

Dottoressa

Teresa Fabozzi MD

Oncologia

Ospedale San Raffaele - Milano

Partecipante Sostenitore fondazione

***Terapie a bersaglio molecolare e personalizzazione
del trattamento del tumore del polmone e della
mammella***

LA CITTA' DELLE VERBENE FONDAZIONE ONLUS





***In Italia si diagnosticano circa
360.000
nuovi casi
di tumore all'anno***

Numero di nuovi tumori stimati per anno in Italia

Sede	Uomini	Donne
Vie aerodigestive superiori	7.200	2.300
Esofago	1.400	600
Stomaco	7.900	5.300
Colon-retto	31.400	23.200
Colon	21.900	17.000
Retto	9.500	6.200
Fegato	8.900	4.300
Colecisti e vie biliari	2.100	2.400
Pancreas	5.800	6.400
Polmone	27.000	11.200
Osso	400	200
Cute (melanomi)	5.300	5.100
Cute (non melanomi)	38.500	32.900
Mesotelioma	1.300	400
S. di Kaposi	500	200
Tessuti molli	1.100	700
Mammella	1.100	46.900
Utero cervice		2.000
Utero corpo		8.200
Ovaio		4.800
Prostata	35.800	
Testicolo	2.200	
Rene, vie urinarie*	8.400	4.300
Parenchima	7.000	3.600
Pelvi e vie urinarie	1.400	700
Vescica**	22.100	5.100
Sistema nervoso centrale	3.200	2.500
Tiroide	4.100	12.200
Linfoma di Hodgkin	1.300	1.000
Linfoma non-Hodgkin	6.900	5.900
Mieloma	2.700	2.500
Leucemie	4.400	3.500
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	199.500	166.500

***Quali tumori più frequenti ?
Nel totale di uomini e donne:***



1°	Colon retto	50.000
2°	Mammella	46.000
3°	Polmone	38.000

ATTUALMENTE:

Riduzione della mortalità specifica influenzata da due strumenti:

- A. Prevenzione secondaria: screening (mammella, colon retto, cervice uterina)**
- B. Terapie e nuove tecniche diagnostiche: hanno migliorato la prognosi di molti tipi di malattia tumorale**



Chemioterapia



Bersaglio specifico



Distruzione cellulare

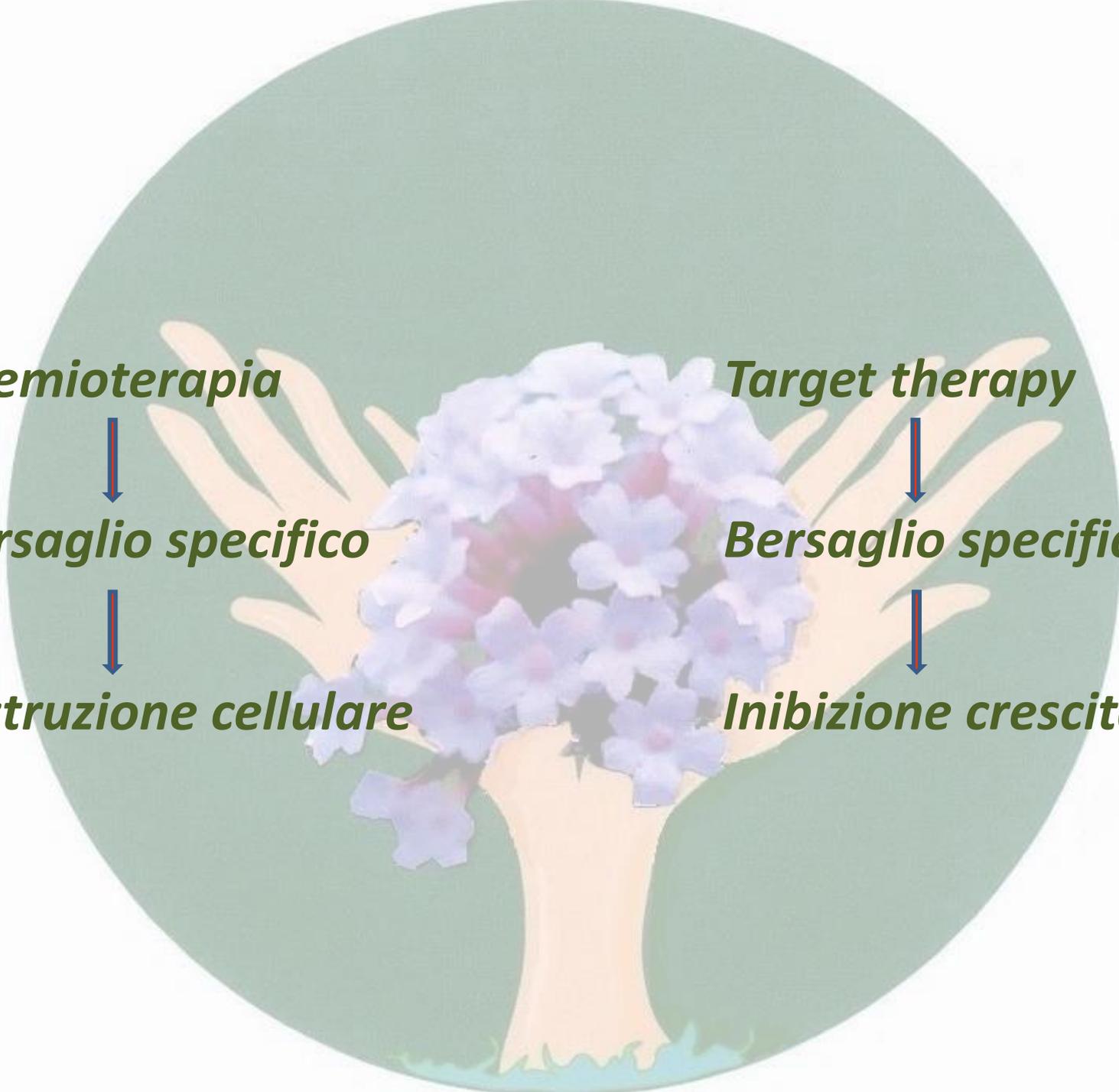
Target therapy



Bersaglio specifico



Inibizione crescita





Chemioterapia: è nata per caso osservando la tossicità di sostanze chimiche e spesso ha seguito il percorso a partire dall'effetto di un farmaco sulla cellula...

Target therapy: La filosofia delle “targeted therapies” è esattamente l'opposto: dal meccanismo di crescita della cellula tumorale si è costruito il farmaco atto ad inibire quello specifico meccanismo...

An illustration of two hands holding a bouquet of purple flowers, set against a circular teal background. The hands are positioned as if presenting the bouquet. The flowers are a mix of light and dark purple.

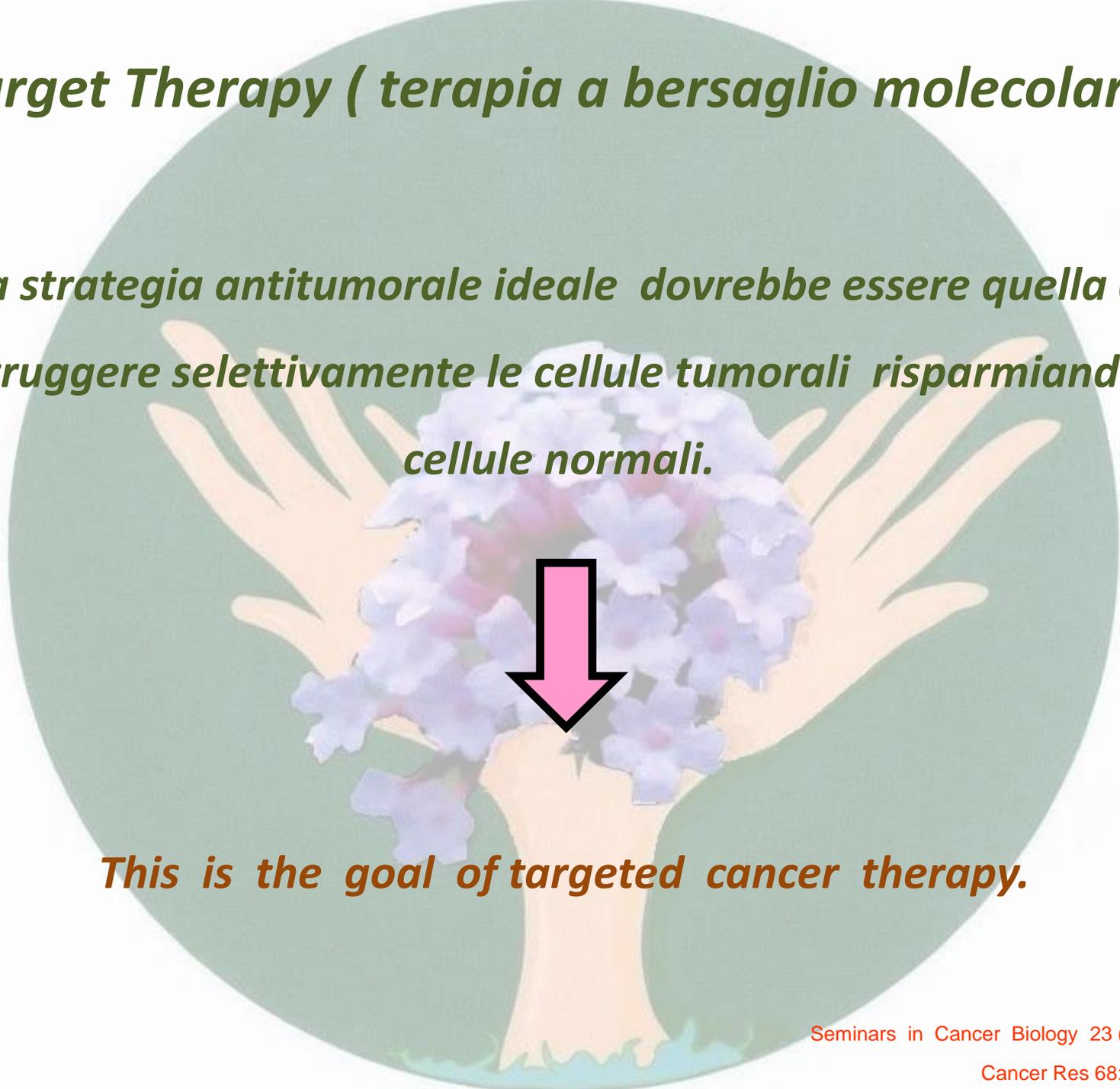
Tutti gli sforzi della ricerca clinica oncologica degli ultimi anni sono indirizzati alla scoperta di cure personalizzate e quindi di cure che colpiscono in modo selettivo la cellula portatrice delle anomalie molecolari.

