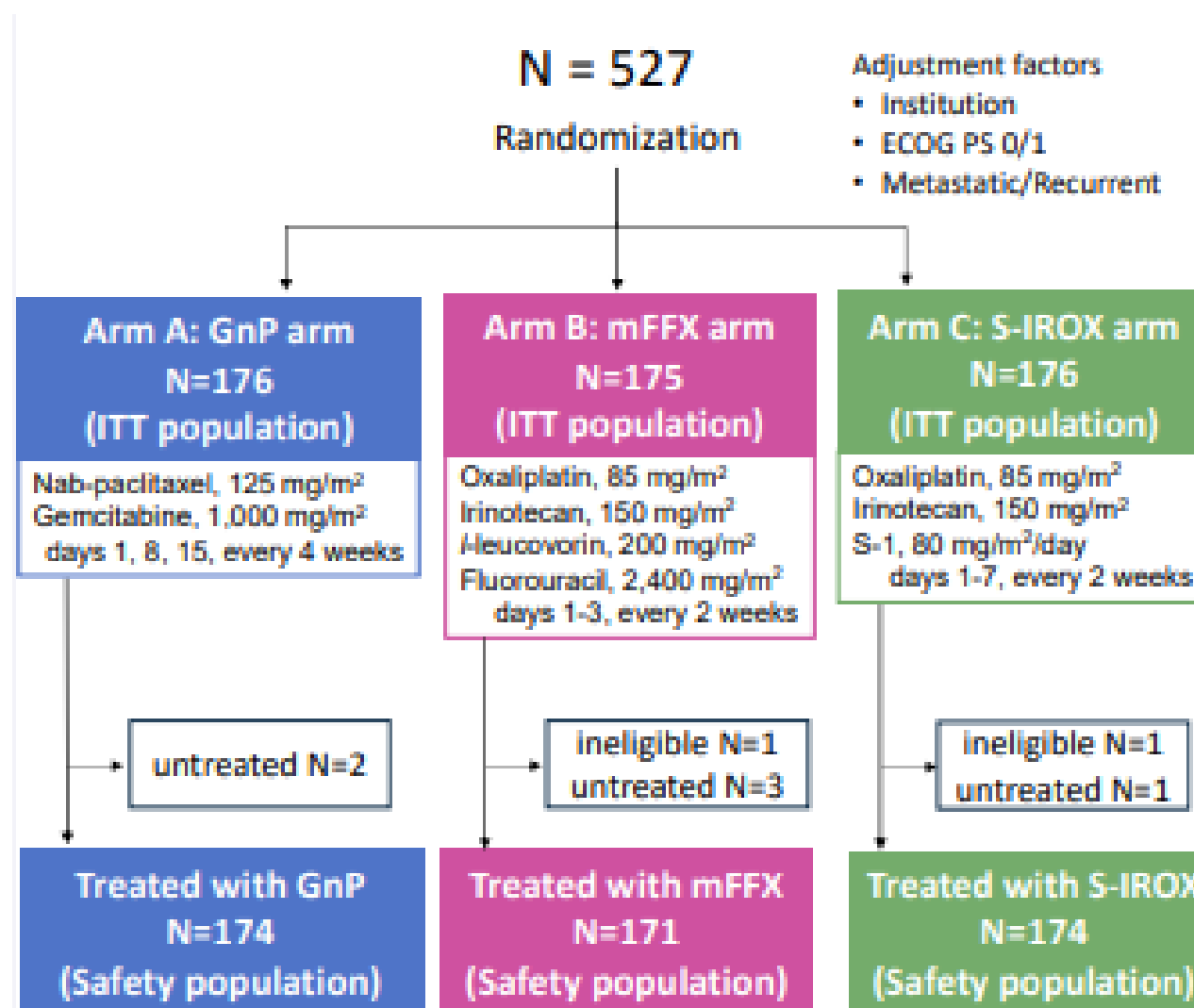
WHO performance score van 2, of patiënten ouder dan 75 jaar, een combinatie van nab-paclitaxel en gemcitabine als eerste keus behandeling.

Overweeg behandeling met nanoliposomaal irinotecan en 5FU of oxaliplatin en 5FU bij patiënten met progressie onder gemcitabine gebaseerde therapie en een behandelwens.

GnP vs. mFOLFIRINOX or S-IROX in metastatic pancreatic cancer: 1-year follow-up updated data from the GENERATE (JCOG1611).

Satoshi Kobayashi¹, Akihiro Ohba², Masato Ozaka³, Junki Mizusawa⁴, Takuji Okusaka⁵, Taro Yamashita⁵, Masafumi Ikeda⁶, Ichiro Yasuda⁷, Kazuya Sugimori⁸, Naoki Sasahira⁹, Kenji Ikezawa⁹, Ikuya Miki¹⁰, Naohiro Okano¹¹, Nobumasa Mizuno¹², Masayuki Furukawa¹³, Hirofumi Shirakawa¹⁴, Yusuke Sano⁴, Hiroshi Katayama⁴, Junji Furuse^{1,11}, Makoto Ueno¹. Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Group of Japan Clinical Oncology Group (JCOG), Japan
Correspondence to: S. Kobayashi; E-mail: kobayashi@kccch.jp

