

Uni-A.T.E.Ne.O. "Ivana Torretta"

Tumori: presente e futuro cosa cambia nell'oncologia del III millennio?

Sergio Fava

Oncologia Medica Legnano

Nerviano 6 Novembre 2012



Divulgare

Vocabolario on line

-A +A 

divulgare (ant. **divolgare**) v. tr. [dal lat. *divulgare*, comp. di *di(s)*-1 e *vulgare* «diffondere tra il volgo», der. di *vulgus* «volgo»] (io *divulgo*, tu *divulghi*, ecc.). –

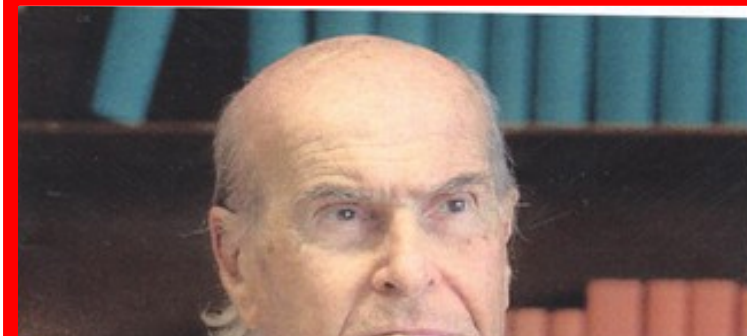
1. Rendere noto a tutti o a molti, diffondere: d. un segreto; d. una notizia, ecc., anche per mezzo della stampa e degli altri canali d'informazione. Come intr. pron., diffondersi, divenire largamente noto: la voce del fatto si divulgò in un attimo; la sua fama si è ormai divulgata.

2. Rendere accessibili a un più vasto pubblico, per mezzo di un'esposizione semplice e piana, nozioni scientifiche e tecniche: d. una dottrina, una teoria, un'idea, una scoperta; d. la scienza; Cicerone divulgò fra i Romani il pensiero filosofico greco. Con sign. più concreto, ma poco com., diffondere, nel senso di rendere largamente disponibili mezzi di cultura, o anche altri oggetti, soprattutto mediante una produzione su scala industriale o comunque a prezzi accessibili: d. libri, stampe, registrazioni musicali in edizioni economiche; d. l'uso degli apparecchi. ♦ Part. pass. **divulgato**, anche come agg., noto ai più: è una notizia ormai divulgata; nozioni scientifiche divulgate anche tra i profani.

Obiettivo: mortalità zero?

Obiettivo MORTALITÀ ZERO

La guerra al cancro è a una svolta. Sappiamo come guarire più della metà dei malati. E abbiamo messo le mani nel genoma dei



La sconfitta del cancro non nascerà esclusivamente nei laboratori,

ma sarà anche una conquista sociale

ottenuta con battaglie di cultura e progresso civile....

mo guarire fino al 90 per cento dei casi, e pochi altri per i quali siamo pressoché impotenti. Ciò che fa la differenza è innanzitutto la diagnosi precoce, come ci dimostrano i quattro big killer: il tumore del polmone, del colon, del seno e della prostata.

Il cancro polmonare scoperto in fase iniziale - come oggi avviene con la Tac a basso dosaggio - può guarire nel 70 per cento dei casi con una chirurgia mini-invasiva, mentre attualmente, poiché questo esame non è ancora ac-

mografia e dell'ecografia, la guaribilità di questo tumore è passata dal 40 all'80 per cento in quarant'anni. Un analogo aumento delle percentuali di guarigione si sta osservando per il tumore della prostata, a seguito del numero sempre maggiore di uomini che effettuano l'esame del Psa, con un semplice prelievo del sangue.

L'obiettivo è quindi quello di trovare nuovi strumenti di anticipazione diagnostica e migliorare ulteriormente le terapie, per arrivare a guarire l'80 per

è avvenuto per le grandi epidemie del passato, quali la peste o il colera, allora la risposta alla domanda iniziale "stiamo vincendo la guerra contro il cancro" è: no. Ma la ricerca non per questo si ferma: abbiamo imparato che dallo studio dell'enorme complessità del cancro, possono nascere nuove opportunità non solo nella diagnosi, ma anche nella prognosi e nella cura dei tumori.

Abbiamo già individuato cinque approcci per trasformare quella che oggi appare pura utopia in obiettivo possi-



Cosa cambia nell' Oncologia del III millennio ?

- **Epidemiologia**

- Aumento dell'incidenza
 - Riduzione della mortalità

- La Terapia

- Non più solo chemioterapia
 - Terapie mirate- biologiche-
 - LMC GIST
 - Linfomi
 - Tumore della mammella
 - Tumore del colon
 - Tumori del rene
 - Tumori del polmone

- Le terapie di supporto per....
 - la nausea e il vomito
 - le infezioni
 - il dolore

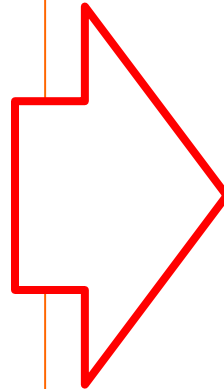
- Le novità terapeutuiche

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2012



Nuovi casi di tumore in Italia nel 2012

- **2011:**
- 364.000 nuovi casi di tumore
- 202.000 (56%) uomini
- 162.000 (44%) donne
- 1000 casi di tumore al giorno



- **7 nuovi casi ogni 1000 uomini ogni anno (687 casi ogni 100.000 abitanti/ anno)**
- **5 casi ogni 1000 donne (537 ogni 100.000 abitanti/ anno)**
- **6 casi ogni 1000 persone (610 casi ogni 100.000 persone anno)**

Quali tumori più frequenti ?

| Rango | Maschi | Femmine |
|-------|------------------|-----------------------|
| 1° | Prostata (20%) | Mammella (29%) |
| 2° | Polmone (15%) | Colon-retto (13%) |
| 3° | Colonretto (14%) | Polmone (6%) |
| 4° | Vescica* (10%) | Corpo dell'utero (5%) |
| 5° | Stomaco (5%) | Stomaco (4%) |

- Primi 5 tumori più frequentemente diagnosticati e
 - proporzione sul totale di tutti i tumori

I NUMERI
DEL CANCRO
IN ITALIA
2011

I nuovi casi di tumore



| Sede | 2011 | 2020 | 2030 |
|---|---------|---------|---------|
| VADS | 9.042 | 10.804 | 11.996 |
| Stomaco | 13.695 | 18.648 | 21.367 |
| Colon-retto | 49.720 | 55.815 | 63.573 |
| Fegato | 12.695 | 14.443 | 16.559 |
| Pancreas | 10.788 | 12.180 | 13.928 |
| Polmone | 37.755 | 44.861 | 51.451 |
| Cute melanomi | 12.865 | 12.275 | 13.245 |
| Cute non melanomi | 57.586 | 65.642 | 74.577 |
| Mammella | 44.701 | 48.984 | 51.668 |
| Utero corpo | 7.465 | 8.207 | 8.985 |
| Ovaio | 4.770 | 5.339 | 5.756 |
| Prostata | 42.234 | 43.090 | 50.691 |
| Rene vie urinarie* | 11.226 | 12.622 | 14.134 |
| Vescica** | 24.472 | 30.311 | 34.906 |
| Tiroide | 12.084 | 9.092 | 9.144 |
| Linfoma non Hodgkin | 12.142 | 13.423 | 14.841 |
| Tutti i tumori esclusi epitelomi della cute | 416.486 | 465.003 | 522.861 |

La sopravvivenza

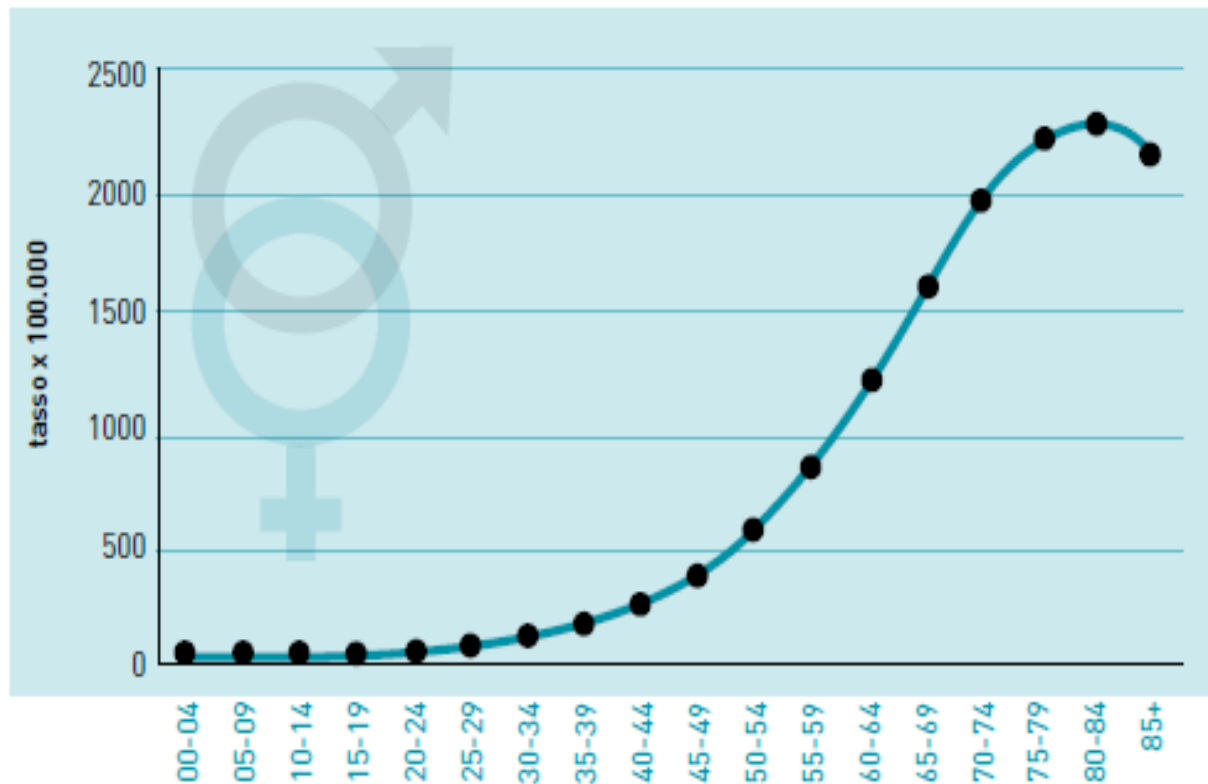
| | Maschi | | | Femmine | | |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 1990-94 ¹ | 1995-99 ² | 2000-04 ³ | 1990-94 ¹ | 1995-99 ² | 2000-04 ³ |
| Stomaco | 26 | 29 | 28 | 29 | 32 | 31 |
| Colonretto | 52 | 57 | 58 | 52 | 58 | 57 |
| Fegato | 7 | 11 | 15 | 8 | 10 | 12 |
| Colecisti, vie biliari | 12 | 15 | 14 | 11 | 11 | 12 |
| Pancreas | 4 | 5 | 5 | 5 | 6 | 6 |
| Polmone | 11 | 12 | 12 | 11 | 15 | 16 |
| Melanoma | 72 | 80 | 81 | 83 | 87 | 88 |
| Mammella | | | | 81 | 85 | 87 |
| Cervice uterina | | | | 64 | 66 | 67 |
| Utero corpo | | | | 78 | 79 | 78 |
| Ovaio | | | | 38 | 41 | 41 |
| Prostata | 66 | 80 | 88 | | | |
| Testicolo | 93 | 94 | 95 | | | |
| Rene | 61 | 68 | 68 | 60 | 68 | 68 |
| Vescica* | 71 | 72 | 77 | 69 | 69 | 72 |
| Encefalo e altro SNC | 16 | 15 | 16 | 15 | 14 | 18 |
| Tiroide | 76 | 85 | 90 | 87 | 93 | 95 |
| Linfoma di Hodgkin | 78 | 82 | 82 | 80 | 84 | 85 |
| Linfoma non Hodgkin | 52 | 59 | 61 | 56 | 60 | 60 |
| Mieloma | 34 | 43 | 43 | 37 | 41 | 41 |
| Leucemie | 34 | 46 | 45 | 33 | 43 | 42 |
| Tutti i tumori esclusi epitelomi della cute | 39 | 47 | 52 | 56 | 60 | 61 |

TABELLA 8. Sopravvivenza (%) relativa di uomini e donne 5 anni dopo la diagnosi per alcune delle principali sedi tumorali e per periodo di incidenza 1990-1994, 1995-1999 e 2000-2004 (pool Airtum). SNC: sistema nervoso centrale.

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2011

L'invecchiamento

(Tassi età specifici)



| Rango | Maschi | | | Femmine | | |
|-------|--------------------------|----------------------------------|-------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| | anni 0-49 | anni 50-69 | anni 70+ | anni 0-49 | anni 50-69 | anni 70+ |
| 1° | Testicolo (11%) | Prostata (22%) | Prostata (21%) | Mammella (41%) | Mammella (35%) | Mammella (21%) |
| 2° | Linfoma non-Hodgkin (9%) | Colon-retto (15%) | Polmone (17%) | Tiroide (14%) | Colon-retto (13%) | Colon-retto (17%) |
| 3° | Cute (melanomi) (8%) | Polmone (14%) | Colon-retto (15%) | Cute (melanomi) (7%) | Utero corpo (7%) | Polmone (7%) |
| 4° | Colon-retto (8%) | Vescica* (10%) | Vescica* (11%) | Colon-retto (5%) | Polmone (6%) | Stomaco (6%) |
| 5° | Tiroide (7%) | Vie aerodigestive superiori (5%) | Stomaco (6%) | Utero cervice (4%) | Tiroide (5%) | Pancreas (5%) |

TABELLA 8. Primi cinque tumori in termini di frequenza e proporzione sul totale dei tumori incidenti (esclusi i carcinomi della cute) per sesso e fascia di età. Pool Airtum 2006-2008.

* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

Incidenza

Primi 5 tumori più frequenti e proporzione sul totale dei tumori per classi d'età..

Mortalità

Primi 5 cause di morte oncologica E proporzione sul totale dei decessi per tumore per sesso e fasce d'età

| Rango | Maschi | | | Femmine | | |
|-------|----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------|
| | anni 0-49 | anni 50-69 | anni 70+ | anni 0-49 | anni 50-69 | anni 70+ |
| 1° | Polmone (15%) | Polmone (31%) | Polmone (26%) | Mammella (28%) | Mammella (21%) | Mammella (14%) |
| 2° | Sistema nervoso centr. (11%) | Colon-retto (10%) | Colon-retto (11%) | Polmone (11%) | Polmone (14%) | Colon-retto (13%) |
| 3° | Colon-retto (8%) | Fegato (8%) | Prostata (11%) | Colon-retto (7%) | Colon retto (10%) | Polmone (10%) |
| 4° | Vie aerodigestive superiori (7%) | Pancreas (7%) | Stomaco (7%) | Sistema nervoso centrale (7%) | Pancreas (7%) | Pancreas (8%) |
| 5° | Stomaco (6%) | Stomaco (6%) | Fegato (6%) | Leucemie (6%) | Ovaio (7%) | Stomaco (7%) |

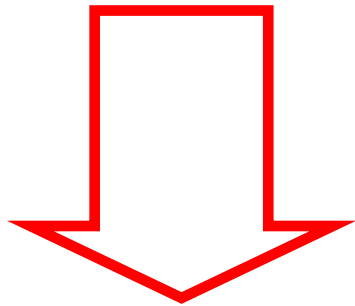
TABELLA 5. Primi cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi per tumore per sesso e fascia di età. Pool Airtum 2006-2008.