Il filone della ricerca oncologica che persegue queste finalità è quello delle cure a bersaglio molecolare

Target Therapy (terapia a bersaglio molecolare)

La strategia antitumorale ideale dovrebbe essere quella di distruggere selettivamente le cellule tumorali risparmiando le cellule normali.

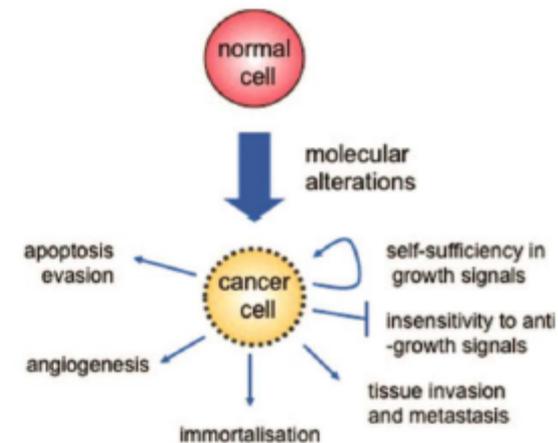
This is the goal of targeted cancer therapy.



Terapie mirate

•Terapie dirette contro bersagli molecolari che sono tumore-specifici, non espressi nel tessuto normale.

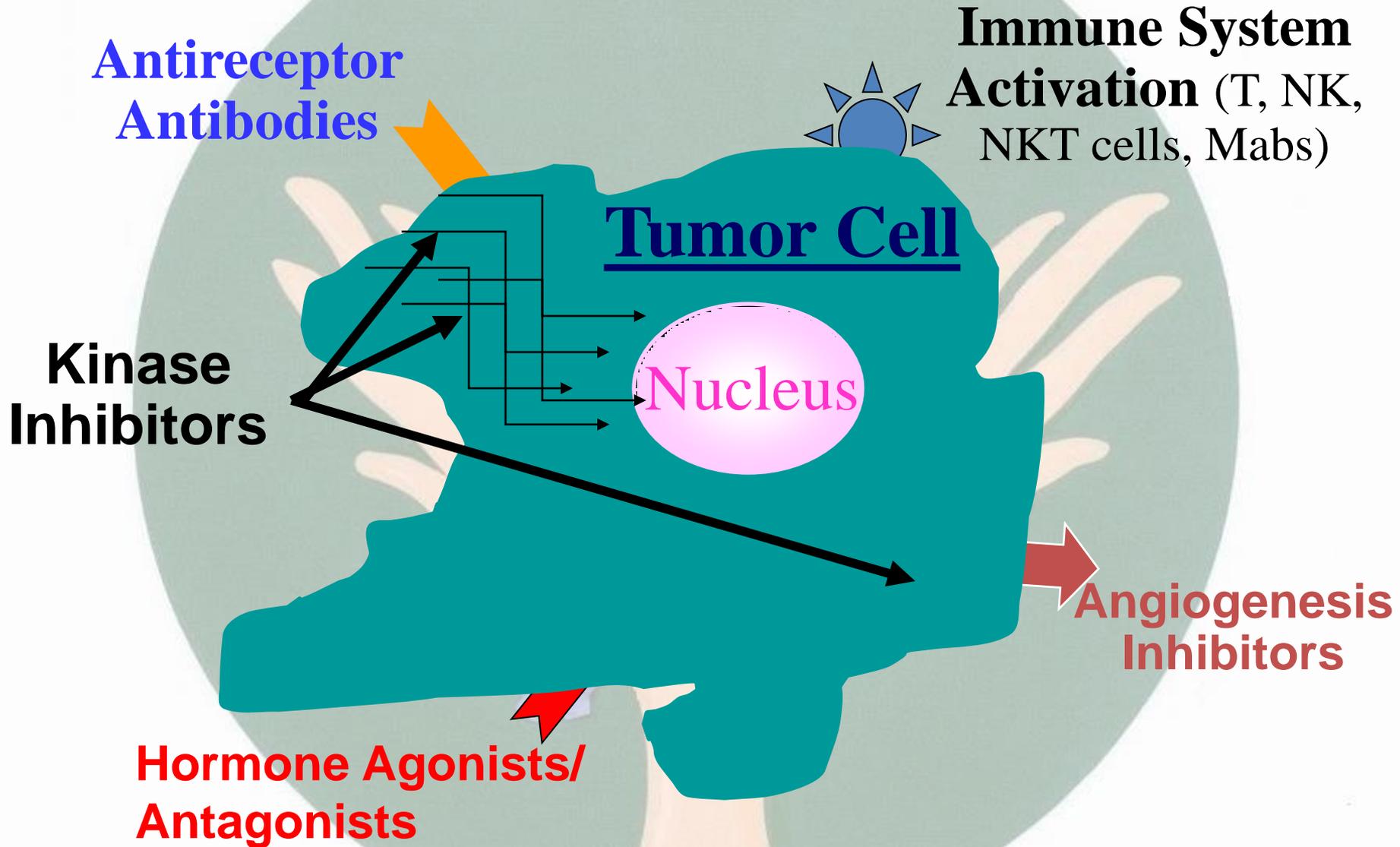
•Il bersaglio è un'alterazione molecolare con un ruolo vitale nel meccanismo cellulare della cancerogenesi.