6184



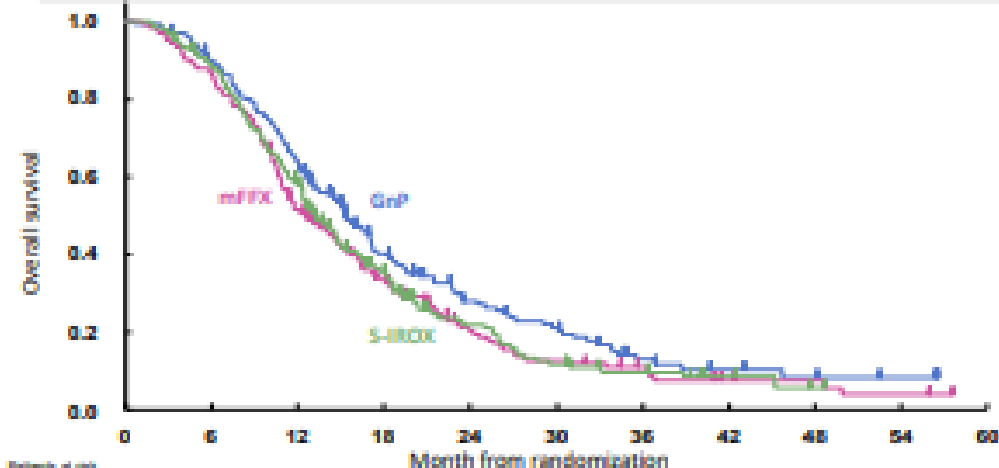
GnP vs. mFOLFIRINOX or S-IROX in metastatic pancreatic cancer: 1-year follow-up updated data from the GENERATE (JCOG1611).

Satoshi Kobayashi¹, Akihiro Ohba², Masato Ozaka³, Junki Mizusawa⁴, Takuji Okusaka², Taro Yamashita⁵, Masafumi Ikeda⁶, Ichiro Yasuda⁷, Kazuya Sugimori⁸, Naoki Sasahira⁹, Kenji Ikezawa⁹, Ikuya Miki¹⁰, Naohiro Okano¹¹, Nobumasa Mizuno¹², Masayuki Furukawa¹³, Hirofumi Shirakawa¹⁴, Yusuke Sano⁴, Hiroshi Katayama⁴, Junji Furuse^{1,11}, Makoto Ueno¹. Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Group of Japan Clinical Oncology Group (JCOG), Japan
Correspondence to: S. Kobayashi.; E-mail: kobayashi@kccch.jp

6184

Overall survival (ITT population)

	GnP	mFFX	S-IROX	
Interim analysis	Median OS	17.1 m	14.0 m	13.6 m
	(95% CI)	(14.5–19.2)	(11.3–16.2)	(12.0–16.4)
	HR (95% CI)	-	1.31 (0.97–1.77)	1.35 (1.00–1.82)
↓				
Final analysis	Median OS	15.3 m	12.5 m	13.2 m
	(95% CI)	(13.0–17.1)	(10.8–14.9)	(12.3–14.8)
	HR (95% CI)	-	1.27 (1.01–1.61)	1.23 (0.98–1.56)



Patients at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
GnP	176	167	155	147	134	126	111	9	4	3	0
mFFX	176	163	148	138	124	115	10	8	4	3	0
S-IROX	176	163	148	132	126	114	9	8	7	0	0



First-line and second-line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma in routine clinical practice across Europe: a retrospective, observational chart review study

Julien Taieb ,^{1,2} Gerald W Prager ,³ Davide Melisi,⁴ C Benedikt Westphalen,⁵ Nathalie D'Esquermes,⁶ Anabel Ferreras,⁶ Alfredo Carrato,⁷ Teresa Macarulla^{8,9}