Cosa cambia nell' Oncologia del III millennio ?

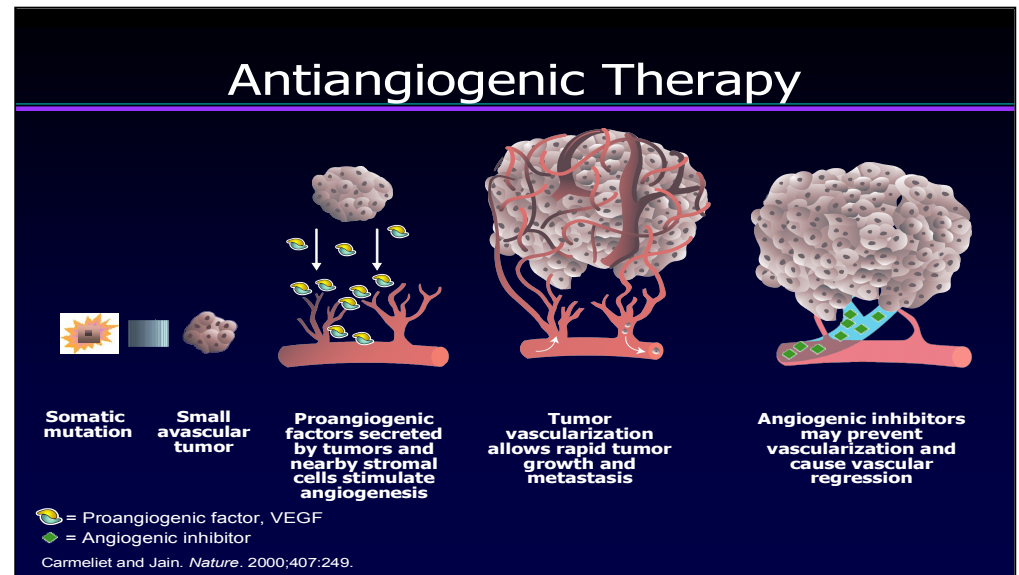
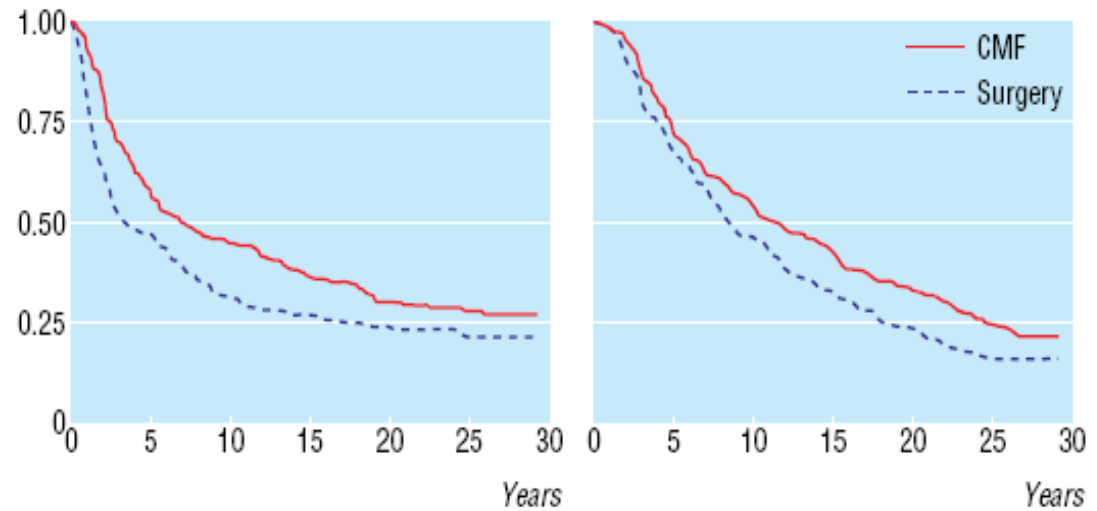
- Epidemiologia
 - Aumento dell'incidenza
 - Riduzione della mortalità
- Le terapie di supporto per....
 - la nausea e il vomito
 - le infezioni
 - il dolore
- **La Terapia**
 - Non più solo chemioterapia
 - Terapie mirate- biologiche-
 - LMC GIST
 - Linfomi
 - Tumore della mammella
 - Tumore del colon
 - Tumori del rene
 - Tumori del polmone
- Le novità terapeutiche

La terapia

La chemioterapia



Le nuove terapie
“biologiche”

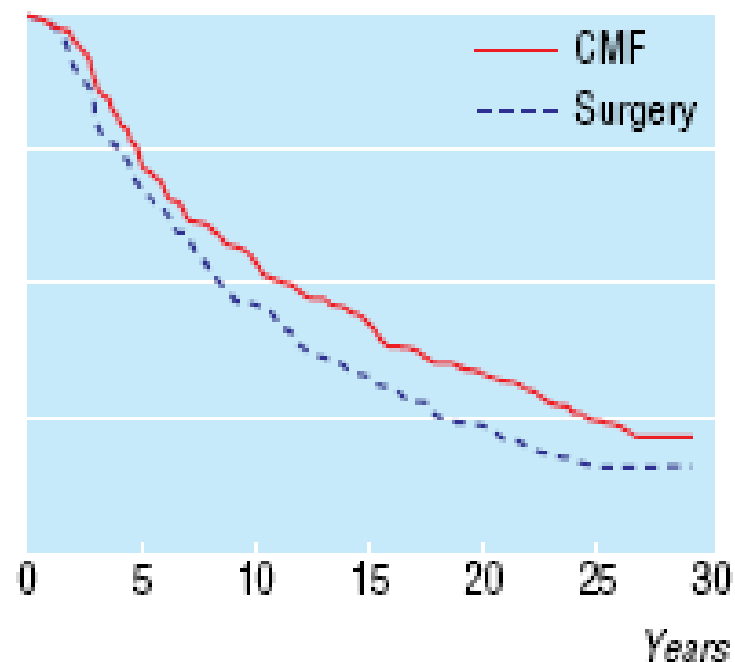
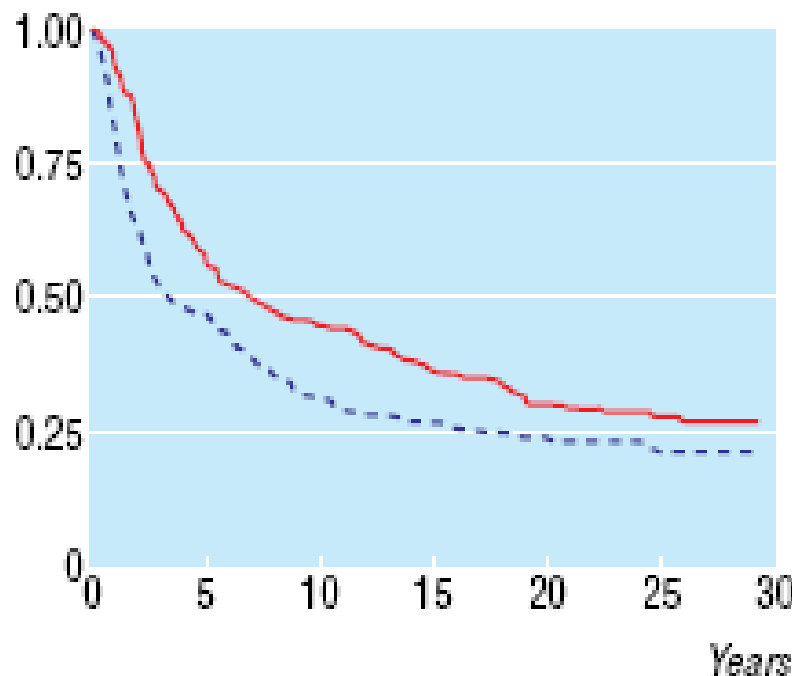


1973

Breast Cancer: CMF Adiuvante (12 mesi) vs solo Chirurgia

Disease free survival

Overall survival





The New England Journal of Medicine

Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer

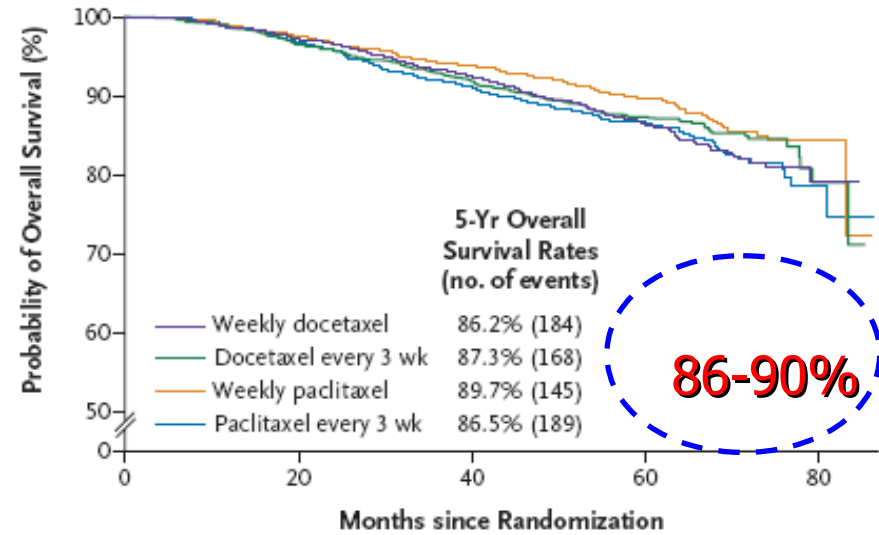
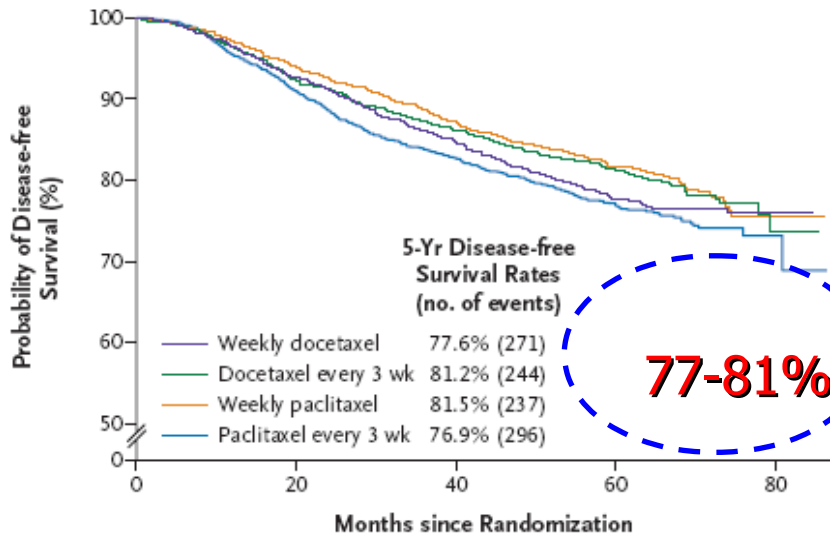
2008

Joseph A. Sparano

Vol. 358, N° 16, april 17, 2008, pp 1663-71

Disease free survival

Overall survival





The New England Journal of Medicine

LUNG CANCER- Time to move on from chemotherapy

DN Carney

Vol. 346, N° 2, January 10, 2002, pp 126-8

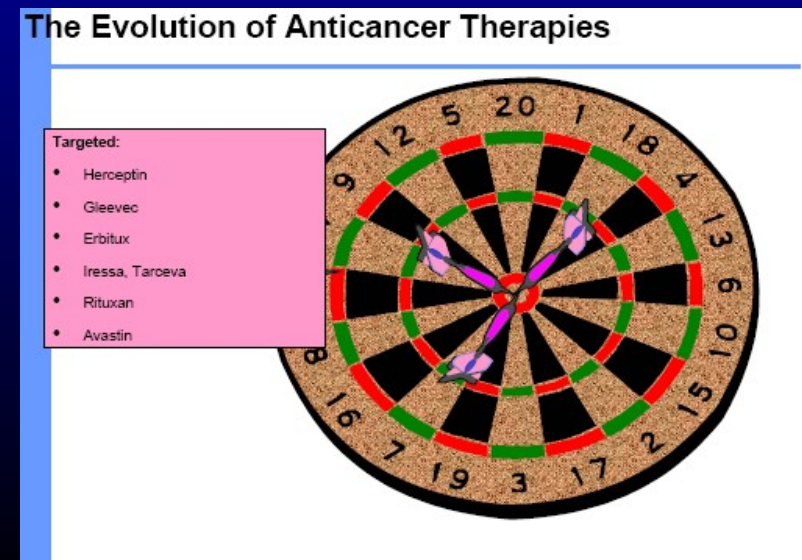
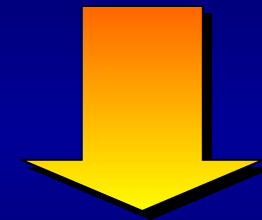
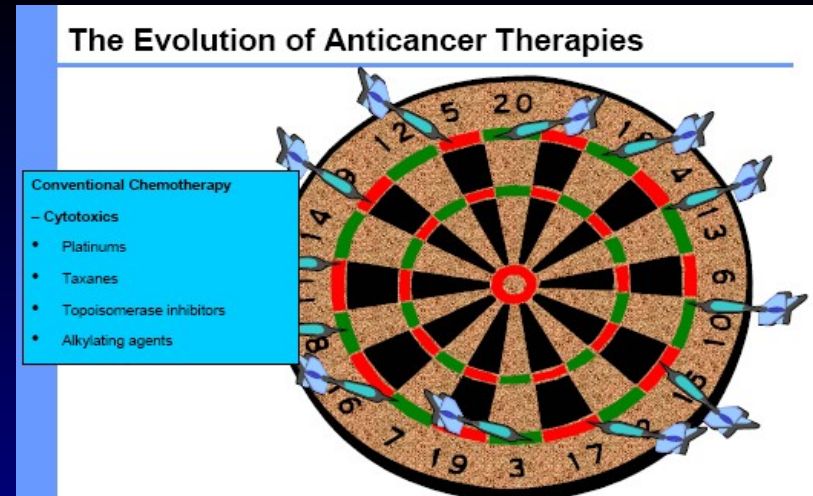
**Nuove chances
terapeutiche:**

“targeted therapy”

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...