Hallmarks of Malignancy

Pakkiri P. *Pathology* 41:89, 2009

Terapie a bersaglio molecolare



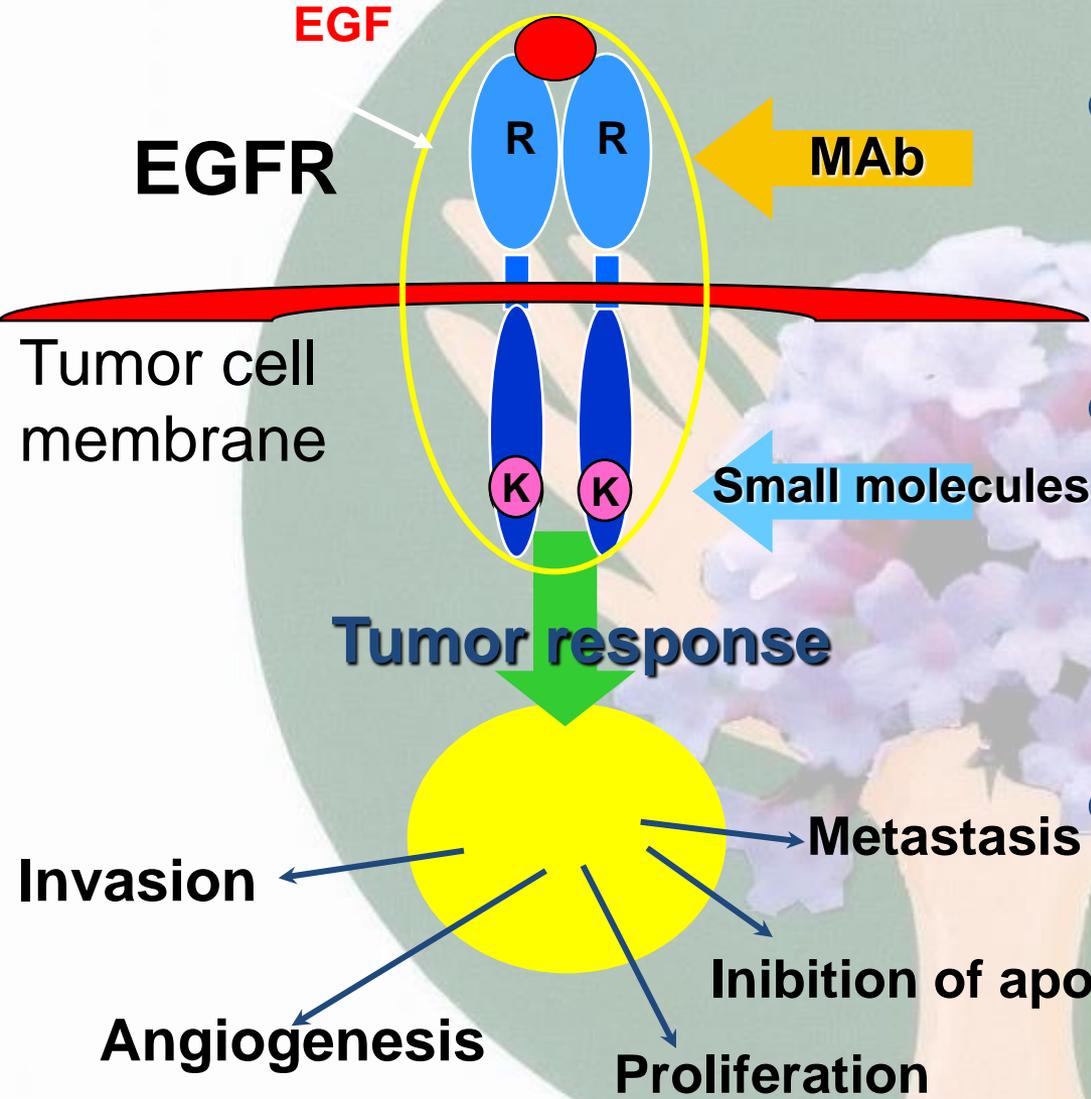
Terapie a bersaglio molecolare

- ***BLOCCARE IL SINGOLO TARGET***

- ***BLOCCARE IL CIRCUITO***



STRATEGIE ANTI-RECETTORE EGF



The concept

⇒ targeted therapy for a broad range of common solid tumors

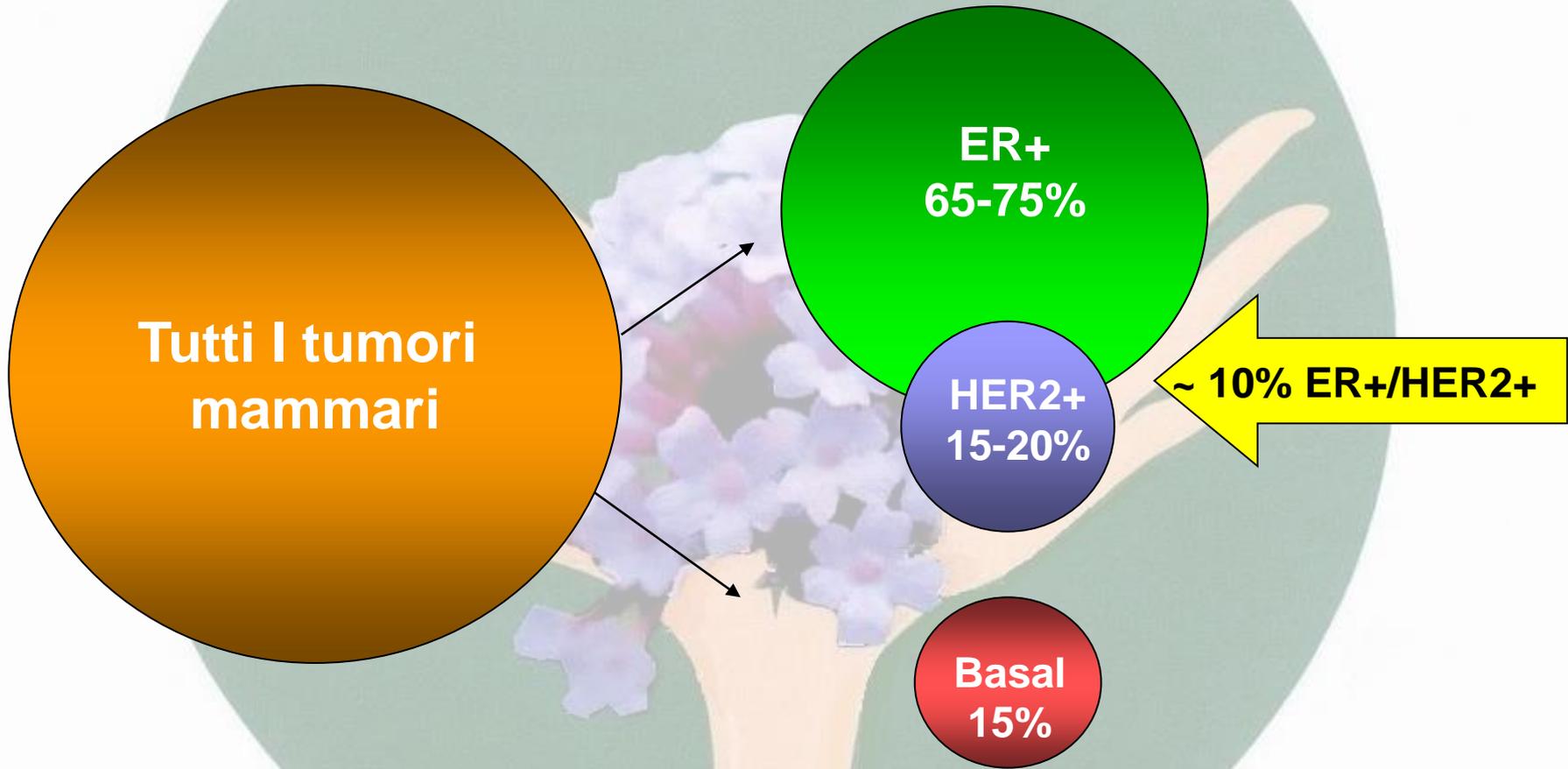
Clinical trials

⇒ proof of concept
→ well tolerated therapy
→ tumor responses in several tumor types

The promise

⇒ improved outcomes in the treatment of common solid tumors

I tumori della mammella



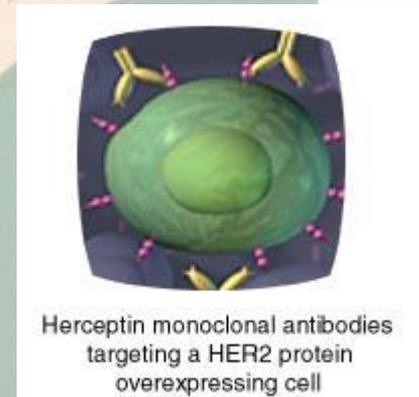
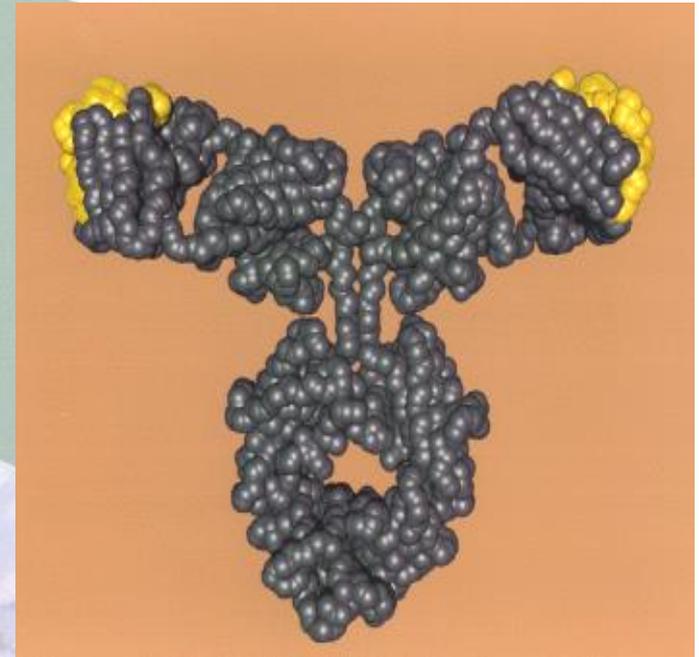
Principali farmaci a bersaglio molecolare nel carcinoma della mammella HER-2 + :

- ***TRASTUZUMAB***
- ***PERTUZUMAB***
- ***TDM-1***

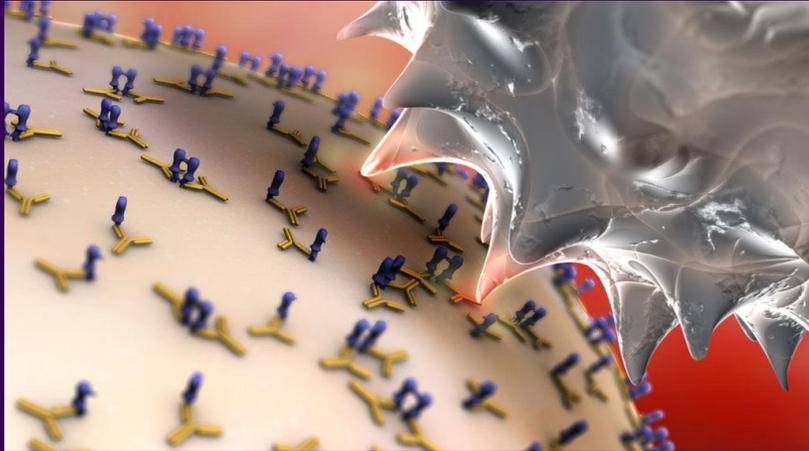


TRASTUZUMAB *nel carcinoma mammario* *(Herceptin)*

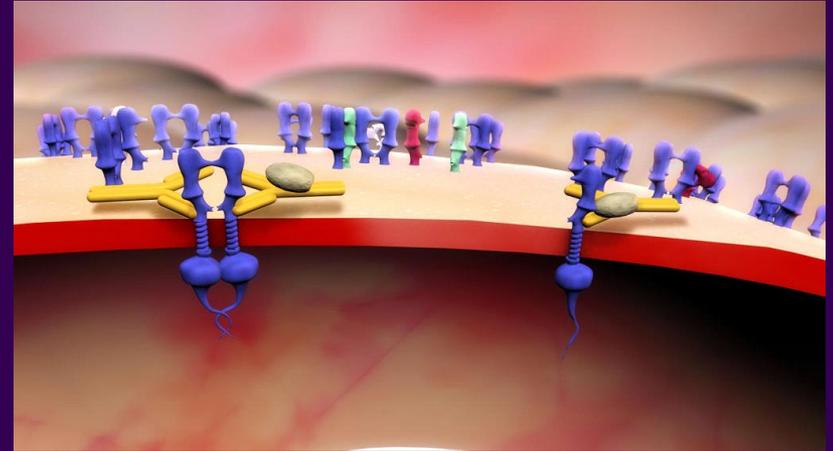
- **Anticorpo monoclonale “umanizzato”**
(95% umano, 5 % murino)
- **Diretto contro HER2/neu**
- **Alta affinità e specificità**
- **Approvato dalla FDA nel 1998**
- **Entra nella pratica clinica in Italia nel 2004**



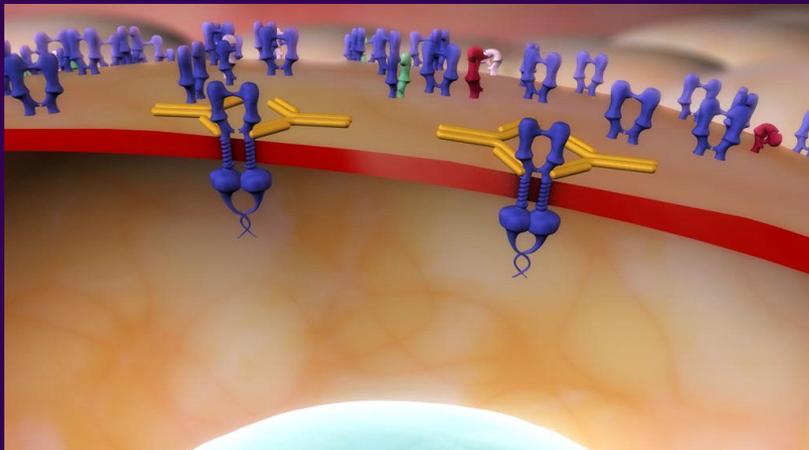
Trastuzumab: 1 target 4 mechanisms of action