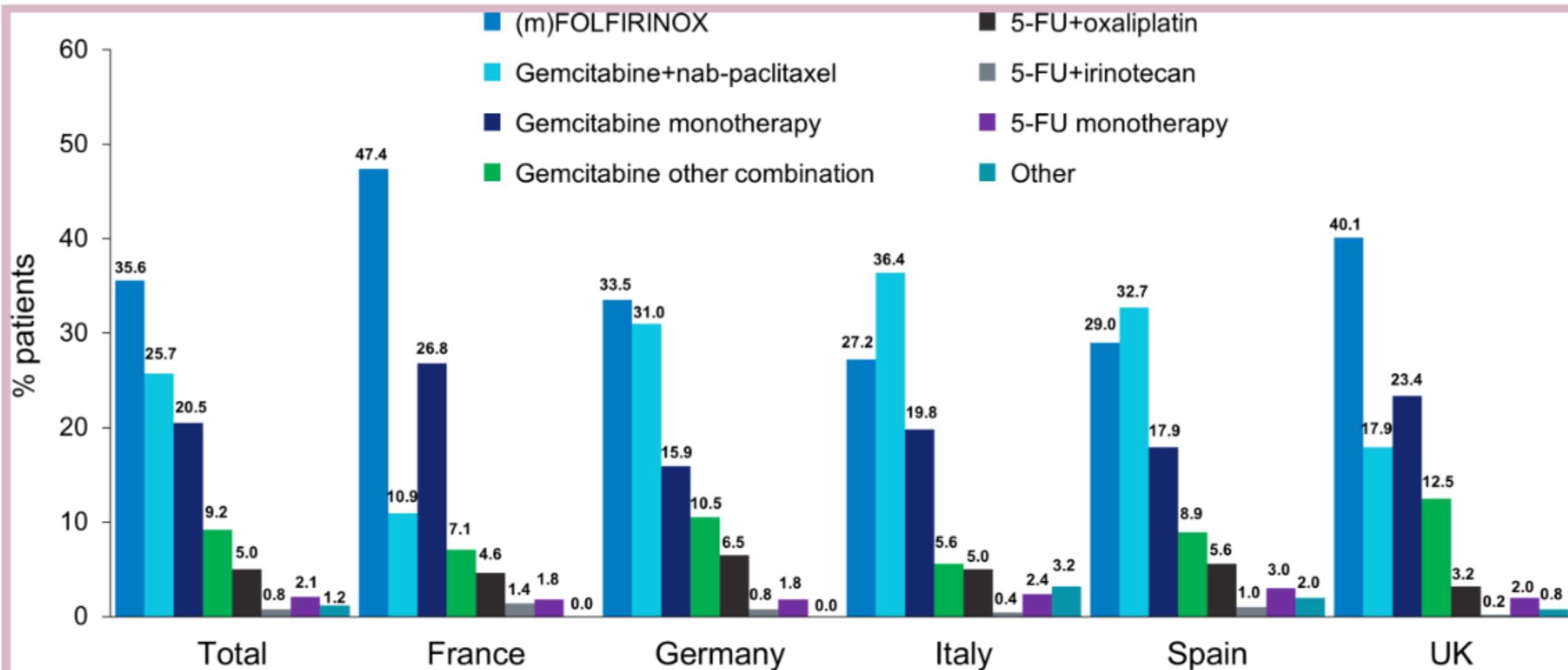


Figure 1 Geographical distribution of first-line treatment regimen choices

5-FU, 5-fluorouracil; FOLFIRINOX, folinic acid, fluorouracil, irinotecan and oxaliplatin; m, modified.

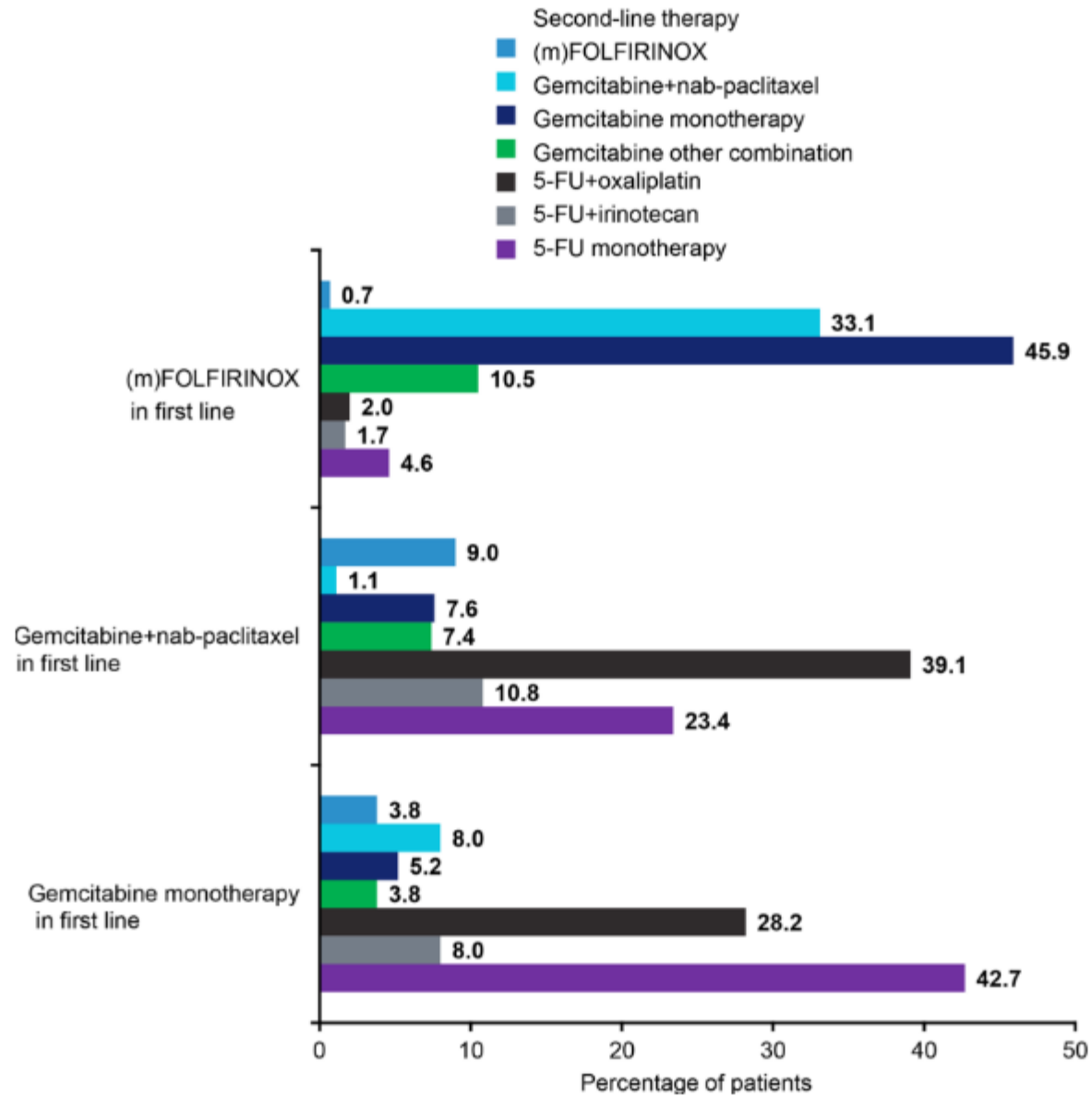
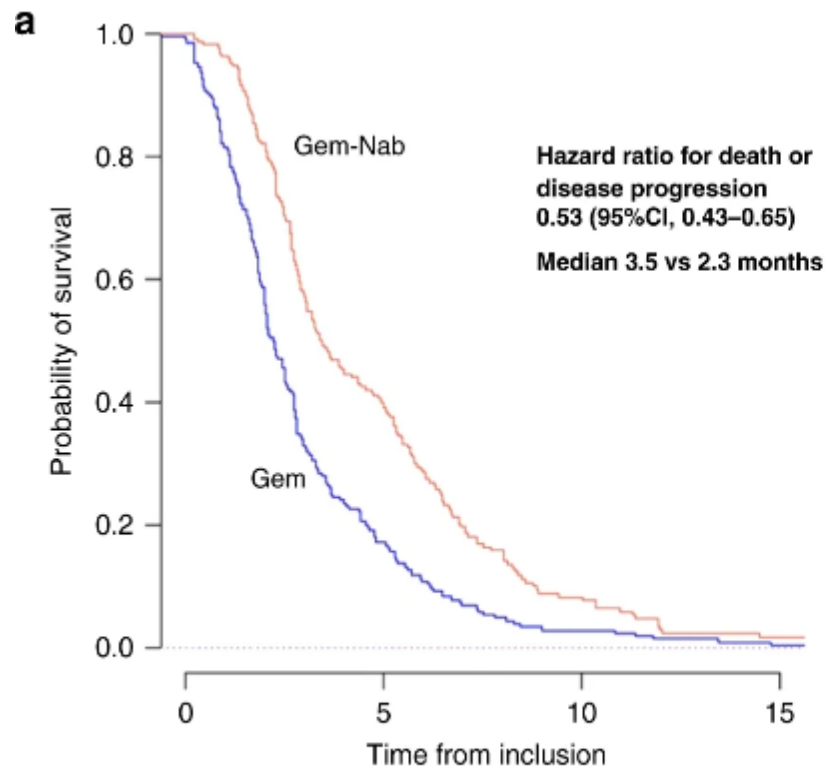