La filosofia delle "targeted therapies" è esattamente l'opposta: dal meccanismo di crescita della cellula tumorale si è costruito il farmaco atto ad inibire quello specifico meccanismo...



Chemioterapia



Bersaglio aspecifico



Distruzione cellulare

Targeted therapy



Bersaglio specifico

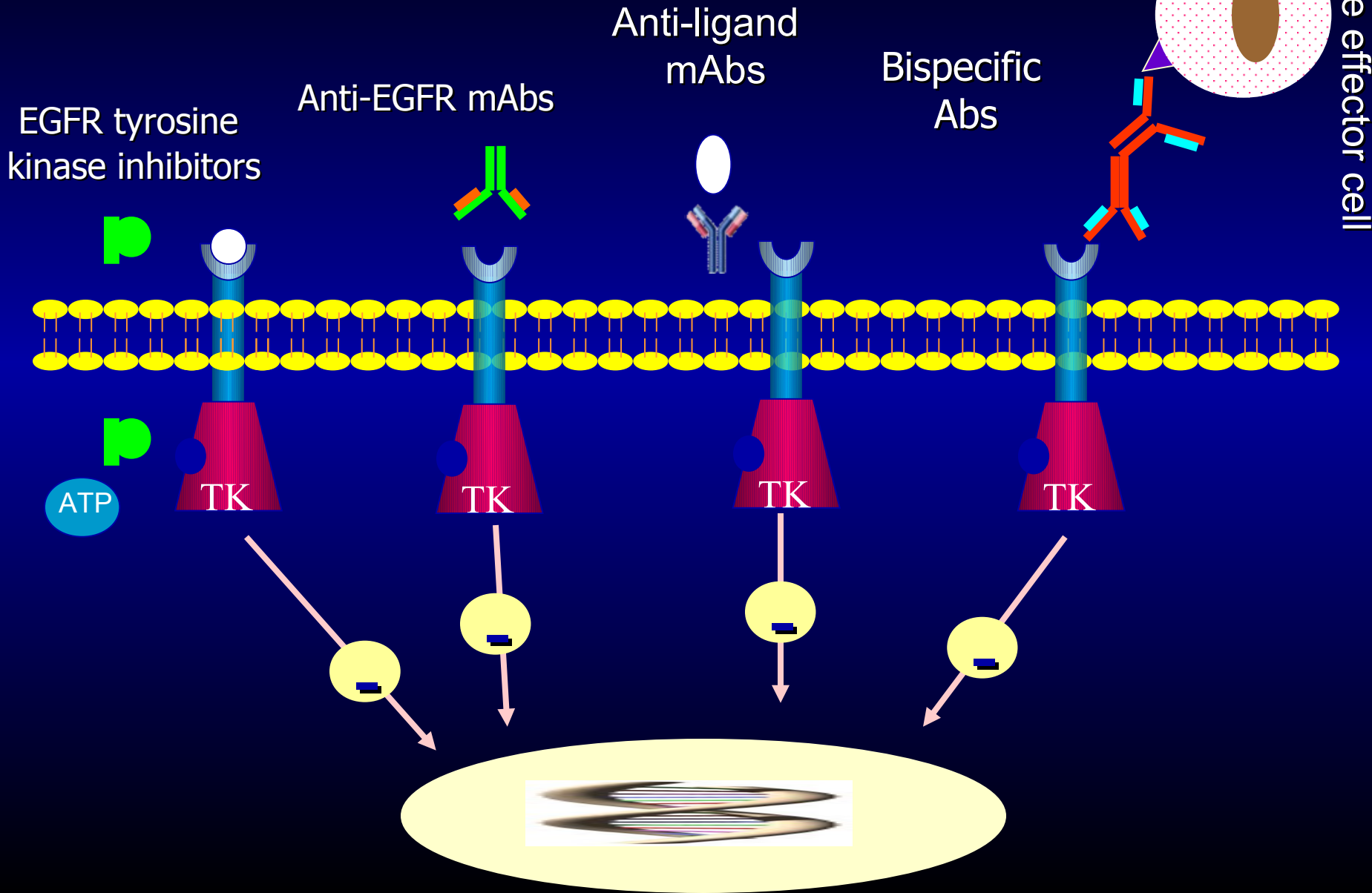


Inibizione crescita



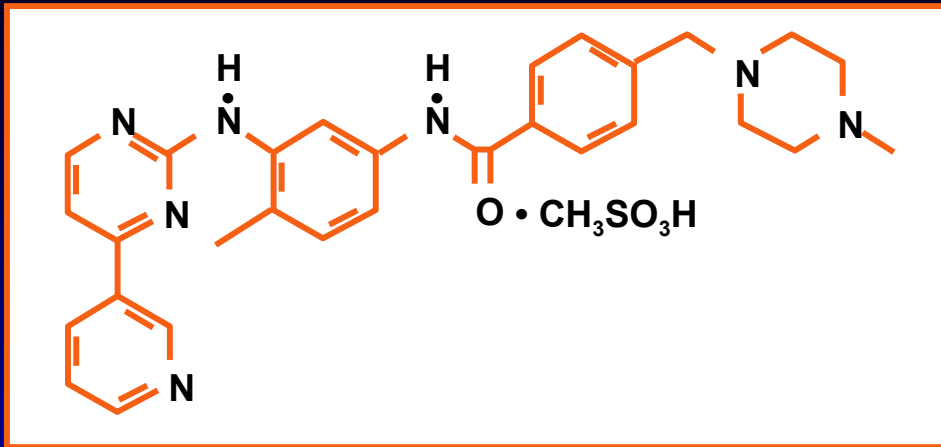
SOPRAVVIVENZA

Strategies to inhibit EGFR signaling



Imatinib

La *target therapy* della LMC



Un approccio rivoluzionario

in terapia oncologica (*target therapy*):

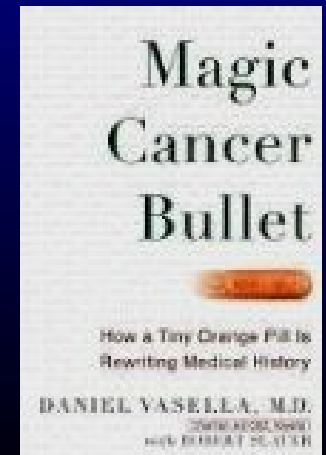
per la prima volta un farmaco che **riconosce ed elimina solo le cellule portatrici dell'anomalia molecolare**

Strutturalmente modellato

per impedire l'accesso dell'ATP alla tasca tirosin-kinasica

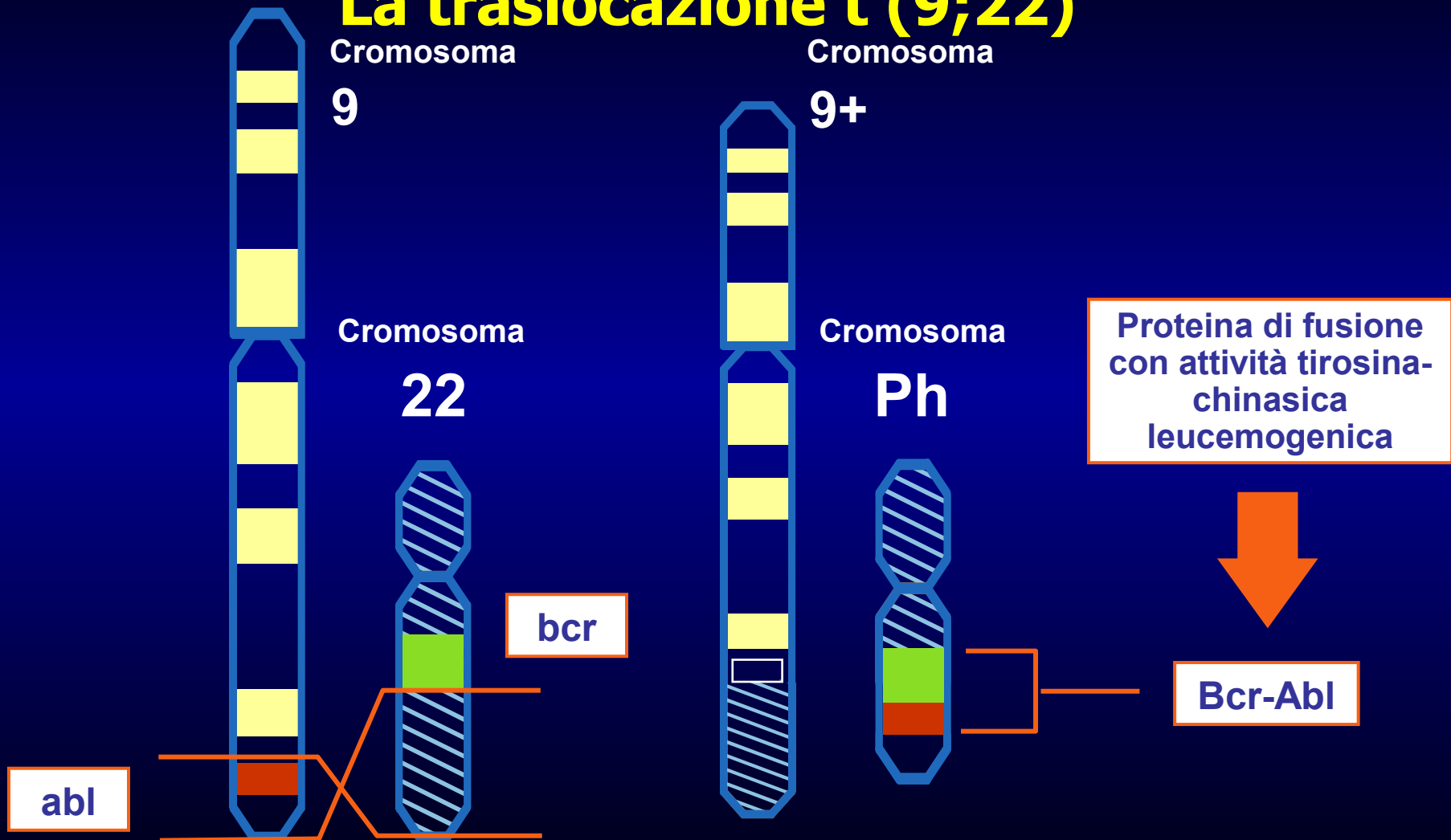
Programmato

per inibire l'attività di specifiche tirosin-kinasi "impazzite"