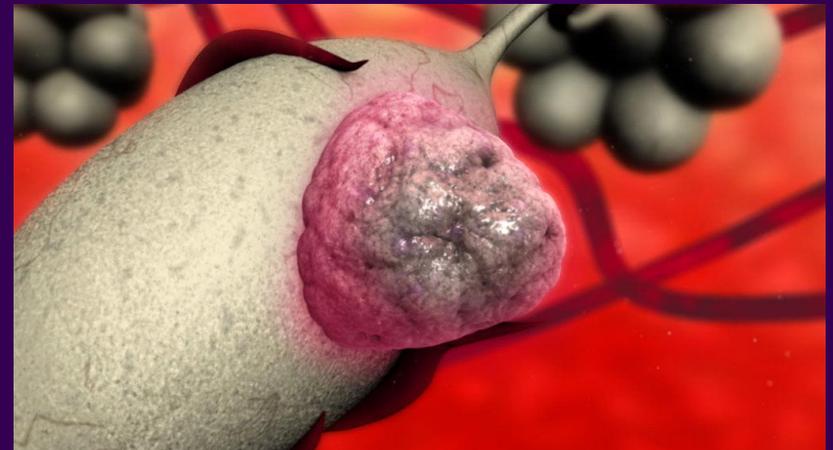
Activation of ADCC



Prevention of formation of p95^{HER2}



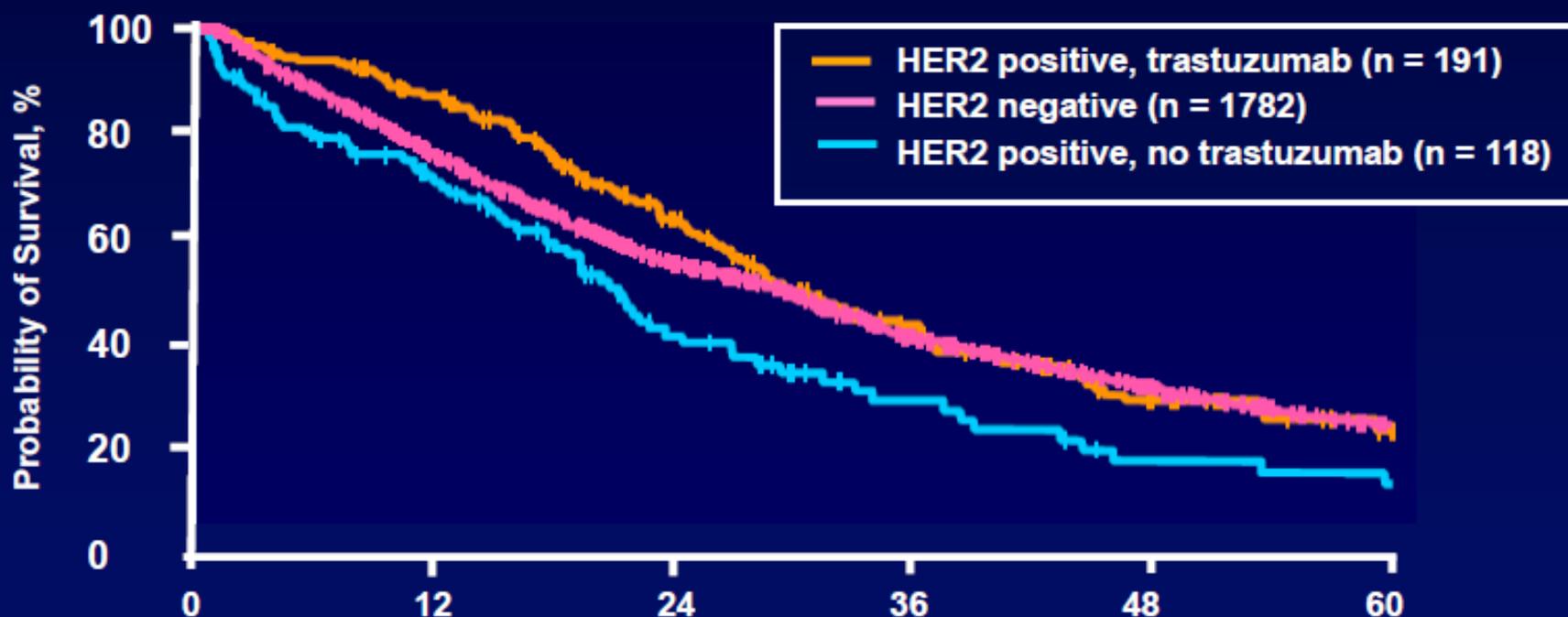
Inhibition of cell proliferation



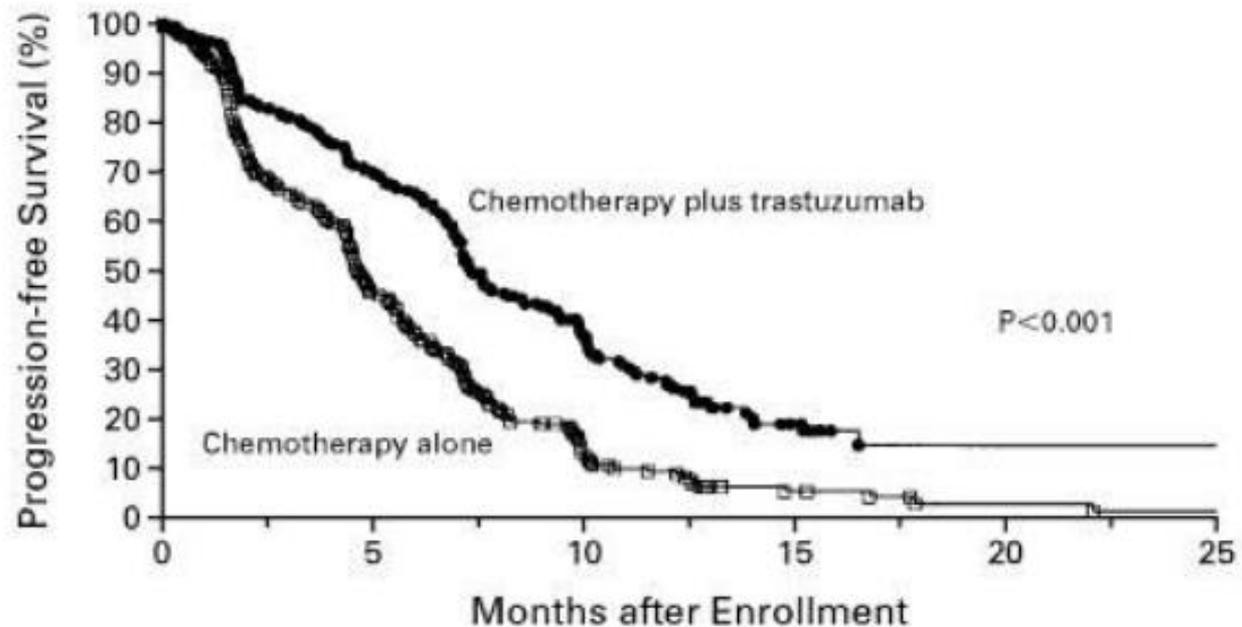
Inhibition of angiogenesis

Trastuzumab Has Changed the Natural History of HER2+ Breast Cancer

- Patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) now have comparable outcomes with HER2-negative MBC



Trastuzumab: Anti-HER2 Antibody



No. AT RISK

Chemotherapy plus trastuzumab	235	152	63	15
Chemotherapy alone	234	103	25	6

**High efficacy in patients with HER2-overexpressing breast cancer but...
Treatment resistance occurs in most patients with HER2+++ metastatic breast cancer
How to avoid or to delay resistance?**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

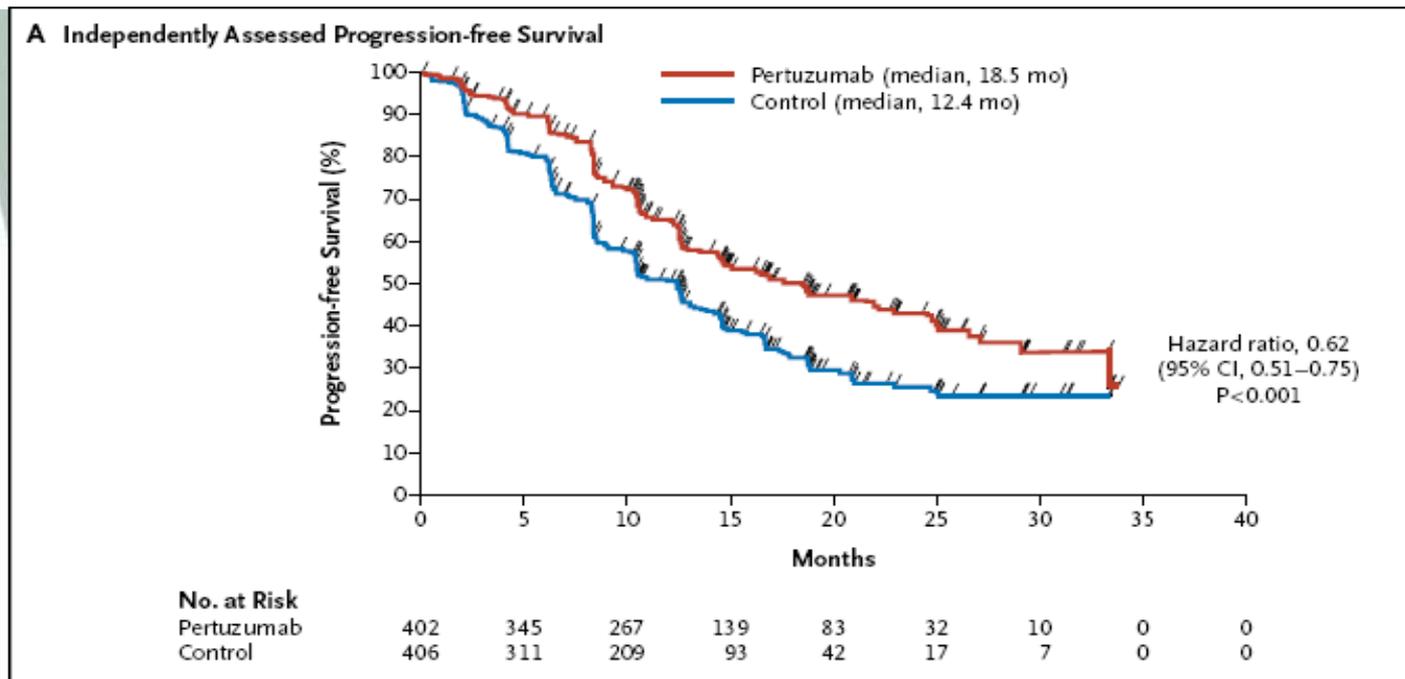
ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 12, 2012