Figure 2 Second-line treatment choices according to first-line treatment
 5-FU, 5-fluorouracil; FOLFIRINOX, folinic acid, fluorouracil, irinotecan and oxaliplatin; m, modified.

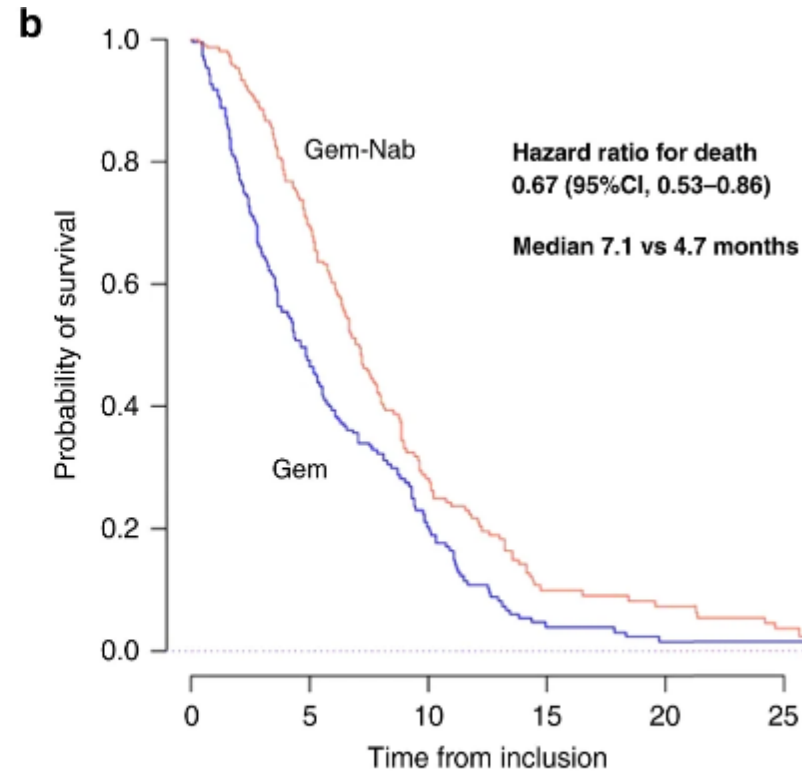
Real world studies: Gem/NabP in the second line following FOLFIRINOX failure

First author	Year	Publication type	# Patients	Median OS from start of 1L FFX (months)	Median PFS from start of 1L FFX (months)
Portal	2015	Prospective Cohort	57	18	-
Zhang	2015	Retrospective	28	-	-
Nguyen	2017	Retrospective	30	13.7	7.2
Mita	2019	Phase II	30	14.2	9.3
Tsang]	2019	Retrospective	78	18.2	-
Chae	2020	Retrospective	102	20.9	13.9
Kieler	2020	Retrospective	-	15.6	-