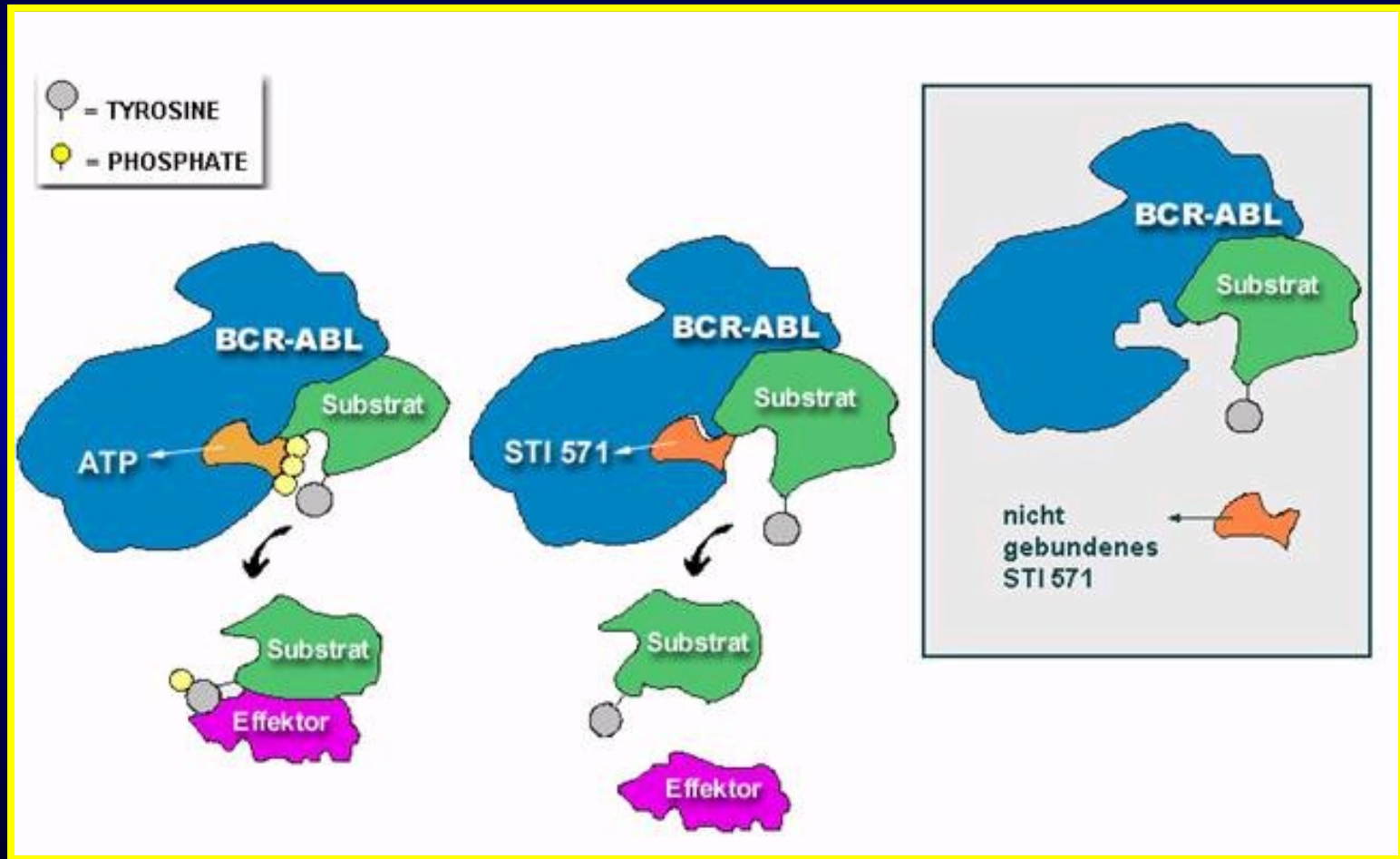


Leucemia Mieloide Cronica Il cromosoma Philadelphia

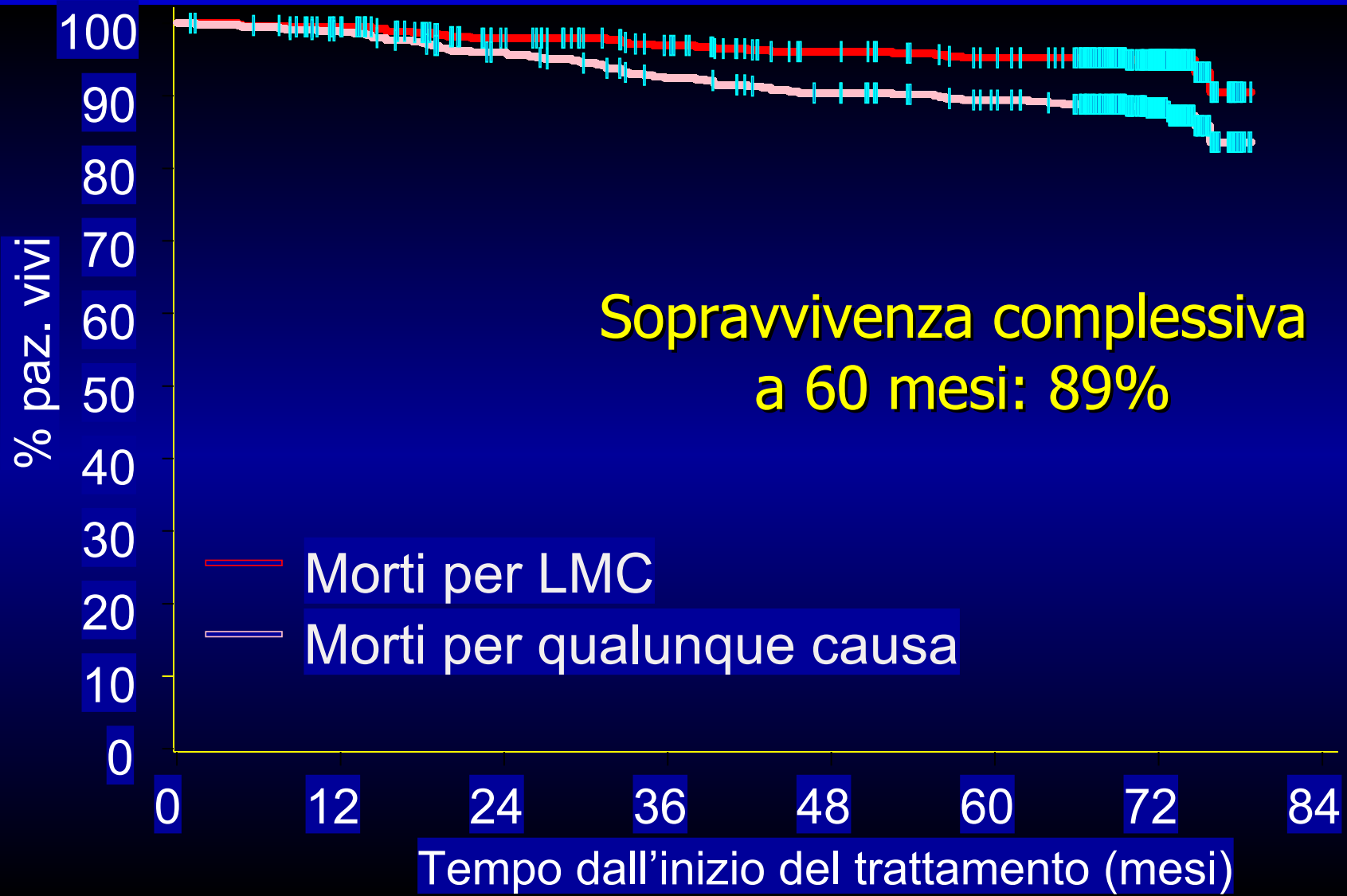
La traslocazione t (9;22)



Meccanismo d'azione dell'Imatinib nella LMC

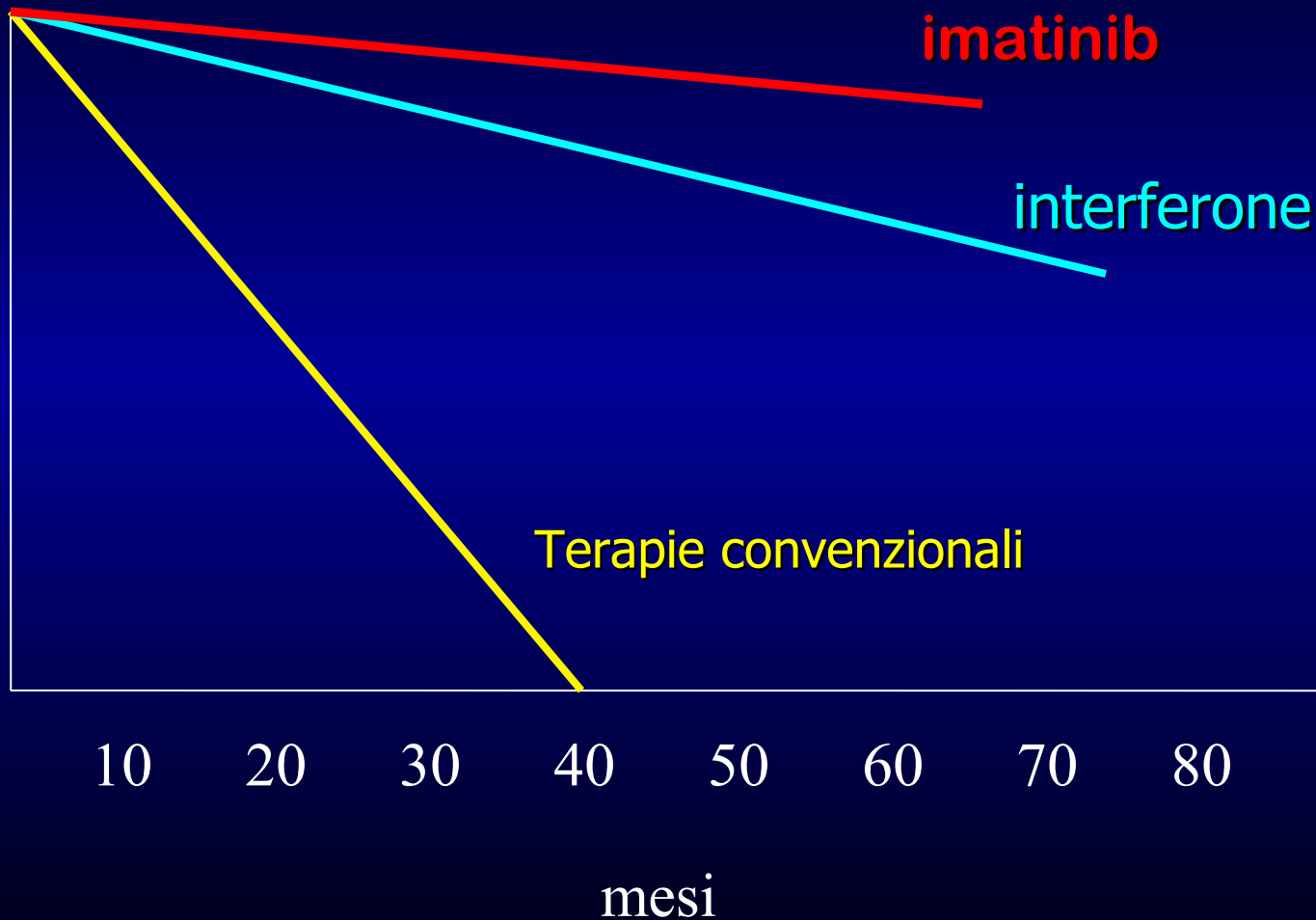


Sopravvivenza complessiva nella LMC :studio IRIS



Hochhaus A. *et al*, Blood. 2007; 110, 11. Abstract 25. ASH 2007 Oral Presentation

Curve di sopravvivenza nella Leucemia Mieloide Cronica



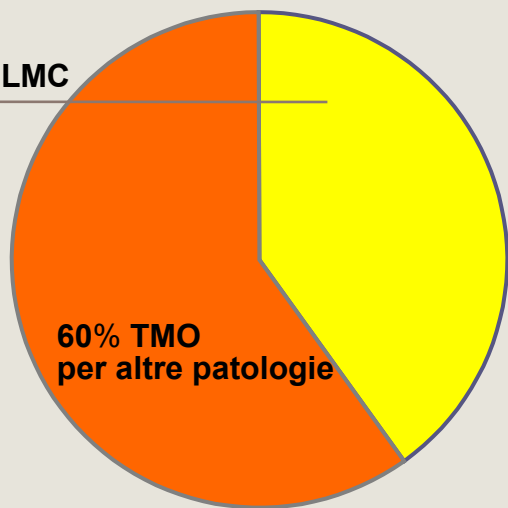
Glivec (imatinib mesilato)

Ricorso a trapianto di midollo osseo nella LMC

Leucemia Mieloide Cronica ■■■■

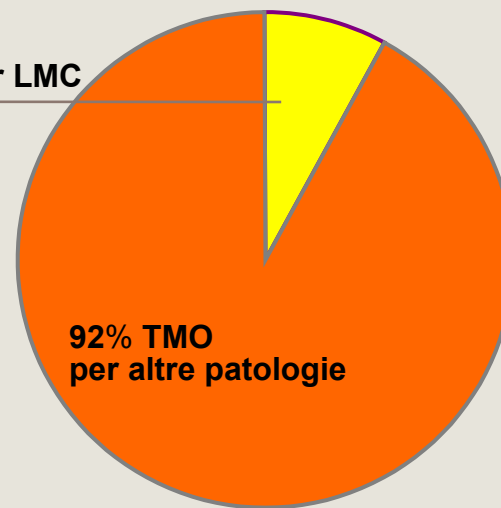
1995 (pre-Glivec)

40%
TMO per LMC



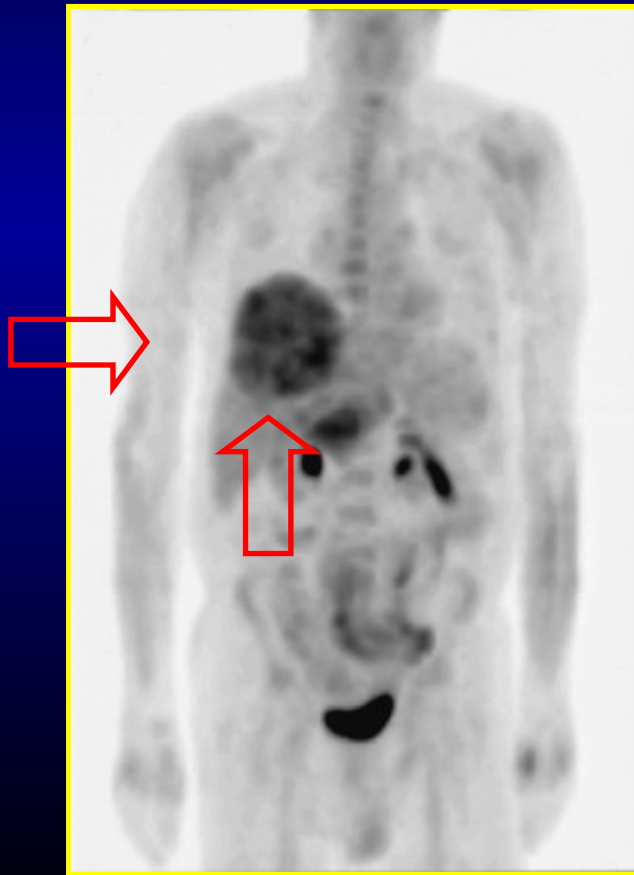
2002 (Glivec)