VOL. 366 NO. 2

Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer

José Baselga, M.D., Ph.D., Javier Cortés, M.D., Sung-Bae Kim, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Roberto Hegg, M.D., Young-Hyuck Im, M.D., Laslo Roman, M.D., José Luiz Pedrini, M.D., Tadeusz Pienkowski, M.D., Adam Knott, Ph.D., Emma Clark, M.Sc., Mark C. Benyunes, M.D., Graham Ross, F.F.P.M., and Sandra M. Swain, M.D., for the CLEOPATRA Study Group*



Phase III CLEOPATRA Study: Trastuzumab and Docetaxel ± Pertuzumab in HER2+ MBC

Stratified by geographic region
and previous (neo)adjuvant
chemotherapy

Women with
previously untreated,
HER2-positive locally
recurrent/metastatic
breast cancer
(N = 808)

Trastuzumab 6 mg/kg q3w* +
Docetaxel 75-100 mg/m² q3w[†] +
Pertuzumab 420 mg q3w[‡]
(n = 402)

Trastuzumab 6 mg/kg q3w* +
Docetaxel 75-100 mg/m² q3w[†] +
Placebo q3w
(n = 406)

Treatment until
disease progression
or unacceptable
toxicity

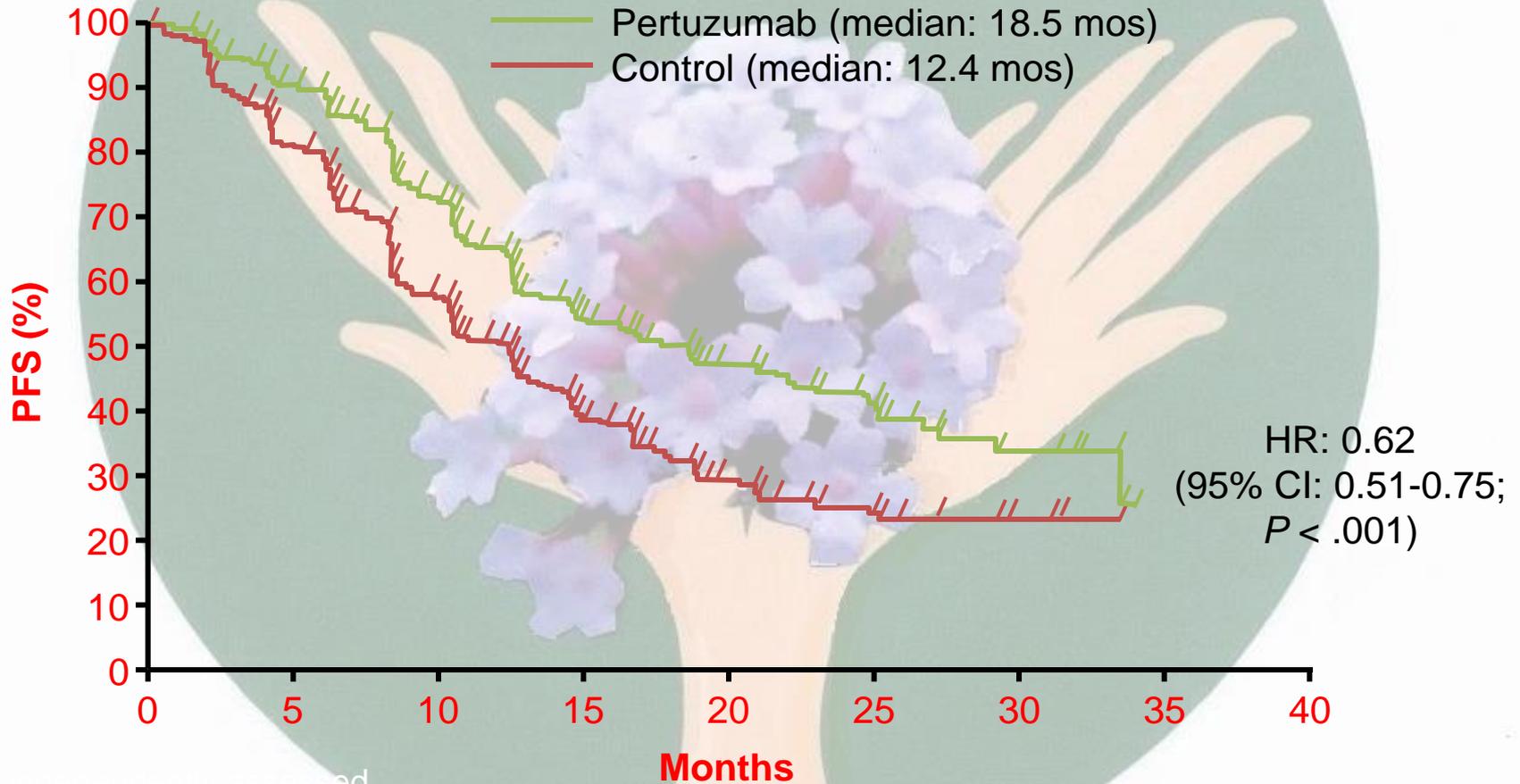
- Primary endpoint: PFS (independently assessed)
- Secondary endpoints: PFS (investigator assessment), ORR, OS, Safety

*Trastuzumab 8-mg/kg loading dose.

[†]Minimum of 6 docetaxel cycles recommended; < 6 cycles permitted for unacceptable toxicity or PD.

[‡]Pertuzumab 840-mg loading dose.

Trastuzumab and Docetaxel ± Pertuzumab in HER2+ MBC (CLEOPATRA): PFS



PFS was not assessed.