Real world studies: Retrospectief. Gem/NabP in the second line following FOLFIRINOX failure

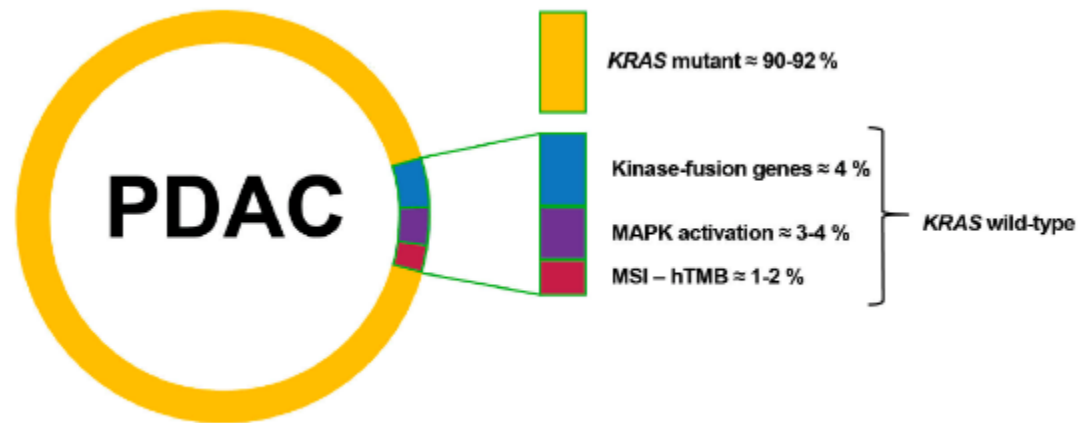


No. at risk	0	5	10	15
Gem-Nab	205	35	6	1



No. at risk	0	5	10	15	20	25
Gem-Nab	207	89	30	5	2	1

Zaibet; BJC 2022



Adapted from Luchini C et al. 2020³

- 90% Kras mutatie; beperkt aantal targets geïdentificeerd (eg, G12C)
- Bij de 10% Kras WT patiënten meer mogelijkheden:
 - Fusie genen (NRG, FGFR)
 - MAPK activatie (BRAF mutatie)
 - MSI-hTMB¹
- +/-25% patiënten actionable mutaties, inclusief including homologe recombinatie deficiency³

Veel nieuwe therapeutische targets worden momenteel onderzocht, uiteindelijk resulterend in “precision medicine”¹

- 1. Chakrabarti S, Kamgar M, Mahipal A. *Cancers (Basel)*. 2022;14(11):2588; 2. Luchini C, Paolino G, Mattiolo P, et al. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2020; 39: 1-10; 3. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, et al. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):508-518. 4. Strickler JH, Satake H, Hollebecque A, et al. *JCO.* 2022;40(36_suppl):360490-360490.

Efficacy of immune checkpoint inhibitors in microsatellite unstable/mismatch repair-deficient advanced pancreatic adenocarcinoma: an AGEO European Cohort

Julien Taïeb (MD-PhD)^{a,b,*,l}, Lina Sayah (MD)^{a,l},
Kathrin Heinrich (MD)^{c,d}, Volker Kunzmann (MD)^e,
Alice Boileve (MD)^{f,g}, Geert Cirkel (MD)^{h,i}, Sara Lonardi (MD)^j,
Benoist Chibaudel^k, Anthony Turpin (MD)^l, Tamar Beller (MD)^m,
Vincent Hautefeuille (MD)ⁿ, Caterina Vivaldi (MD)^o,
Thibault Mazard (MD-PhD)^p, Lucile Bauguion (MD)^q,
Monica Niger (MD)^r, Gerald W. Prager (MD)^s, Clelia Coutzac^{t,u},
C. Benedikt Westphalen (MD)^{c,d}, Edouard Auclin (MD)^v,
Lorenzo Pilla (MD)^{a,l}

Characteristics (n or %)	N = 31
Gender (M / F)	17/ 14
Median age (IQ range)	62.1 (37–82)
ECOG PS (0 /1 /2/NA)	17 / 9 / 4/1
Metastatic sites n (%)	
Liver	16 (51.6%)
Nodes	16 (51.6%)
Peritoneal	11 (35.5%)
Lung	9 (29.0%)
Other	6 (19.3%)
Number of metastatic sites (%)	
≤1	13 (41.9%)
>1	18 (58.1%)
Number of prior regimens	
0	5
1	12
>1	14
Techniques for MSI/dMMR diagnosis	
Immunohistochemistry/PCR/Both	27/24/20