8%
TMO per LMC

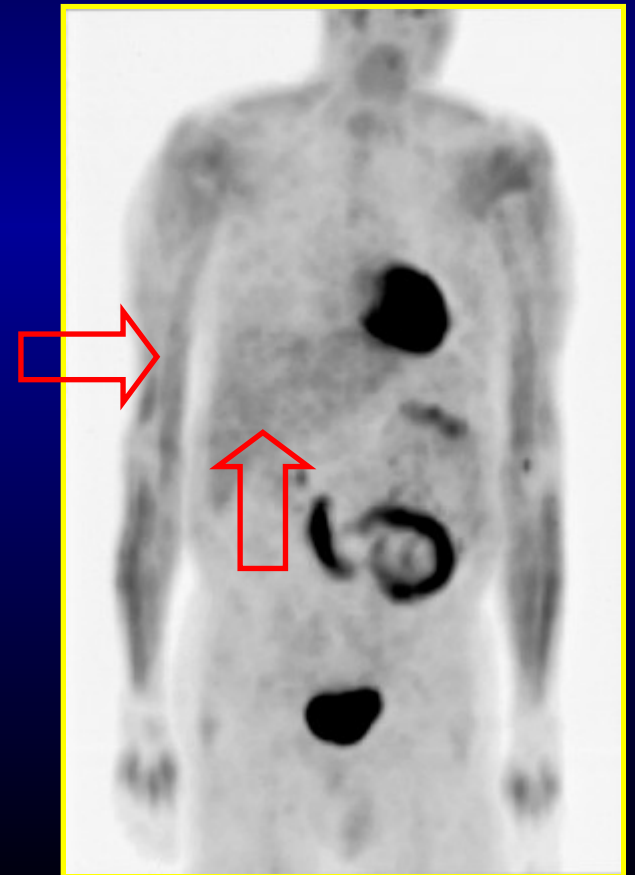


PET Before and after Glivec for GIST

7/12/00

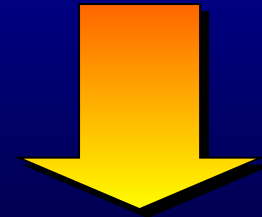


9/1/01

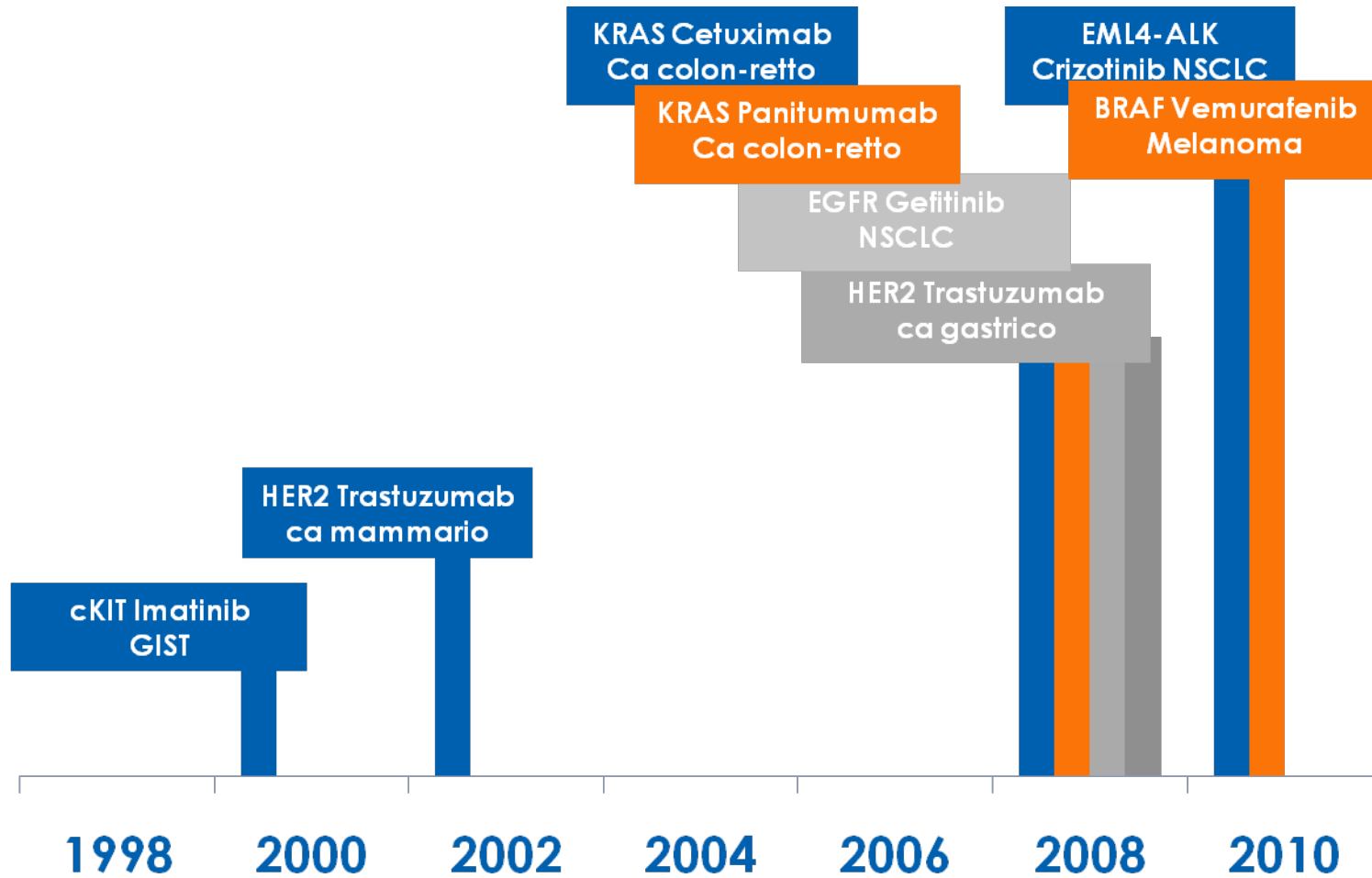


GIST e Imatinib

- **Pre IMATINIB era**
- GIST recidivato e/o resistente alla RT or chemioterapia:
- sopravvivenza mediana: 12 mesi
- **Post IMATINIB**
- Median Overall Survival 4.8 anni



Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente



Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente

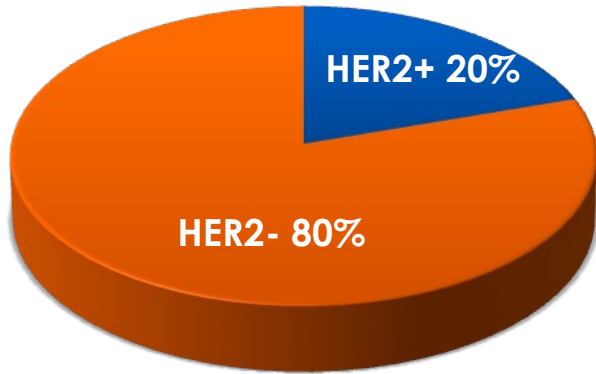
| Agente | Biomarker | Tipo di tumore | Registrazione |
|-------------|--------------------------------------|----------------------------|---|
| Imatinib | c-Kit mutato | GIST | Metastatico, adiuvante alto rischio |
| Trastuzumab | HER2 iperespressione/ amplificazione | Carcinoma mammario | Adiuvante/ metastatico HER2+ |
| | | Carcinoma dello stomaco | Metastatico HER2+ |
| Cetuximab | KRAS wild type | Carcinoma del colon-retto | Metastatico in combinazione con chemioterapia KRASwt |
| Panitumumab | KRAS wild type | Carcinoma del colon-retto | Metastatico pretrattato monoterapia KRASwt |
| Gefitinib | EGFR mutato | Adenocarcinoma del polmone | IIIB-IV EGFRm |
| Erlotinib | EGFR mutato | Adenocarcinoma del polmone | IIIB-IV EGFRm; modifica registrazione EMA |
| Crizotinib | EML4-ALK fusione | NSCLC | III-IV; registrazione FDA; in valutazione EMA |
| Vemurafenib | BRAF mutato | Melanoma | Metastatico/non-resecabile; registrazione FDA; in valutazione EMA |

Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente – HER2 mammella

VOLUME 29 · NUMBER 25 · SEPTEMBER 1 2011

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT



The New England
Journal of Medicine

Copyright © 2011 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 344

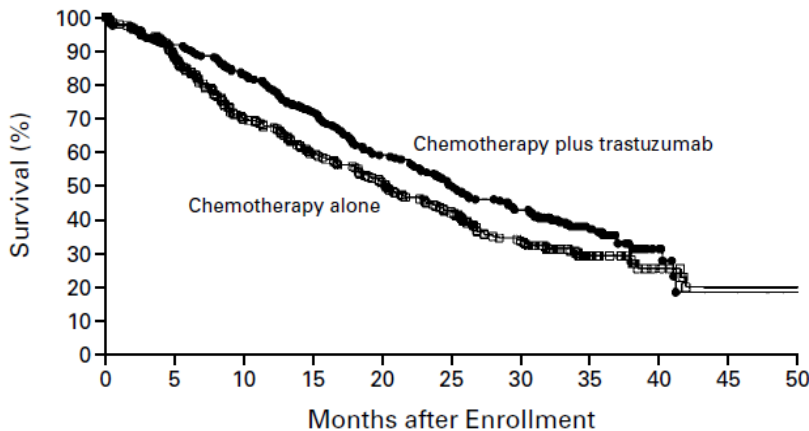
MARCH 15, 2011

NUMBER 11



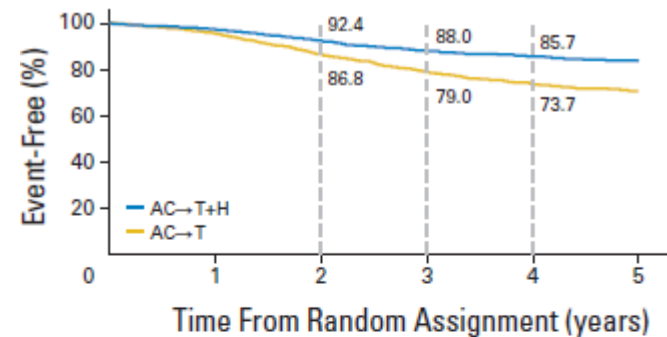
USE OF CHEMOTHERAPY PLUS A MONOCLONAL ANTIBODY AGAINST HER2 FOR METASTATIC BREAST CANCER THAT OVEREXPRESSES HER2

DENNIS J. SLAMON, M.D., PH.D., BRIAN LEYLAND-JONES, M.D., STEVEN SHAK, M.D., HANK FUCHS, M.D., VIRGINIA PATON, PHARM.D., ALEX BAJAMONDE, PH.D., THOMAS FLEMING, PH.D., WOLFGANG EIERMANN, M.D., JANET WOLTER, M.D., MARK PEGRAM, M.D., JOSE BASELGA, M.D., AND LARRY NORTON, M.D.*

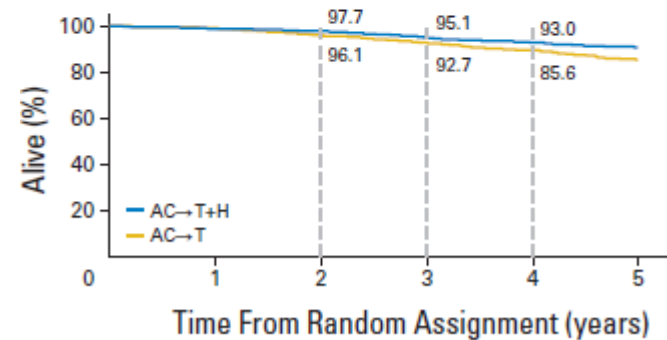


Four-Year Follow-Up of Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Operable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Joint Analysis of Data From NCCTG N9831 and NSABP B-31

Edith A. Perez, Edward H. Romond, Vera J. Suman, Jong-Hyeon Jeong, Nancy E. Davidson, Charles E. Geyer Jr, Silvana Martino, Eleftherios P. Mamounas, Peter A. Kaufman, and Norman Wolmark



| No. at risk | 1,952 | 1,756 | 1,300 | 891 | 495 |
|-------------|-------|-------|-------|-----|-----|
| AC→T+H | | | | | |
| AC→T | 1,881 | 1,652 | 1,132 | 702 | 395 |



| No. at risk | 1,991 | 1,875 | 1,420 | 976 | 554 |
|-------------|-------|-------|-------|-----|-----|
| AC→T+H | | | | | |
| AC→T | 1,960 | 1,816 | 1,375 | 886 | 503 |

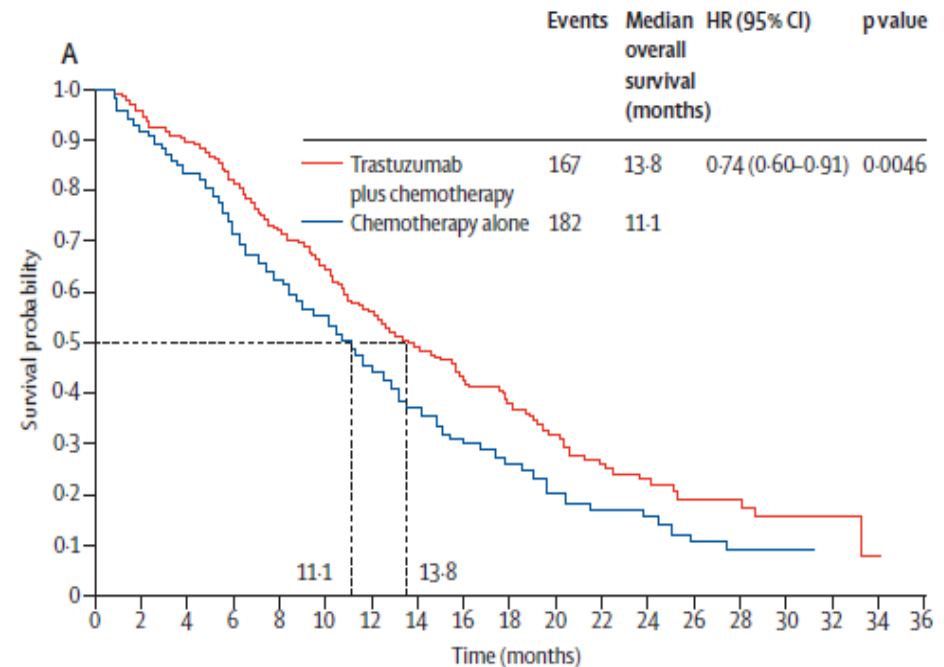
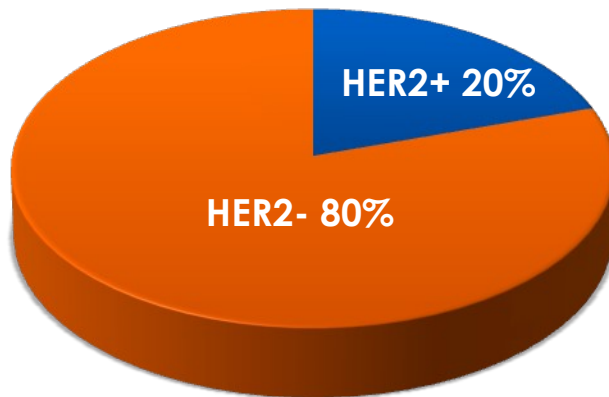
Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente – HER2 stomaco

www.thelancet.com Vol 376 August 28, 2010

Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial



Yung-Jue Bang,* Eric Van Cutsem,* Andrea Feyereislova, Hyun C Chung, Lin Shen, Akira Sawaki, Florian Lordick, Atsushi Ohtsu, Yasushi Omuro, Taroh Satoh, Giuseppe Aprile, Evgeny Kulikov, Julie Hill, Michaela Lehle, Josef Rüschoff, Yoon-Koo Kang, for the ToGA Trial Investigators†



Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente – cKit GIST

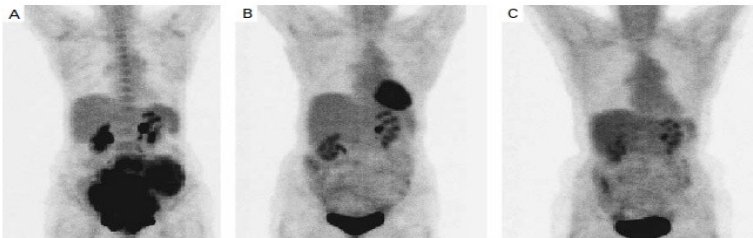
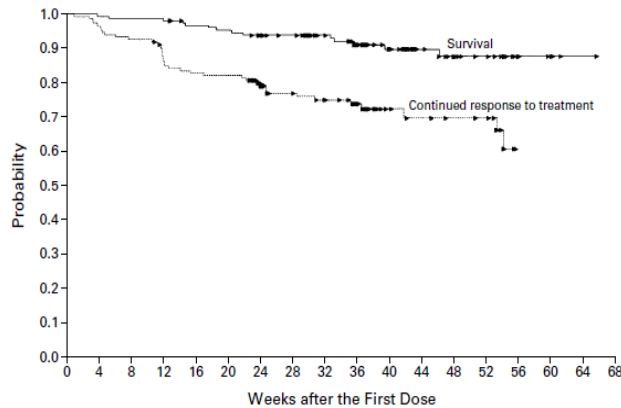
N Engl J Med, Vol. 347, No. 7 · August 15, 2002 · www.nejm.org

www.thelancet.com Vol 364 September 25, 2004

The New England Journal of Medicine

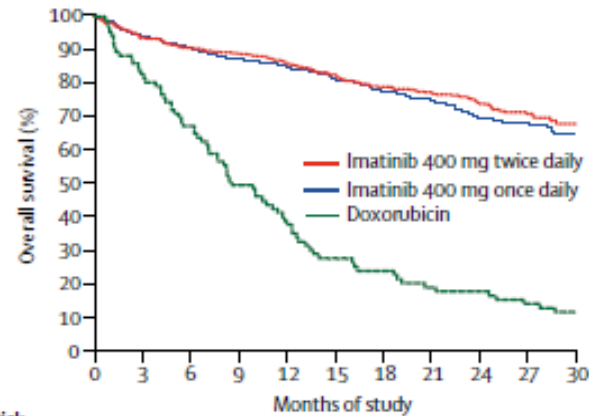
EFFICACY AND SAFETY OF IMATINIB MESYLATE IN ADVANCED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

GEORGE D. DEMETRI, M.D., MARGARET VON MEHREN, M.D., CHARLES D. BLANKE, M.D., ANNICK D. VAN DEN ABEELE, M.D., BURTON EISENBERG, M.D., PETER J. ROBERTS, M.D., MICHAEL C. HEINRICH, M.D., DAVID A. TUVESON, M.D., PH.D., SAMUEL SINGER, M.D., MILOS JANICEK, M.D., PH.D., JONATHAN A. FLETCHER, M.D., STUART G. SILVERMAN, M.D., SANDRA L. SILBERMAN, M.D., PH.D., RENAUD CAPDEVILLE, M.D., BEATE KIESE, M.Sc., BIN PENG, M.D., PH.D., SASA DIMITRIJEVIC, PH.D., BRIAN J. DRUKER, M.D., CHRISTOPHER CORLESS, M.D., CHRISTOPHER D.M. FLETCHER, M.D., AND HEIKKI JOENSUU, M.D.