T-DM1: Un anticorpo coniugato con un chemioterapico



Espressione del bersaglio: HER2

Anticorpo monoclonale:
trastuzumab



Chemioterapico: DM1

DM1 (maytansine),
stabilizzatore della tubulina

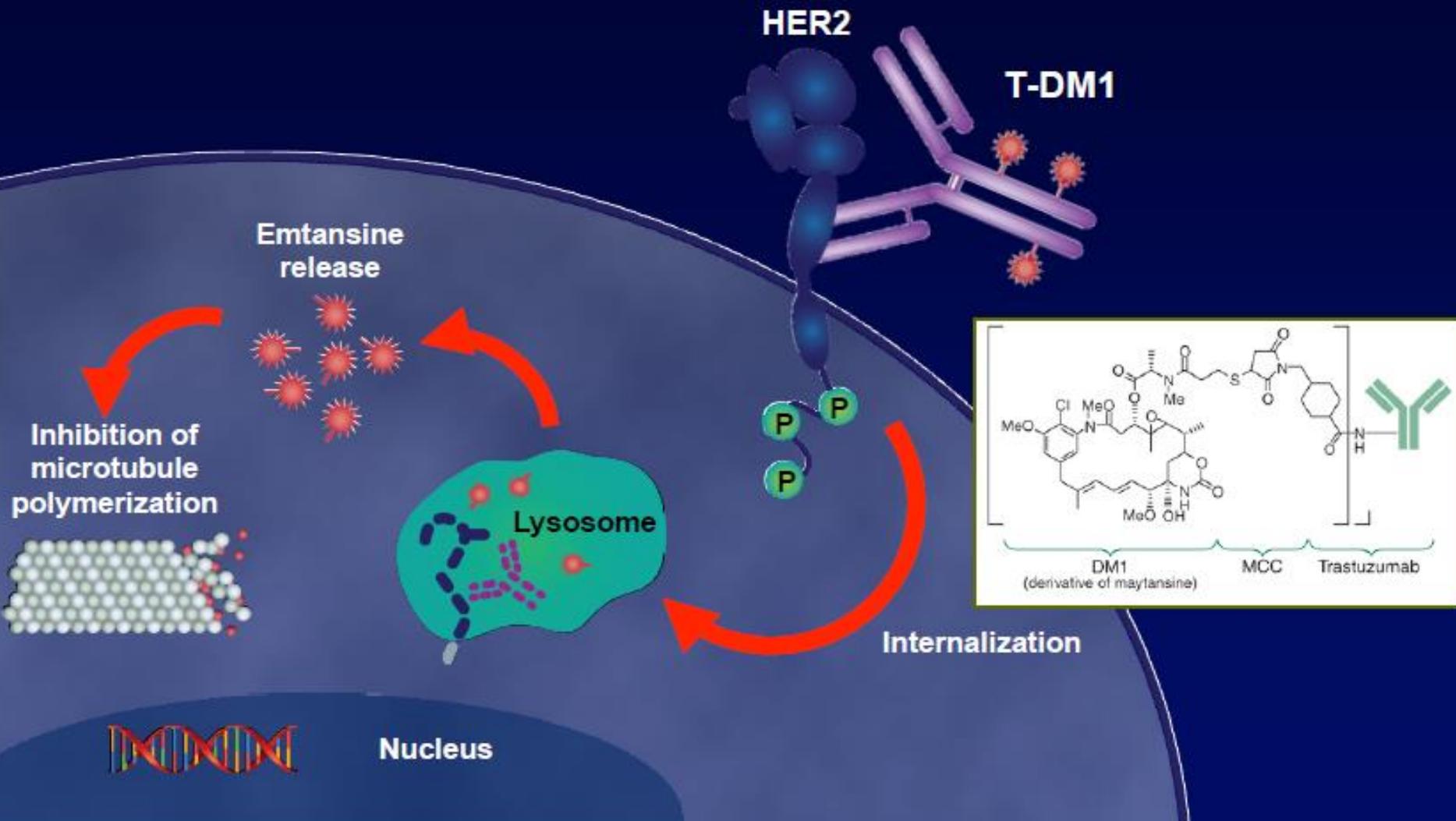
Legame

Stabile a livello sistemico

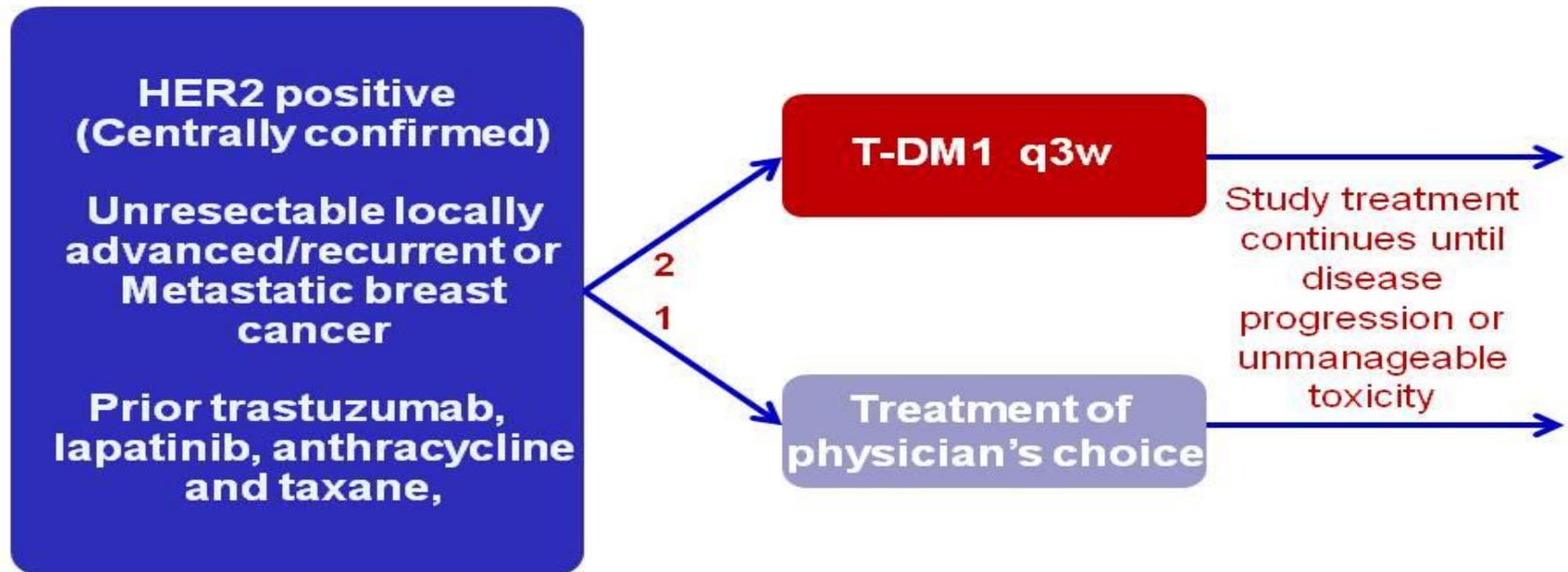


T-DM1

T-DM1: Mechanism of Action

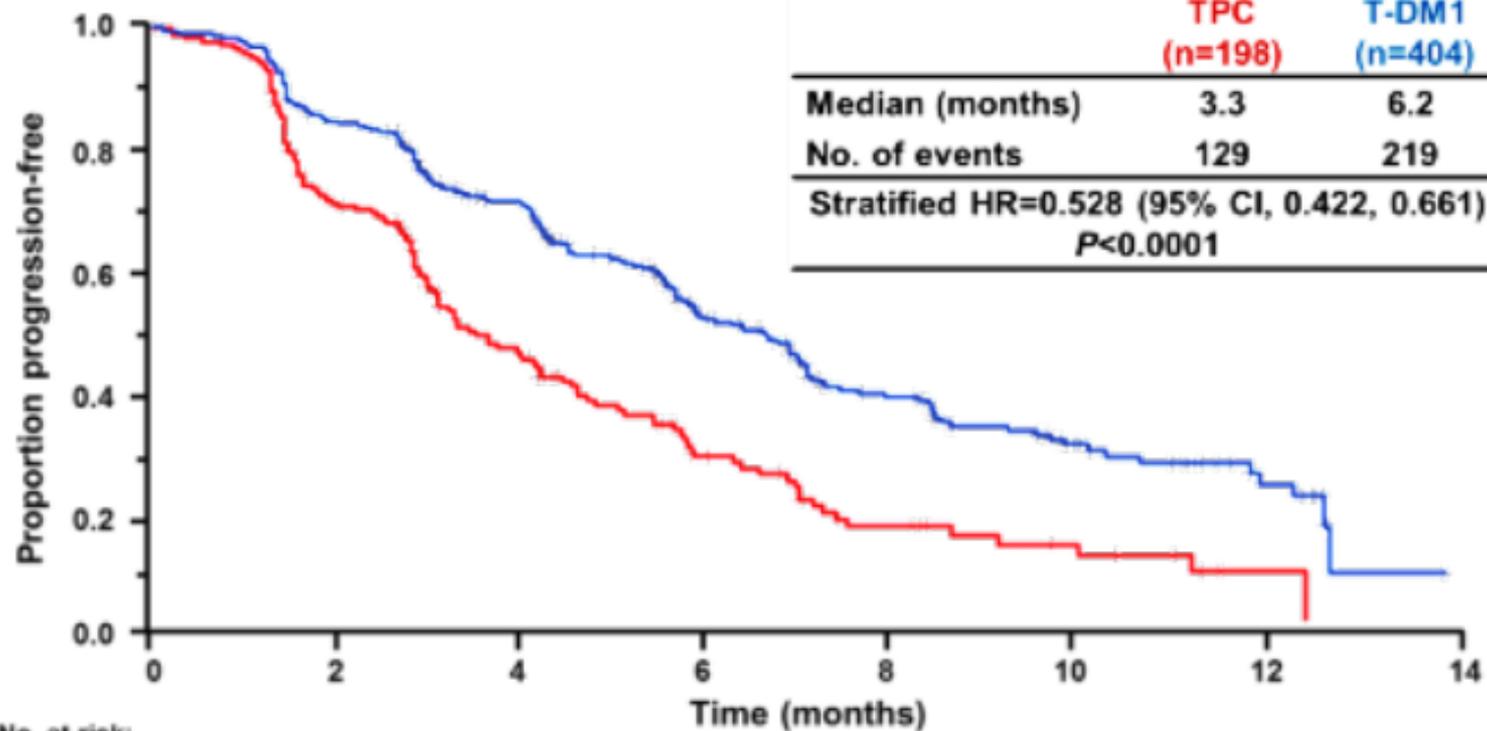


Th3RESA: A phase III study of T-DM1 in patients refractory to standard therapy



Endpoints: PFS, OS
N=600

TH3RESA: PFS



No. at risk:

	0	2	4	6	8	10	12	14
TPC	198	120	62	28	13	6	1	0
T-DM1	404	334	241	114	66	27	12	0



***Verso una semplificazione della
terapia con
TRASTUZUMAB***

Sviluppo di una formulazione per uso sottocutanea

Utilizzata a dose fissa (600 mg/5ml)

Non richiede la dose di carico

Utilizza come eccipiente ialuronidasi ricombinante umana, che “scioglie” temporaneamente l’acido ialuronico presente nel sottocute, migliorando il trasporto del farmaco verso la circolazione sistemica

Take home messages

- *Il trastuzumab ha cambiato la storia clinica del carcinoma mammario HER2+*
 - *Nuovi farmaci sono stati sviluppati per superare fenomeni di resistenza*
 - *Pertuzumab, TDM1*
 - *L'uso combinato di questi farmaci rappresenta un importante sviluppo nel prossimo futuro*
 - *La somministrazione sottocutanea offre possibilità di migliore compliance a terapie di lunga durata.*
- 
- A circular illustration in the background shows two hands, one on the left and one on the right, holding a large bouquet of purple flowers. The hands are rendered in a simple, stylized manner with orange skin tones. The bouquet is composed of many small, five-petaled purple flowers with yellow centers, tied together with a light-colored ribbon. The entire scene is set against a light green circular background.

Tumore del polmone “farmaci”

ANTIMETABOLITES:

Gemcitabine

Pemetrexed

PLATINUM AGENTS:

Cisplatin

Carboplatin

TAXANES:

Docetaxel

Paclitaxel

TARGETED AGENTS:

Bevacizumab

Gefitinib-Erlotinib-Afatinib

Cetuximab

Crizotinib

VINCA ALKALOIDS:

Vinorelbine



Principali farmaci a bersaglio molecolare nel carcinoma del polmone:

- ***GEFITINIB***
- ***ERLOTINIB***
- ***AFATINIB***
- ***CRIZOTINIB***



Evolution in NSCLC targeted therapy

EGFR mutations discovery
Paez JG et al.: Science
Lynch et al.: NEJM

EML4-ALK discovered in NSCLC
Soda M et al.: Nature

KRAS in NSCLC?