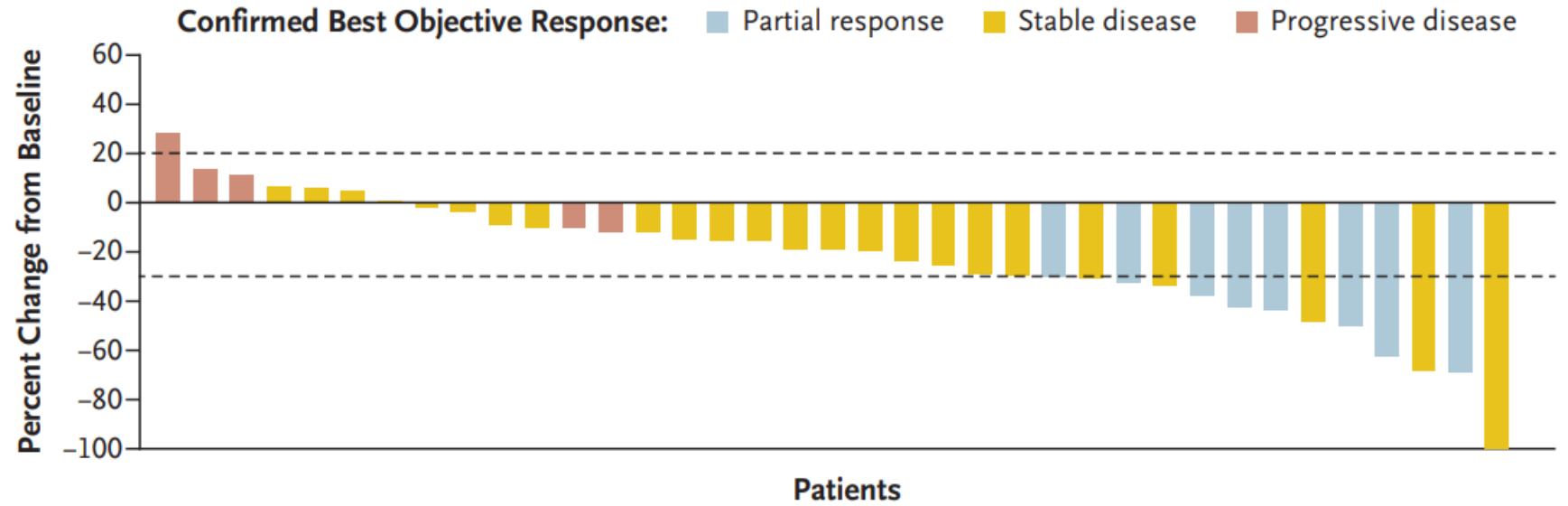
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

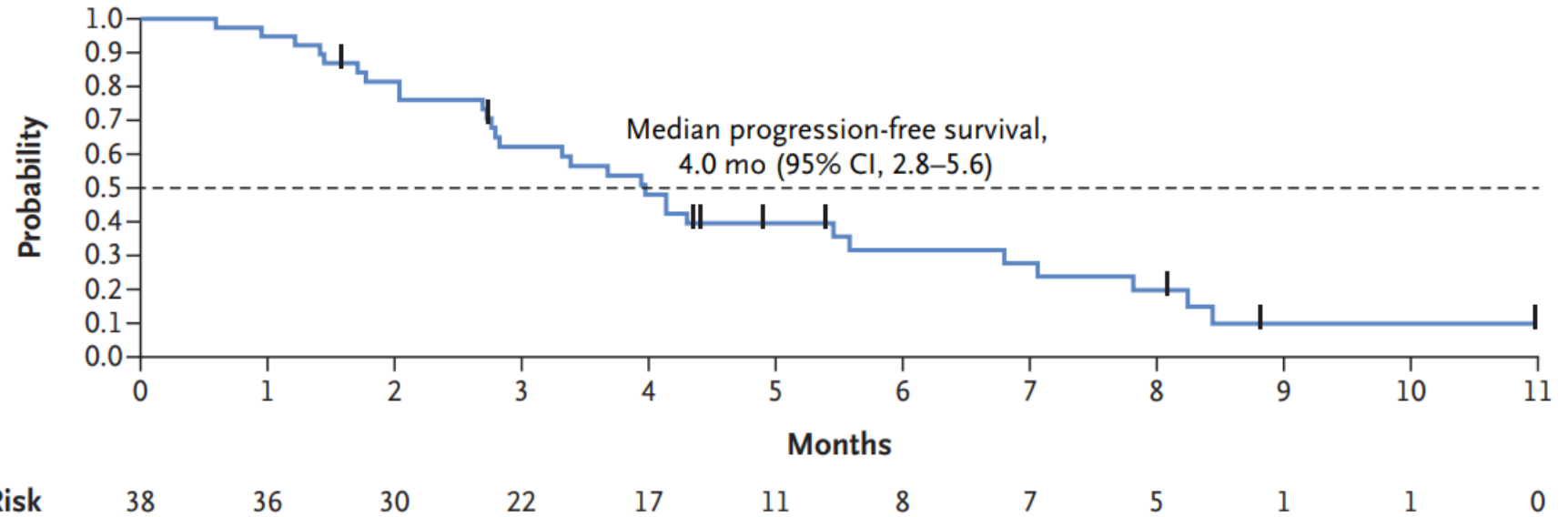
Sotorasib in *KRAS* p.G12C–Mutated Advanced Pancreatic Cancer