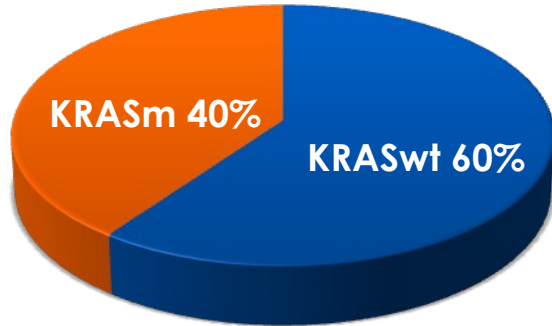
Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial

Jaap Verweij, Paolo G Casali, John Zalberg, Axel LeCesne, Peter Reichardt, Jean-Yves Blay, Rolf Issels, Allan van Oosterom, Pancras C W Hogendoorn, Martine Van Glabbeke, Rossella Bertulli, Ian Judson, for the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, and the Australasian Gastrointestinal Trials Group*



| Number at risk | Months of study | | | | | |
|-----------------------------|-----------------|-----|-----|-----|-----|----|
| Imatinib 400 mg once daily | 473 | 423 | 387 | 315 | 192 | 49 |
| Imatinib 400 mg twice daily | 473 | 427 | 399 | 323 | 201 | 51 |
| Doxorubicin | 86 | 57 | 31 | 19 | 14 | 8 |

Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente – KRAS colon-retto

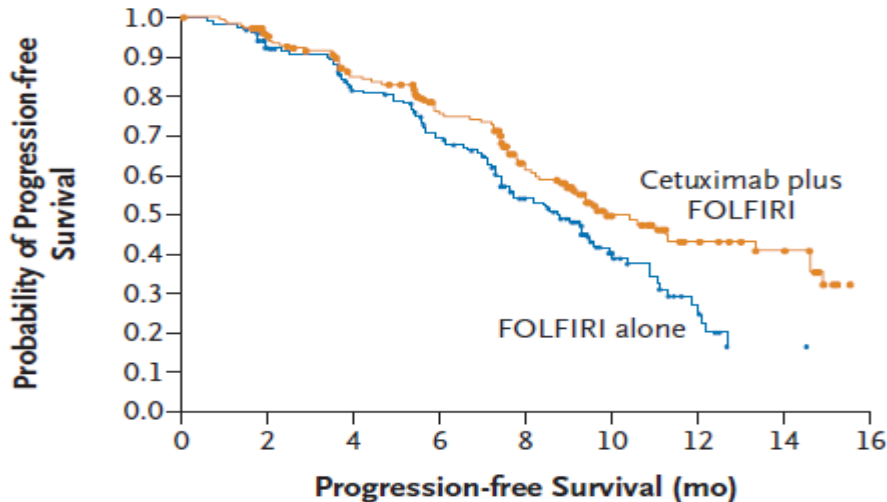


N ENGL J MED 360:14 NEJM.ORG APRIL 2, 2009

ORIGINAL ARTICLE

Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer

Eric Van Cutsem, M.D., Ph.D., Claus-Henning Köhne, M.D., Erika Hitre, M.D., Ph.D., Jerzy Zaluski, M.D., Chung-Rong Chang Chien, M.D., Anatoly Makhson, M.D., Ph.D., Geert D'Haens, M.D., Ph.D., Tamás Pintér, M.D., Robert Lim, M.B., Ch.B., György Bodoky, M.D., Ph.D., Jae Kyung Roh, M.D., Ph.D., Gunnar Folprecht, M.D., Paul Ruff, M.D., Christopher Stroh, Ph.D., Sabine Tejpar, M.D., Ph.D., Michael Schlichting, Dipl.-Stat., Johannes Nippgen, M.D., and Philippe Rougier, M.D., Ph.D.



Published Ahead of Print on April 18, 2011 as 10.1200/JCO.2010.33.5091
The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2010.33.5091>

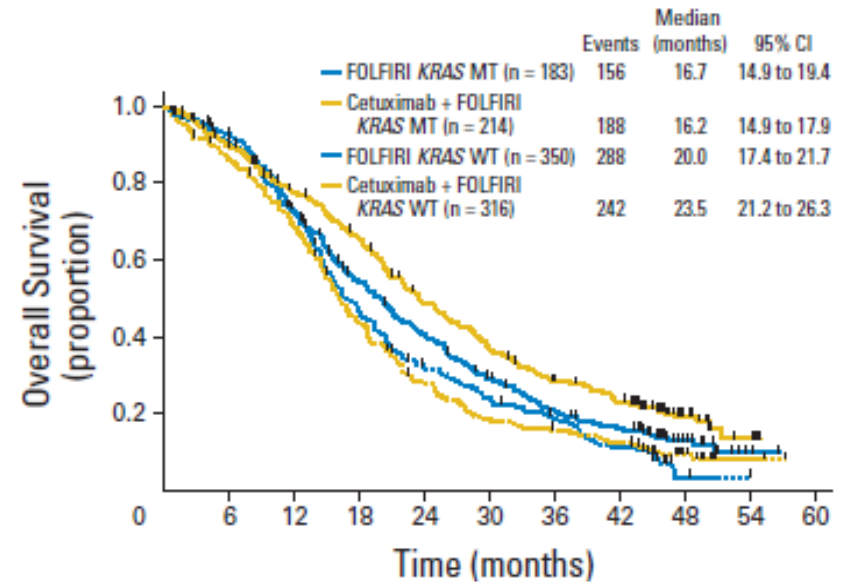
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

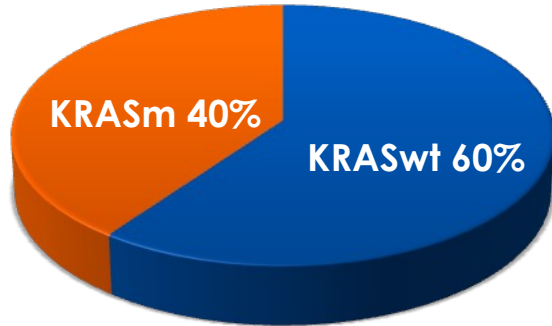
Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status

From the University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium; Klinikum Oldenburg, Oldenburg; University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden; Merck KGaA, Darmstadt.

Eric Van Cutsem, Claus-Henning Köhne, István Láng, Gunnar Folprecht, Marek P. Nowacki, Stefano Cascinu, Igor Shchepotin, Ioan Maurel, David Cunningham, Sabine Tejpar, Michael Schlichting, Angela Zobel, Ilhan Celik, Philippe Rouvier, and Fortunato Ciardiello



Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente – KRAS colon-retto

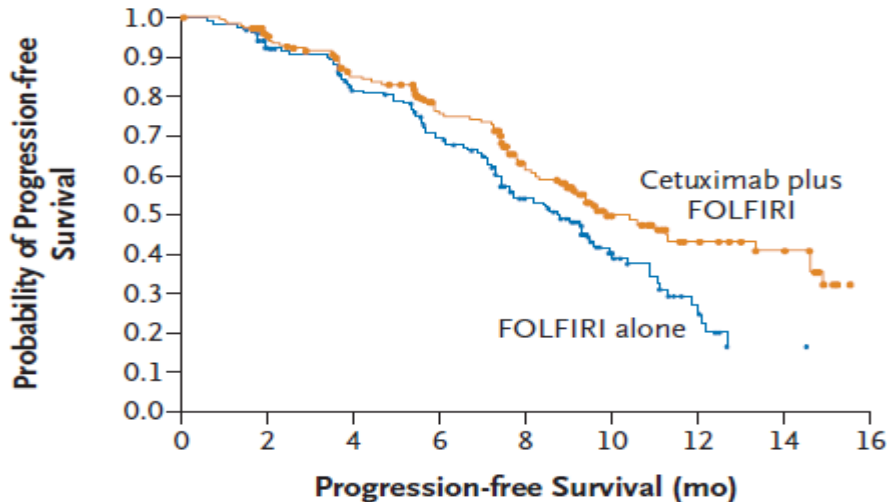


N ENGL J MED 360:14 NEJM.ORG APRIL 2, 2009

ORIGINAL ARTICLE

Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer

Eric Van Cutsem, M.D., Ph.D., Claus-Henning Köhne, M.D., Erika Hitre, M.D., Ph.D., Jerzy Zaluski, M.D., Chung-Rong Chang Chien, M.D., Anatoly Makhson, M.D., Ph.D., Geert D'Haens, M.D., Ph.D., Tamás Pintér, M.D., Robert Lim, M.B., Ch.B., György Bodoky, M.D., Ph.D., Jae Kyung Roh, M.D., Ph.D., Gunnar Folprecht, M.D., Paul Ruff, M.D., Christopher Stroh, Ph.D., Sabine Tejpar, M.D., Ph.D., Michael Schlichting, Dipl.-Stat., Johannes Nippgen, M.D., and Philippe Rougier, M.D., Ph.D.



Published Ahead of Print on April 18, 2011 as 10.1200/JCO.2010.33.5091
The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2010.33.5091>

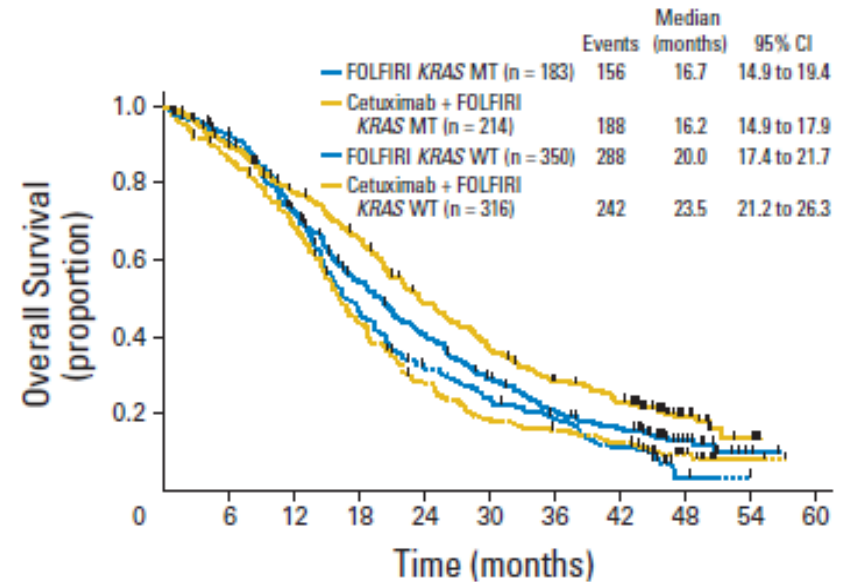
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status

From the University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium; Klinikum Oldenburg, Oldenburg; University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden; Merck KGaA, Darmstadt.

Eric Van Cutsem, Claus-Henning Köhne, István Láng, Gunnar Folprecht, Marek P. Nowacki, Stefano Cascinu, Igor Shchepotin, Ioan Maurel, David Cunningham, Sabine Tejpar, Michael Schlichting, Angela Zobel, Ilhan Celik, Philippe Rougier, and Fortunato Ciardiello

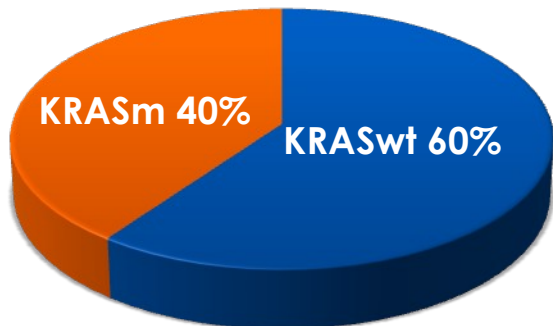


Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente – KRAS colon-retto

VOLUME 28 · NUMBER 31 · NOVEMBER 1 2010

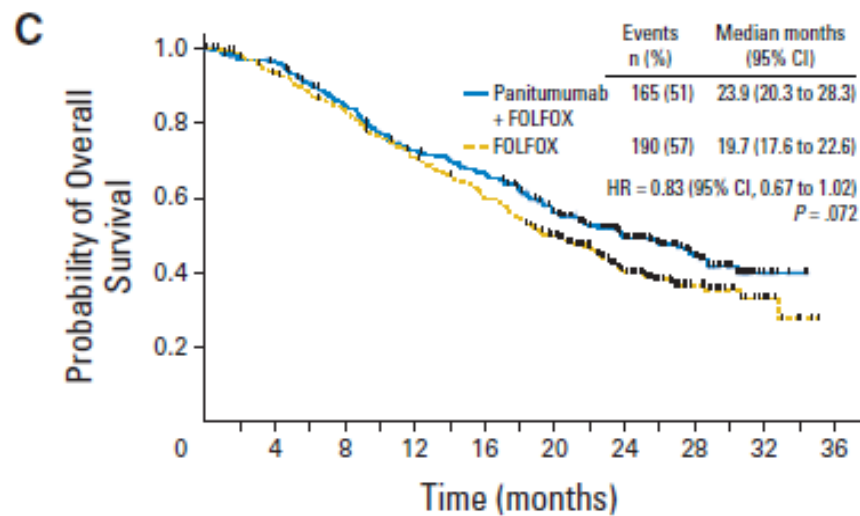
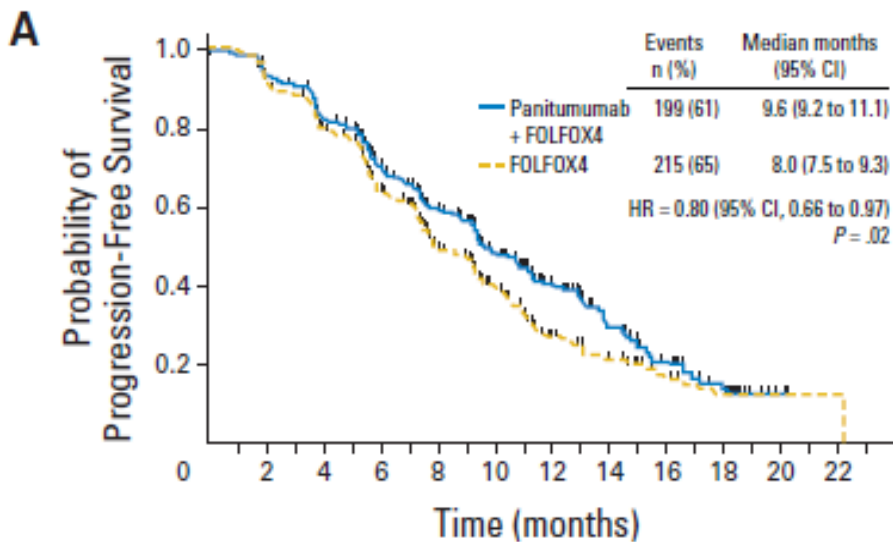
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT



Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study

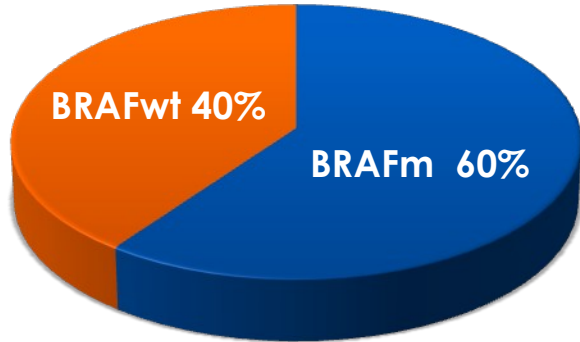
Jean-Yves Douillard, Salvatore Siena, James Cassidy, Josep Taberero, Ronald Burkes, Mario Barugel, Yves Humblet, György Bodoky, David Cunningham, Jacek Jassem, Fernando Rivera, Ilona Kocáková, Paul Ruff, Maria Blasińska-Morawiec, Martin Šmakal, Jean-Luc Canon, Mark Rother, Kelly S. Oliner, Michael Wolf, and Jennifer Gansert



Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente – BRAF melanoma

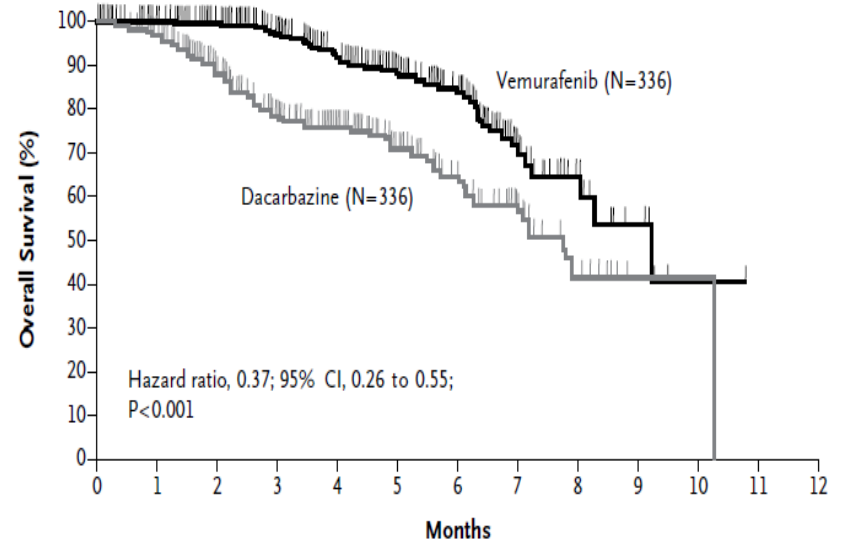
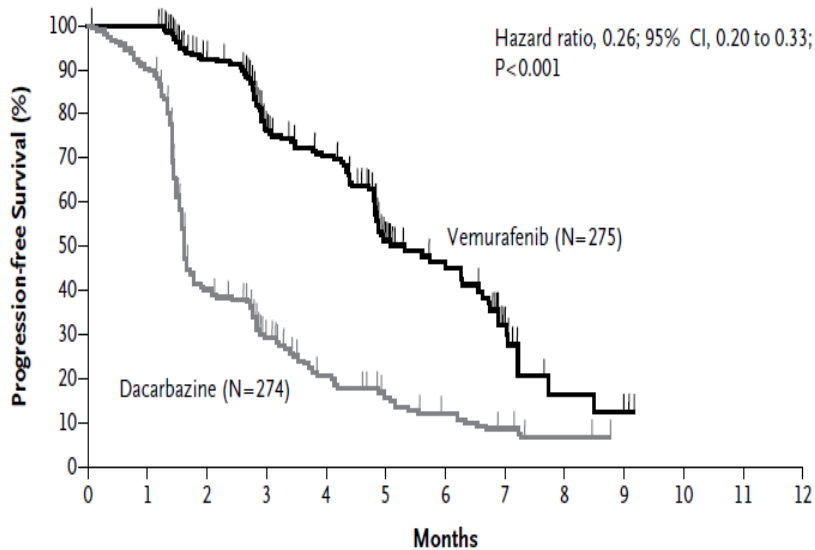
N Engl J Med 2011.

ORIGINAL ARTICLE



Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation

Paul B. Chapman, M.D., Axel Hauschild, M.D., Caroline Robert, M.D., Ph.D., John B. Haanen, M.D., Paolo Ascierto, M.D., James Larkin, M.D., Reinhard Dummer, M.D., Claus Garbe, M.D., Alessandro Testori, M.D., Michele Maio, M.D., David Hogg, M.D., Paul Lorigan, M.D., Celeste Lebbe, M.D., Thomas Jouary, M.D., Dirk Schadendorf, M.D., Antoni Ribas, M.D., Steven J. O’Day, M.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., John M. Kirkwood, M.D., Alexander M.M. Eggermont, M.D., Ph.D., Brigitte Dreno, M.D., Ph.D., Keith Nolop, M.D., Jiang Li, Ph.D., Betty Nelson, M.A., Jeannie Hou, M.D., Richard J. Lee, M.D., Keith T. Flaherty, M.D., and Grant A. McArthur, M.B., B.S., Ph.D., for the BRIM-3 Study Group*



Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente – EGFR polmone

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

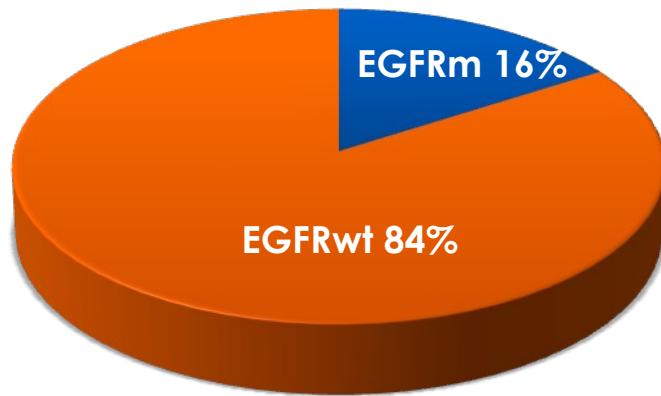
ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 3, 2009

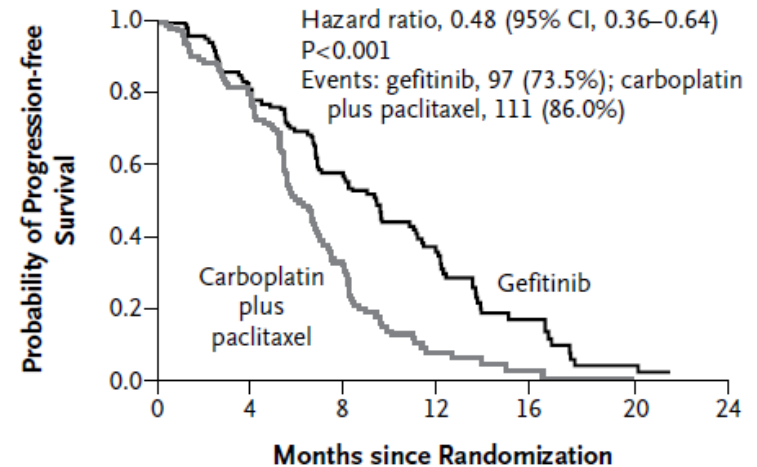
VOL. 361 NO. 10

Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma

Tony S. Mok, M.D., Yi-Long Wu, M.D., F.A.C.S., Sumitra Thongprasert, M.D., Chih-Hsin Yang, M.D., Ph.D., Da-Tong Chu, M.D., Nagahiro Saijo, M.D., Ph.D., Patrapim Sunpaweravong, M.D., Baohui Han, M.D., Benjamin Margono, M.D., Ph.D., F.C.C.P., Yukito Ichinose, M.D., Yutaka Nishiwaki, M.D., Ph.D., Yuichiro Ohe, M.D., Ph.D., Jin-Ji Yang, M.D., Busyamas Chewaskulyong, M.D., Haiyi Jiang, M.D., Emma L. Duffield, M.Sc., Claire L. Watkins, M.Sc., Alison A. Armour, F.R.C.R., and Masahiro Fukuoka, M.D., Ph.D.



B EGFR-Mutation–Positive



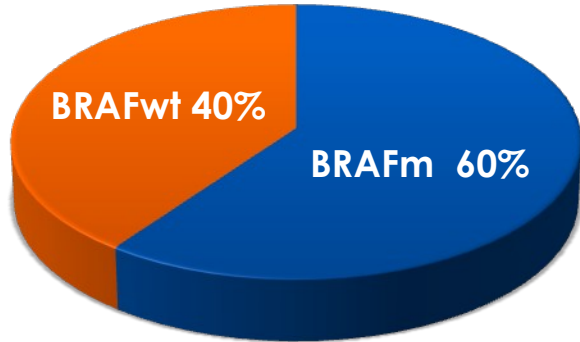
No. at Risk

| | | | | | | | |
|-----------------------------|-----|-----|----|----|----|---|---|
| Gefitinib | 132 | 108 | 71 | 31 | 11 | 3 | 0 |
| Carboplatin plus paclitaxel | 129 | 103 | 37 | 7 | 2 | 1 | 0 |

Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente – BRAF melanoma

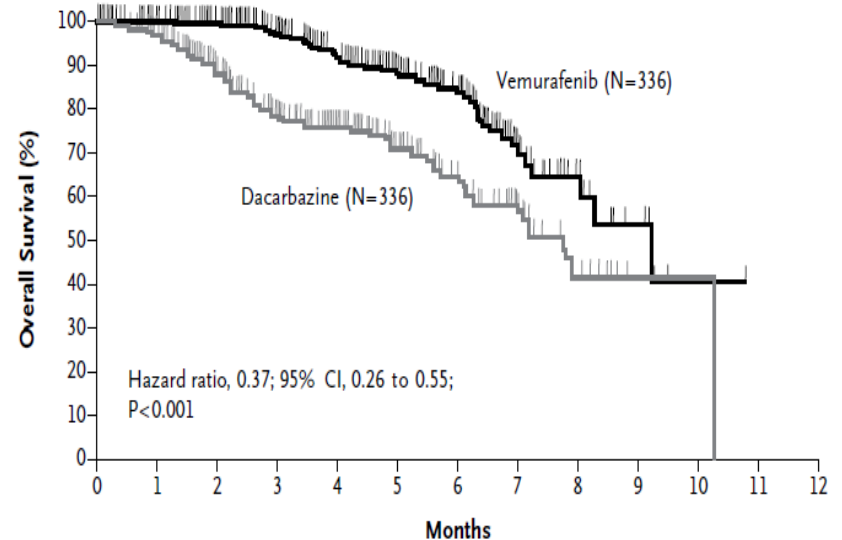
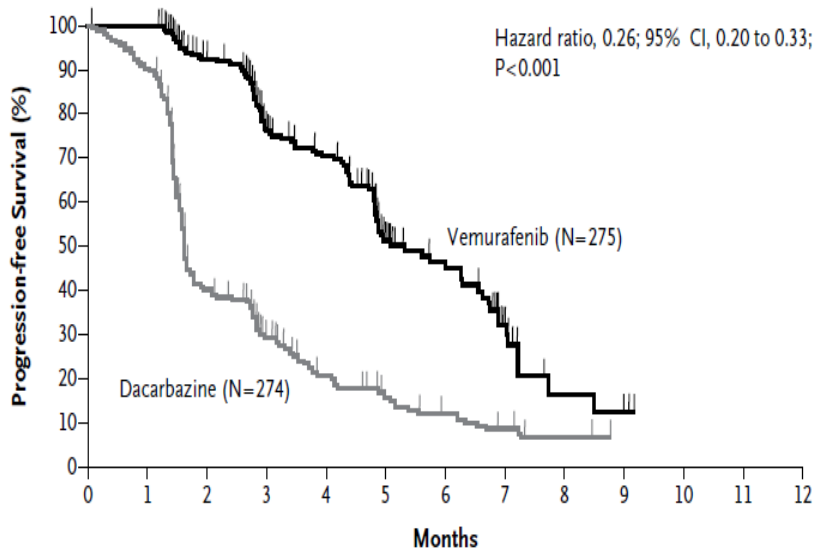
N Engl J Med 2011.