Response to Crizotinib in ROS1-rearranged NSCLC
PD-L/PD-L1



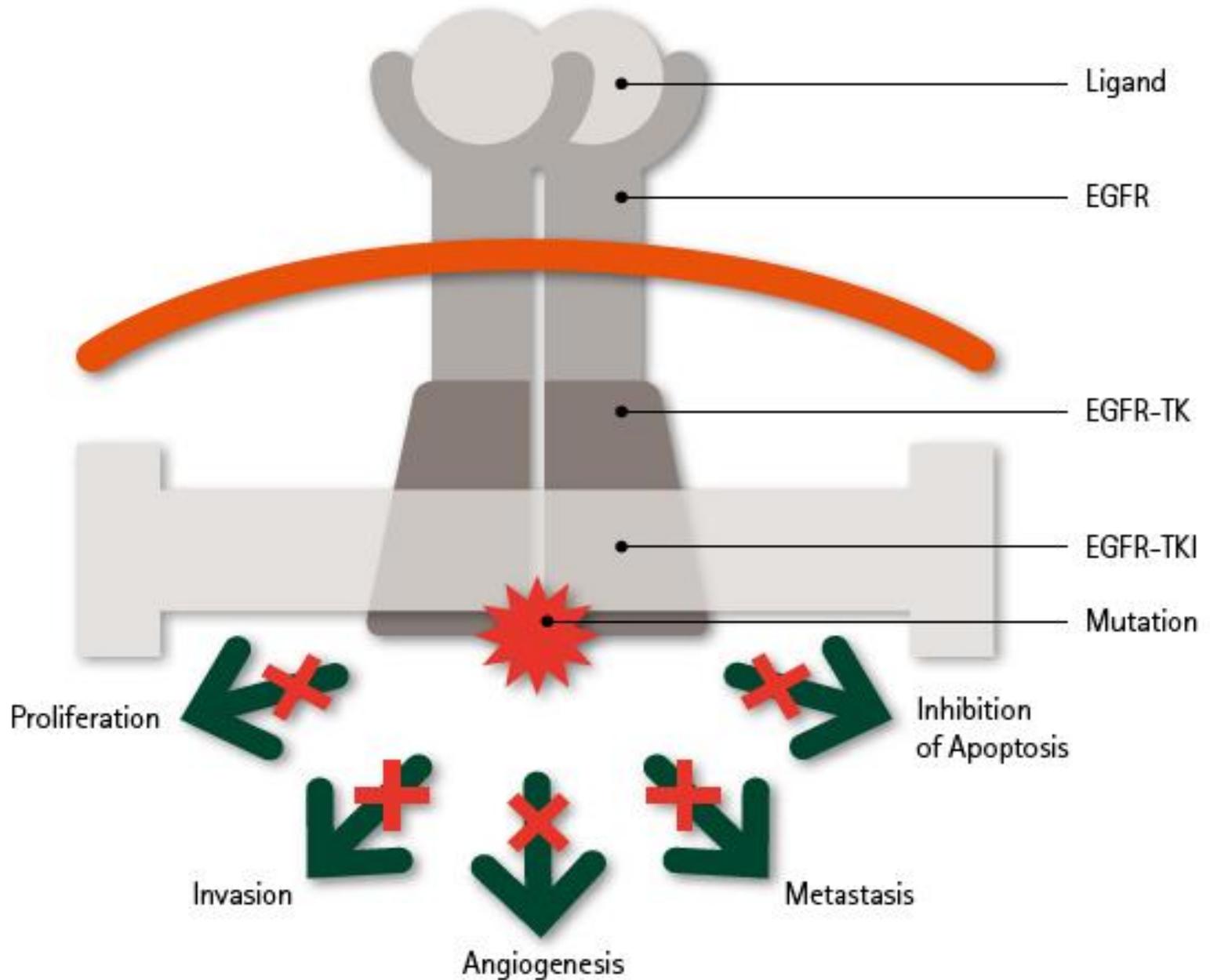
Crizotinib developed

Responses seen in ALK+ NSCLC treated on phase I study of Crizotinib
Kwak EL. et al.: Proc Am Soc Clin Oncol

FDA-EMA approval for Crizotinib for ALK+ NSCLC

BRAF in NSCLC

EGFR Pathway and EGFR Mutation



EGFR-TKIs: Marketing Authorizations

GEFITINIB

ERLOTINIB

AFATINIB

EMA

trattamento di pz con NSCLC localmente avanzato o metastatico e mutazione attivante del

1. pz con NSCLC e mutazione del gene EGFR che non hanno ricevuto un trattamento medico (I linea)
2. pz con malattia stabile al termine dei 4 cicli di chemioterapia basata sul

trattamento di pz con NSCLC localmente avanzato o metastatico e mutazione attivante del

Allo stato attuale la scelta del trattamento medico da proporre al paziente con malattia metastatica si basa sulle caratteristiche del paziente e sulle caratteristiche biologiche della malattia, e si rende necessaria una stratificazione in rapporto allo stato di EGFR e all'istologia. L'informazione relativa allo stato di ALK è al momento utile per la decisione relativa al trattamento di pazienti in progressione dopo chemioterapia di prima linea, in quanto crizotinib, al momento dell'aggiornamento 2014 di queste linee guida, è approvato per l'impiego in seconda linea nei casi con traslocazione di ALK.

AIFA

trattamento di pz con NSCLC localmente avanzato o metastatico e mutazione attivante del dominio TK del gene EGFR

1. pz con NSCLC e mutazione del gene EGFR che non hanno ricevuto un trattamento medico (I linea)
2. pz che hanno ricevuto almeno una I linea di chemioterapia indipendentemente dalla mutazione (ma non un'altro EGFR TKI)

NON RIMBORSABILE ancora



Linee guida

NEOPLASIE DEL POLMONE

Edizione 2014



Coordinatore: Lucio Crinò

Segretario Scientifico: Massimo Di Maio

Estensori:

Editta Baldini,
Francesco Puma,
Federico Cappuzzo,
Stefano Gasparini,
Silvia Novello,
Antonio Rossi

Referee AIOM

Andrea Ardizzoni,
Giorgio Scagliotti,

Referee AIRO

Umberto Ricardi

Referee AIPO

Katia Ferrari

Referee SIAPEC

Oscar Nappi
Giulio Rossi

Referee SICT

Pierluigi Granone

Linee guida AIOM 2014

QUESITO 2: Nei pazienti con NSCLC avanzato EGFR+ è raccomandabile la terapia con gefitinib verso chemioterapia contenete platino in prima linea?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da NSCLC, con presenza di mutazioni attivanti l'EGFR, il trattamento con inibitore di tirosino-chinasi di EGFR (gefitinib) **deve essere utilizzato** rispetto alla chemioterapia.

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Nonostante l'assenza di un documentato beneficio in termini di OS, il chiaro vantaggio in PFS e il chiaro vantaggio in termini di tossicità e qualità di vita hanno portato i panelisti, all'unanimità, a definire favorevole il rapporto rischio / beneficio

In tutti gli studi randomizzati esistenti (tutti condotti in Asia) che hanno confrontato gefitinib rispetto a chemioterapia contenente platino come trattamento di **prima linea** dei pazienti con mutazione di EGFR, gefitinib ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo e clinicamente rilevante nell'endpoint primario (progression-free survival), nonché una maggiore proporzione di risposte obiettive e, quando analizzata, un beneficio in termini di qualità di vita. Nessuno degli studi ha documentato un prolungamento della sopravvivenza globale, ma un'elevata percentuale di pazienti assegnati al braccio di controllo ha ricevuto cross-over alla progressione di malattia, e questo condiziona l'interpretazione dell'assenza di differenza in sopravvivenza globale tra i bracci.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
6				6		

Linee guida AIOM 2014

QUESITO 3: Nei pazienti con NSCLC avanzato EGFR+ è raccomandabile la terapia con erlotinib verso chemioterapia contenete platino in prima linea?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da NSCLC, con presenza di mutazioni attivanti l'EGFR, il trattamento con inibitore di tirosino-chinasi di EGFR (erlotinib) **deve essere utilizzato** rispetto alla chemioterapia.

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Nonostante l'assenza di un documentato beneficio in termini di OS, il chiaro vantaggio in PFS e il chiaro vantaggio in termini di tossicità e qualità di vita hanno portato i panelisti, all'unanimità, a definire favorevole il rapporto rischio / beneficio.

Due studi randomizzati dedicati ai pazienti con mutazione di EGFR (OPTIMAL condotto in Asia, EURTAC condotto in Europa) hanno confrontato erlotinib rispetto a chemioterapia contenente platino come trattamento di prima linea. In entrambi gli studi, erlotinib ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo e clinicamente rilevante nell'endpoint primario (progression-free survival), nonché una maggiore proporzione di risposte obiettive e, nello studio OPTIMAL (nonché nell'analisi per sottogruppi dello studio TORCH), un beneficio parziale in termini di qualità di vita. Nessuno degli studi ha documentato un prolungamento della sopravvivenza globale, ma un'elevata percentuale di pazienti assegnati al braccio di controllo ha ricevuto cross-over alla progressione di malattia, e questo condiziona l'interpretazione dell'assenza di differenza in sopravvivenza globale tra i bracci.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
6				6		