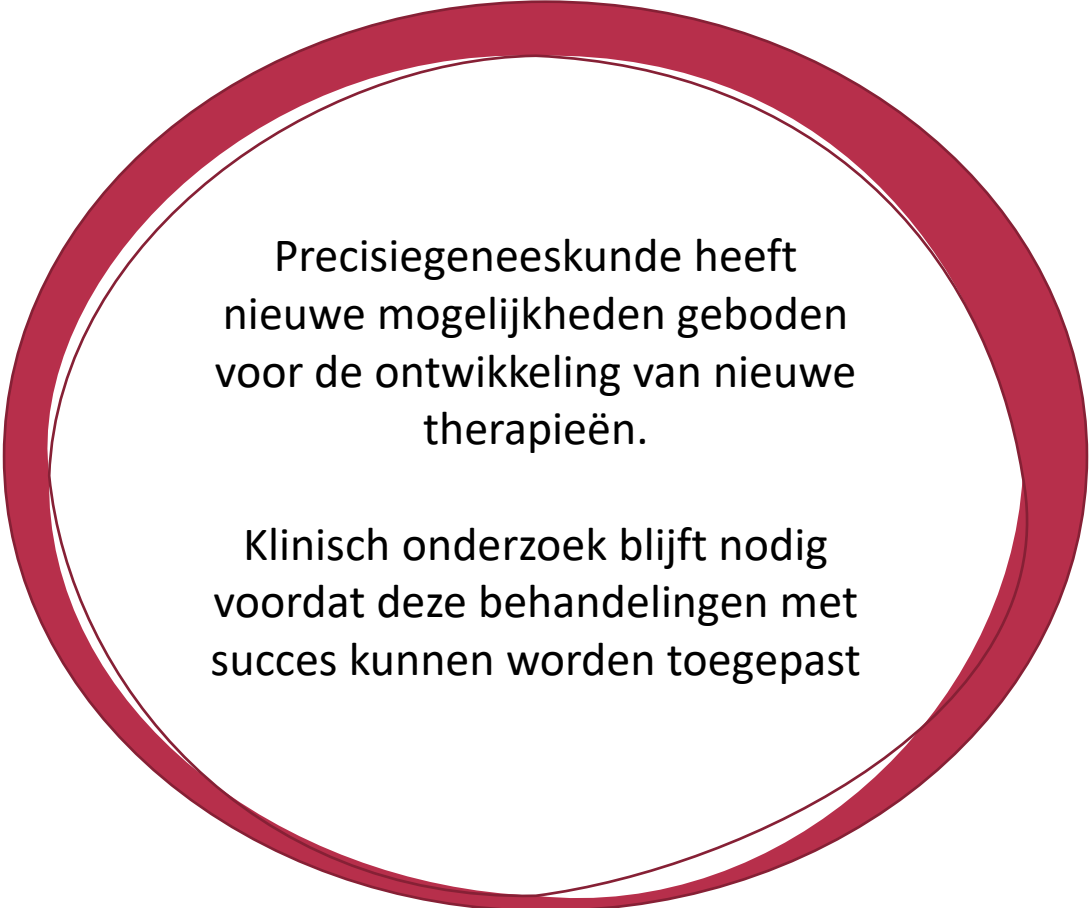
J.H. Strickler, H. Satake, T.J. George, R. Yaeger, A. Hollebecque,
I. Garrido-Laguna, M. Schuler, T.F. Burns, A.L. Coveler, G.S. Falchook,
M. Vincent, Y. Sunakawa, L. Dahan, D. Bajor, S.-Y. Rha, C. Lemech, D. Juric,
M. Rehn, G. Ngarmchamnanrith, P. Jafarinasabian, Q. Tran, and D.S. Hong

B Best Change in Tumor Burden



C Progression-free Survival





Precisiegeneeskunde heeft
nieuwe mogelijkheden geboden
voor de ontwikkeling van nieuwe
therapieën.

Klinisch onderzoek blijft nodig
voordat deze behandelingen met
succes kunnen worden toegepast



Chemotherapie blijft de standaard behandeling
maar er zijn wel manieren om het gebruik te
optimaliseren

Stellingen

Alle pancreascarcinoom patiënten die voor een behandeling in aanmerking komen moeten moleculair onderzoek krijgen? Ja/Nee

Rol immuuntherapie pancreaskanker?

Rol immuuntherapie pancreaskanker?

Effectiviteit immuuntherapie in pancreaskanker beperkt

- Immuunsuppressieve microenvironment
- Niet-immunogene tumor met lage neo-antigeen load

Rol immuuntherapie pancreaskanker

- MSI high of dMMR: 1% (Lynch)
- Huidige evidence voor gebruik PD-1 and PDL-1 inhibitie is teleurstellend
- Combinatie chemotherapie/ RT / lokaal ablatieve therapie/ targeted therapie en checkpoint remmers?

Chemotherapie

- Vrijkomen van tumor antigenen uit kanker cellen
- Reactivatie van anti-kanker immuun respons
→ remming tumorgroei

- Toevoeging immunotherapie aan chemotherapie
 - versterkt/ synergistisch antitumor effecten van therapie afzonderlijk
- Chemotherapie “herstelt” de immuuncel gemedieerde antitumor respons
 - toevoeging checkpoint inhibitie?

(Stereotactische) Radiotherapie

- Niet alleen lokaal → werkt als een *in-situ* vaccine
- Tumor antigeen presentatie
- Anti-tumor cytotoxische T cell respons
- Wel intact host's immuun respons noodzakelijk
→ Toevoeging checkpoint inhibitie?

PREOPANC 5 studie



Neoadjuvant Triple Treatment with FOLFIRINOX, SBRT and Pembrolizumab in patients with borderline resectable pancreatic cancer

Studie team:

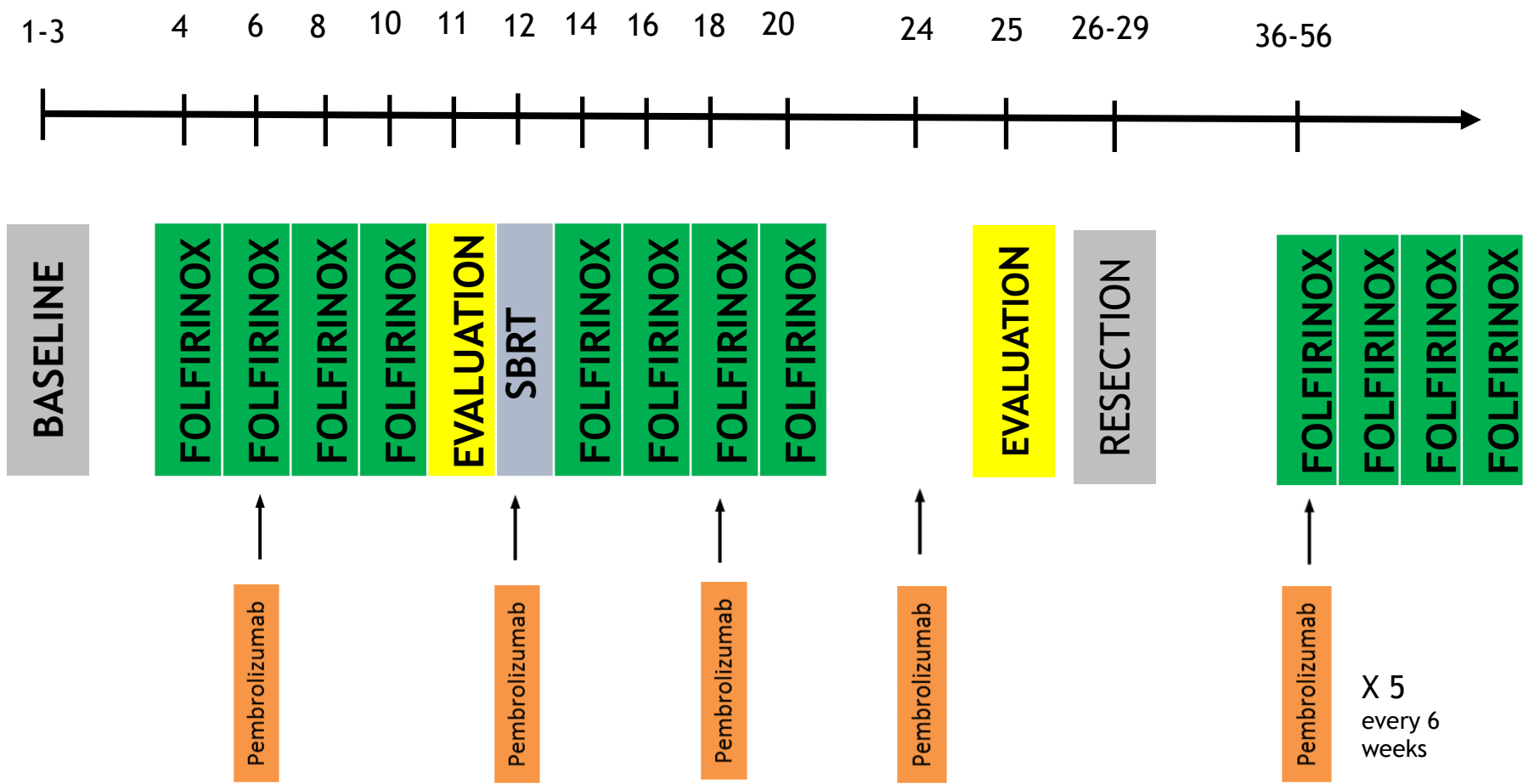
Marc Besselink, Geertjan van Tienhoven, Anna Bruynzeel, Bas Groot Koerkamp, Casper van Eijck, Marjolein Homs, Geert Cirkel, Judith de Vos en Hanneke Wilmink

Hypothese

- Gecombineerde neoadjuvante therapie uitkomst BRPC verbetert
 - FOLFIRINOX, maar ook SBRT, maakt tumor gevoelig voor CI
- Logische vervolgstap:
“neoadjuvant triple treatment” winst in overleving?

Studie design

- Fase I/II
- Multicenter, singel arm studie
- BRCP (DPCG criteria) en WHO 0-1



Objectives

Primary objective: progressie vrije overleving

Secondary objectives

- Overall survival.
- Resectie rate.
- Toxiciteit
- Quality of life (QoL)
- Response rate.
- Serum CA 19-9/ CEA en pathologische respons

Statistiek

- Totaal 66 patiënten
- Safety analyse na 10 patiënten (na chirurgie):
 - Haalbaarheid gedefinieerd > 65% ptn behandeling afgemaakt

Samenvattend

- Veel te doen over organisatie van zorg
- Kleine stappen voorwaarts
- Nieuwe trial designs
 - Kleinere/efficiëntere RCTs (moleculaire diagnostiek?)
 - Gebruik van biomarkers
- Real world data blijven essentieel en relevant: uitkomsten van de meeste patiënten met alveesklieerkanker die uiteindelijk niet aan de inclusie criteria van de studies voldoen