...presto anche afatinib



12 Luglio 2013



25 settembre 2013

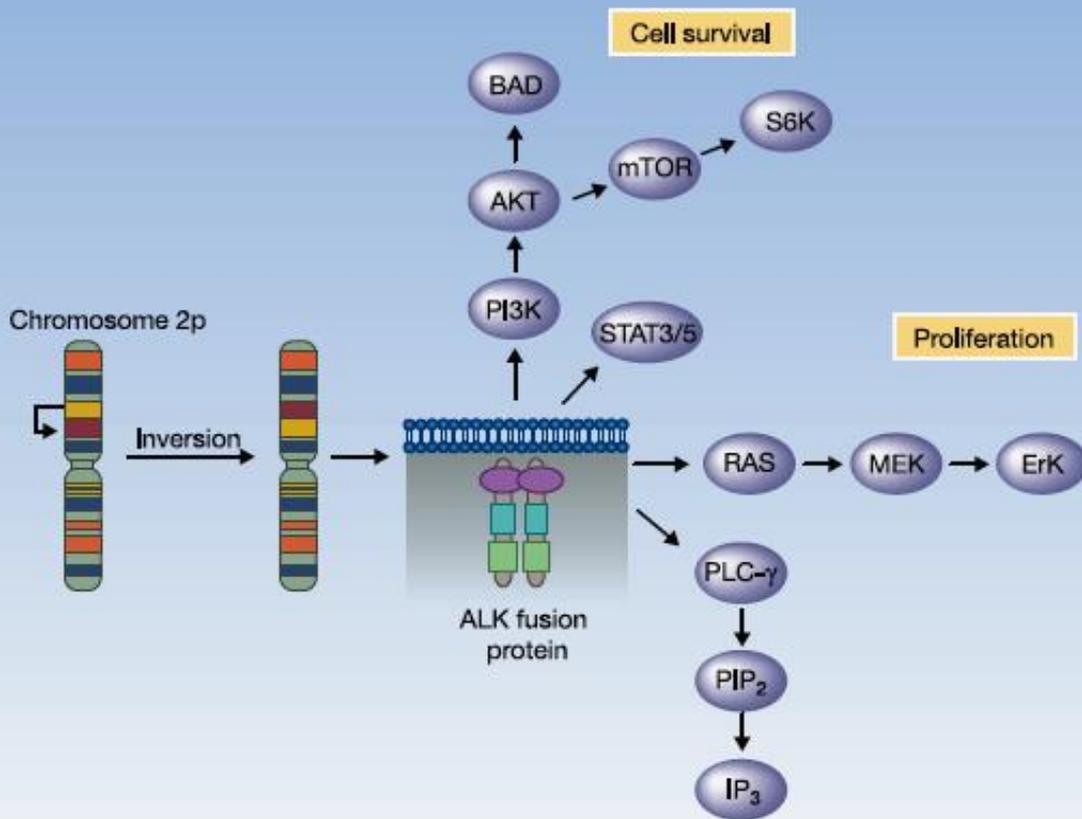
LINEE GUIDA NEOPLASIE DEL POLMONE



Simili risultati sono stati ottenuti sia con gefitinib che con erlotinib, e più recentemente con afatinib [195-196], in studi dedicati ai casi con mutazione di *EGFR*.

In base a questi dati gefitinib è stato registrato in Europa in ogni linea di terapia in presenza della mutazione attivante di *EGFR*, e successivamente anche erlotinib ed afatinib sono stati registrati per l'impiego in prima linea in presenza della mutazione attivante (al momento dell'aggiornamento 2014 di queste linee guida, afatinib non è ancora prescrivibile a carico del servizio sanitario nazionale, mentre erlotinib e gefitinib lo sono).

EML4-ALK



Fusion of the N-terminal EML-4
(the basic region, the HELP domain and part
of the WD repeat region)

to the

Intracellular region of ALK
(the tyrosine kinase domain)

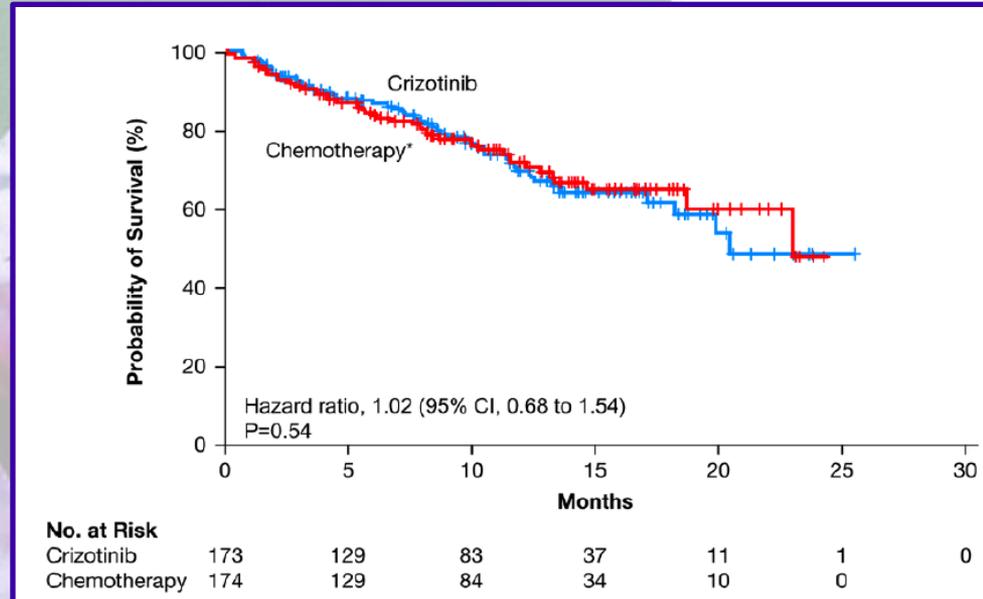
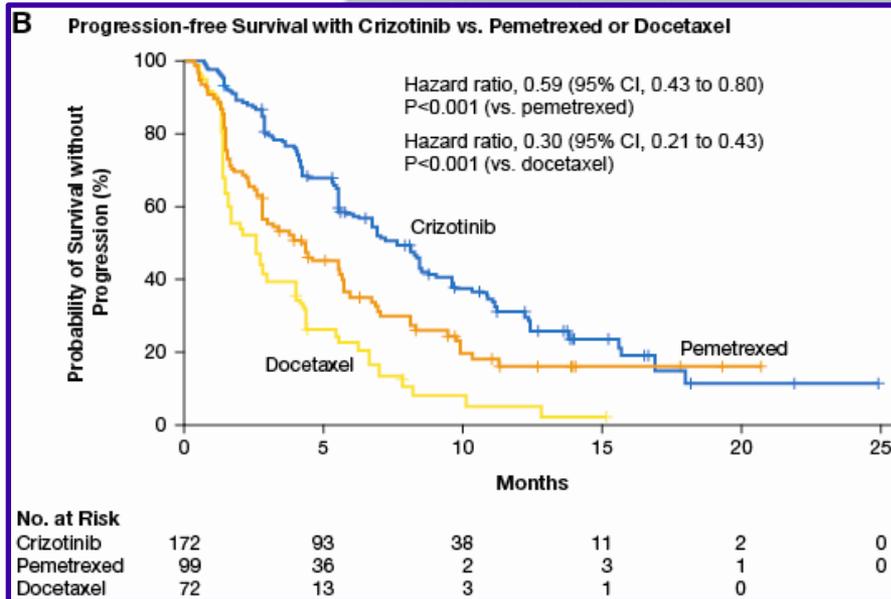
EML4 mediate ligand independent
oligomerization of ALK

Chimeric oncoprotein with constitutive
TK activity

Crizotinib standard of care in EML4-ALK pts PF1007: efficacy (II line)

PFS

OS

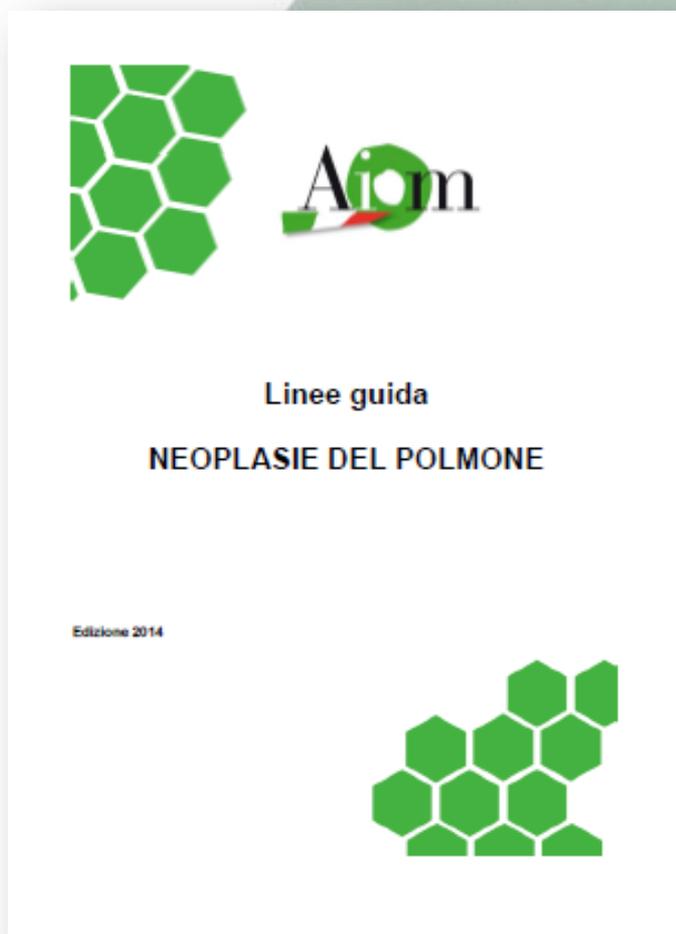


Median PFS: 7.7 m vs 3.0 m
(4.2 m with pemetrexed and 2.6 m with docetaxel)

Median OS: 20.3 m vs 22.8 m
(40% of the total number of events required for the final analysis)

RR: 65% for crizotinib and 20% for chemotherapy (7% for docetaxel, 30% for pemetrexed), p<0.001

E il Crizotinib in 2° linea.....



necessaria una stratificazione in rapporto allo stato di EGFR e all'istologia. L'informazione relativa allo stato di ALK è al momento utile per la decisione relativa al trattamento di pazienti in progressione dopo chemioterapia di prima linea, in quanto crizotinib, al momento dell'aggiornamento 2014 di queste linee guida, è approvato per l'impiego in seconda linea nei casi con traslocazione di ALK.

Conclusioni

***CURARE
IL TUMORE DEL
POLMONE***



***CURARE
IL TUMORE DEL
POLMONE del "Sig.
Rossi"***

TERAPIA SU MISURA





Grazie per l'attenzione