ORIGINAL ARTICLE



Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation

Paul B. Chapman, M.D., Axel Hauschild, M.D., Caroline Robert, M.D., Ph.D., John B. Haanen, M.D., Paolo Ascierto, M.D., James Larkin, M.D., Reinhard Dummer, M.D., Claus Garbe, M.D., Alessandro Testori, M.D., Michele Maio, M.D., David Hogg, M.D., Paul Lorigan, M.D., Celeste Lebbe, M.D., Thomas Jouary, M.D., Dirk Schadendorf, M.D., Antoni Ribas, M.D., Steven J. O’Day, M.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., John M. Kirkwood, M.D., Alexander M.M. Eggermont, M.D., Ph.D., Brigitte Dreno, M.D., Ph.D., Keith Nolop, M.D., Jiang Li, Ph.D., Betty Nelson, M.A., Jeannie Hou, M.D., Richard J. Lee, M.D., Keith T. Flaherty, M.D., and Grant A. McArthur, M.B., B.S., Ph.D., for the BRIM-3 Study Group*

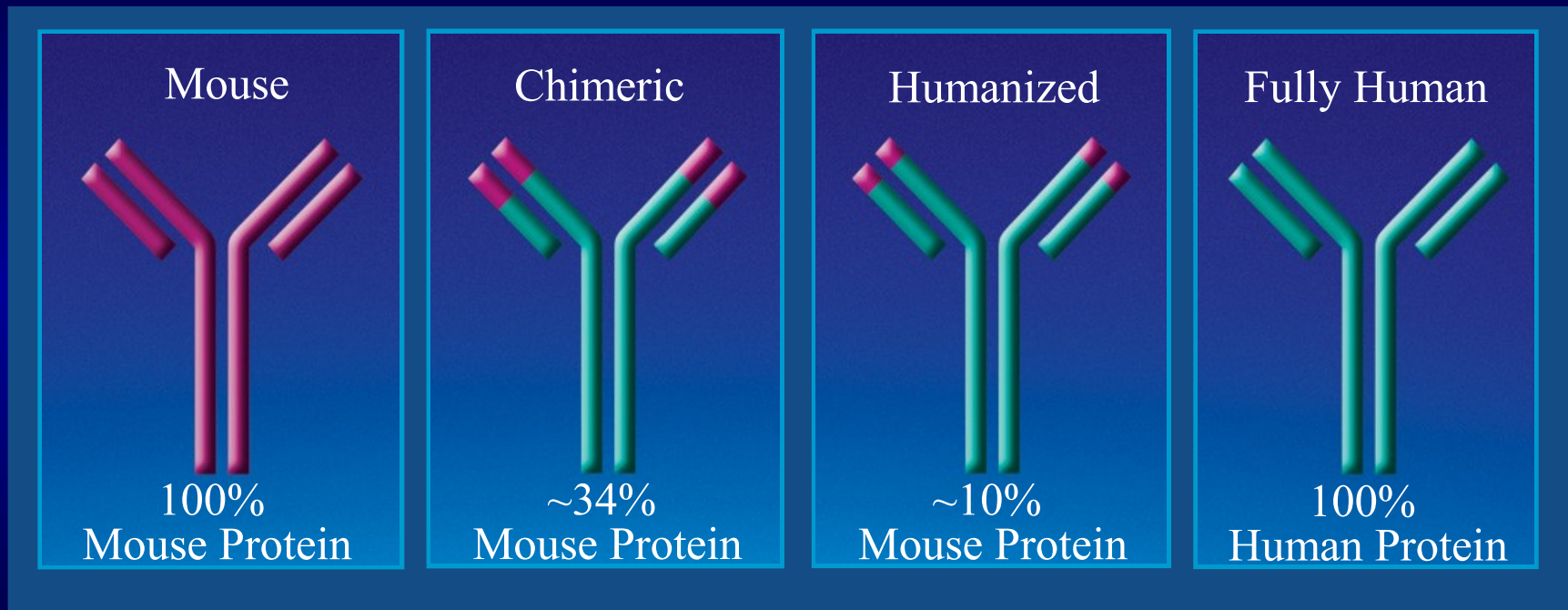


Terapie “personalizzate” dei tumori solidi biomarker-dipendenti

Vantaggi

- Selezione dei pazienti prima della terapia
- Strategia terapeutica e trattamenti sequenziali
- Migliore efficacia
- Evitare tossicità nei pazienti “resistenti”
- Appropriata della terapia
- Razionalizzazione e controllo della spesa sanitaria

Gli anticorpi monoclonali



Rituximab e linfomi

Bone marrow and peripheral blood

Lymph node

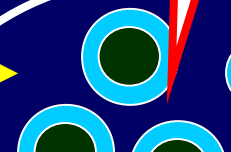
B-cell precursor

Naive B-lymphocyte

Mantle Cell L.

Burkitt

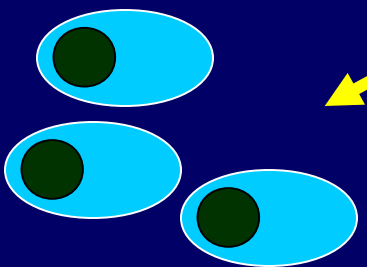
Follicular



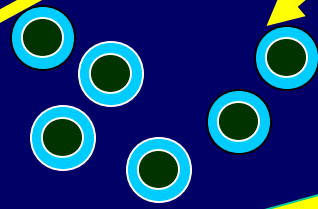
Marginal zone

Mantle-zone

Germinal Centre



plasmacells

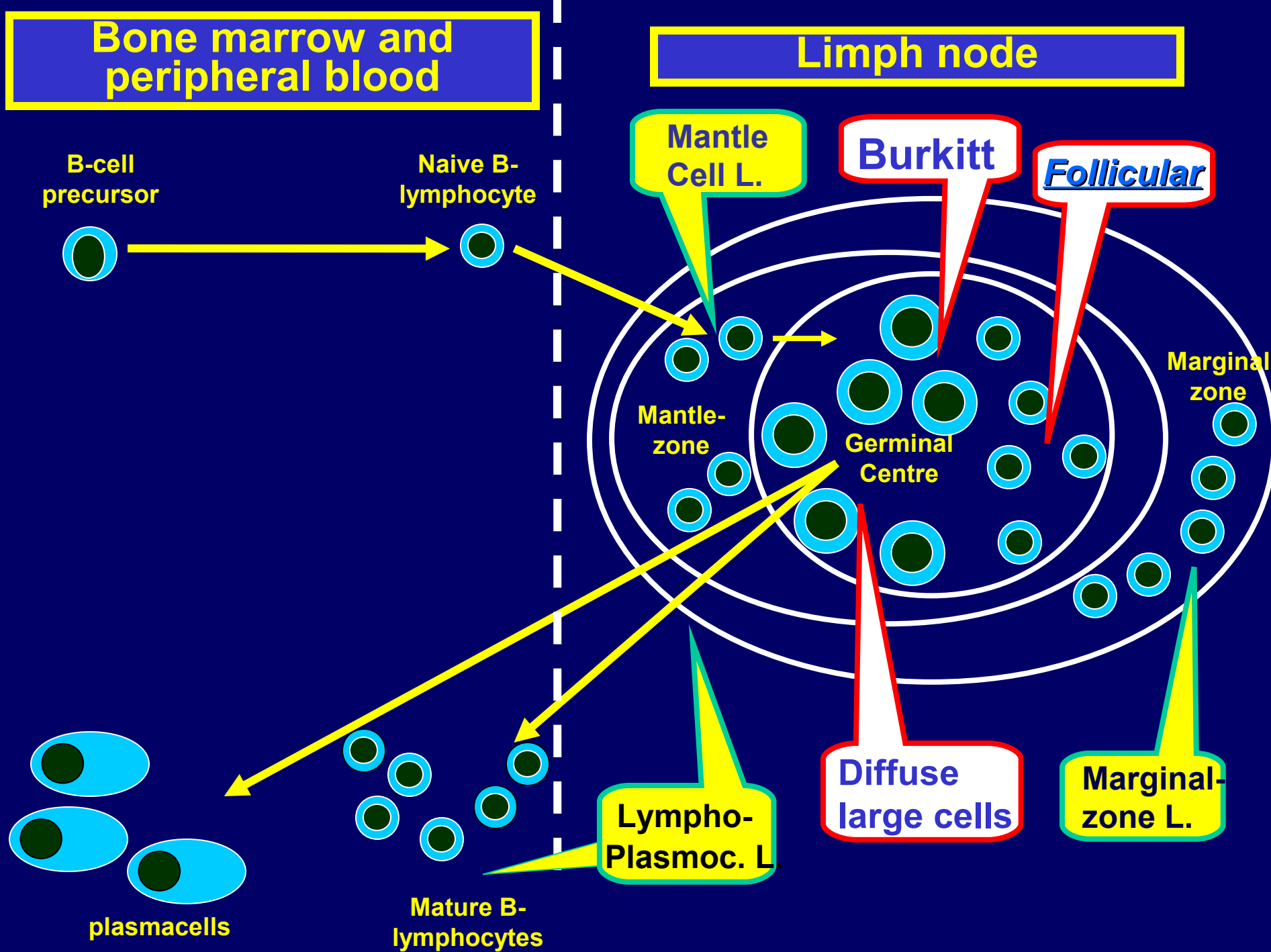


Mature B-lymphocytes

Lympho-Plasmoc. L.

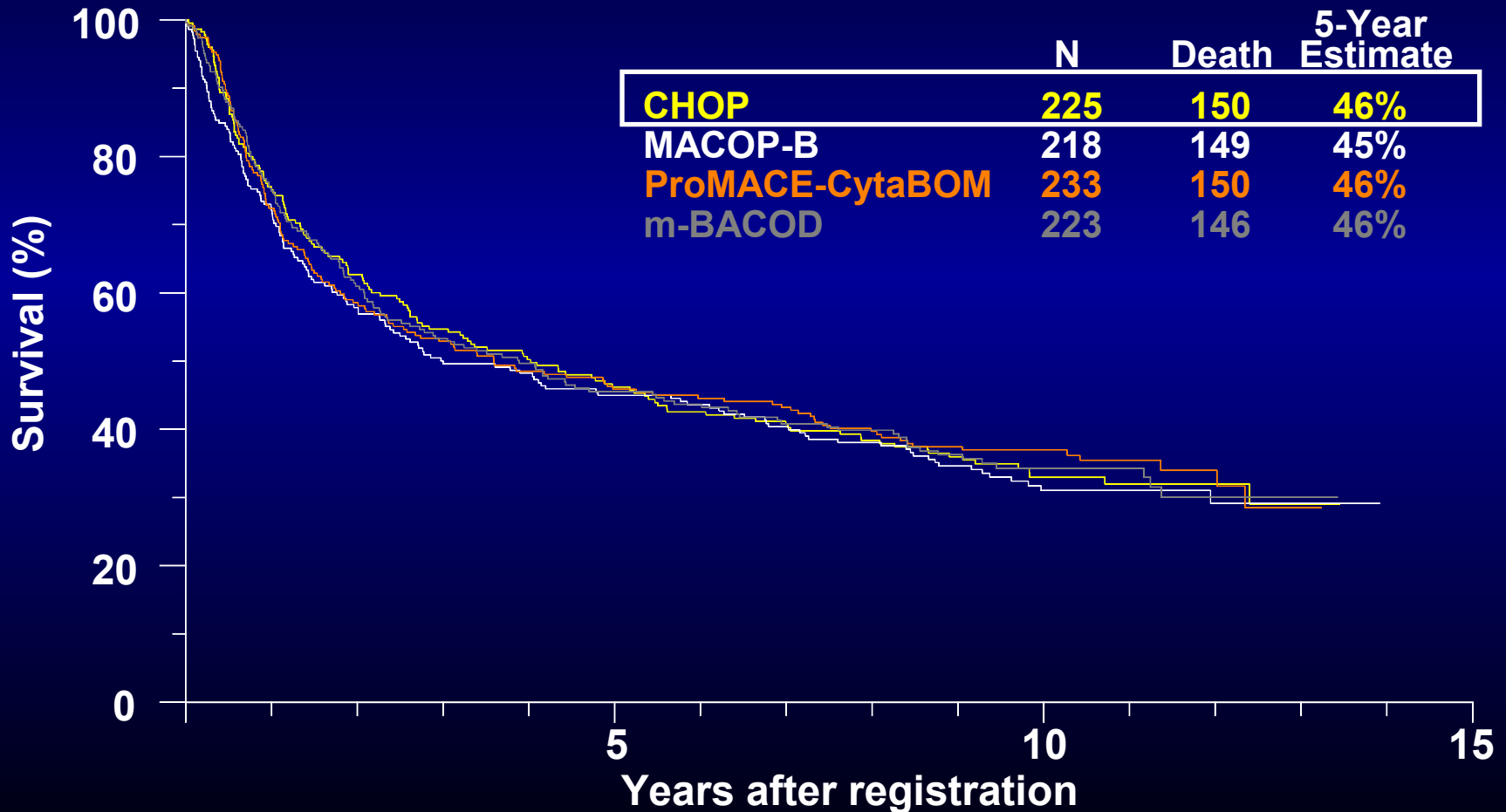
Diffuse large cells

Marginal-zone L.



SWOG 8516 randomised trial in advanced stage aggressive NHL

1993



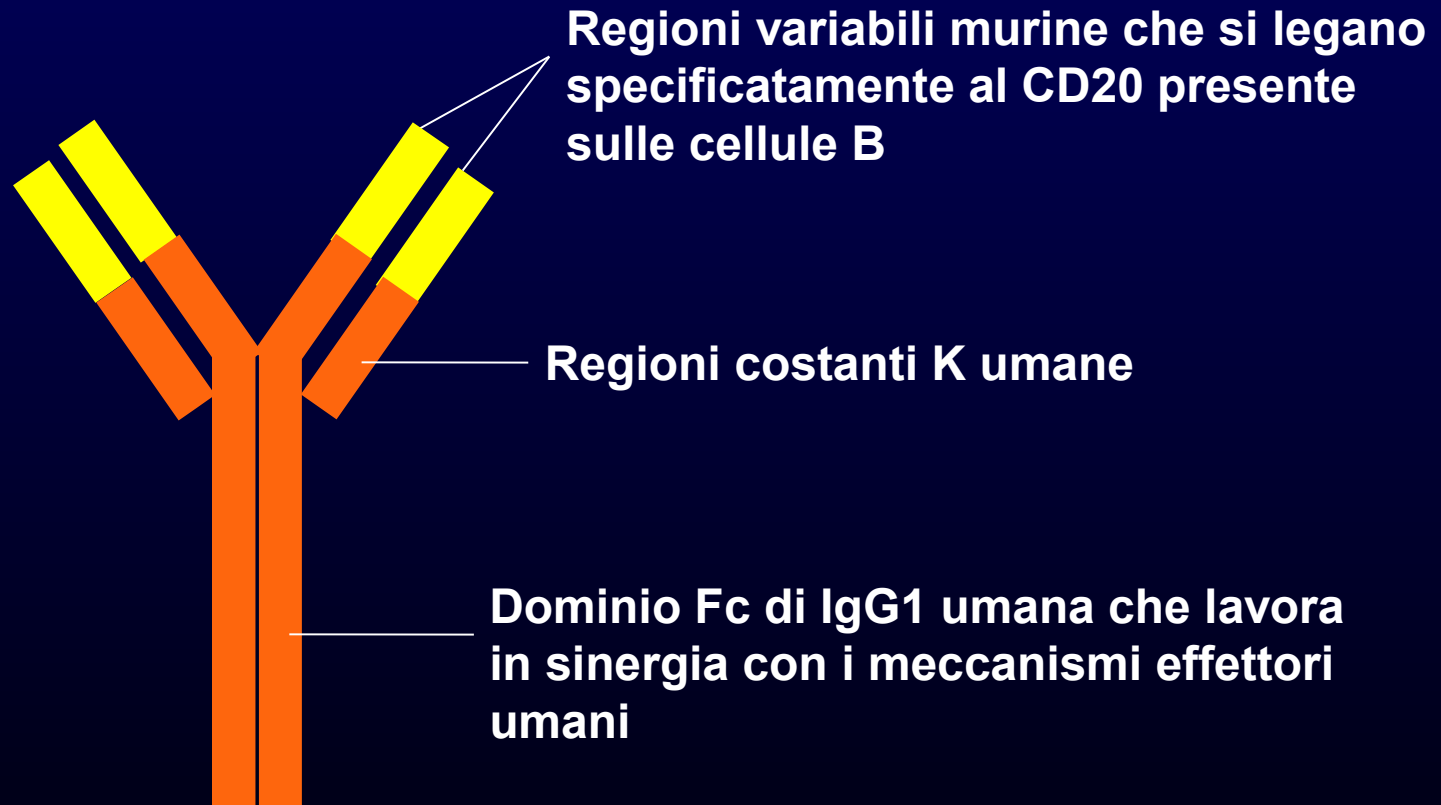
Updated from Fisher RI et al. N Engl J Med 1993;328:1002

Rituximab (Mabthera®)

November 1997

FDA approval of Rituximab (MabThera® / Rituxan®) as the first antibody for cancer therapy

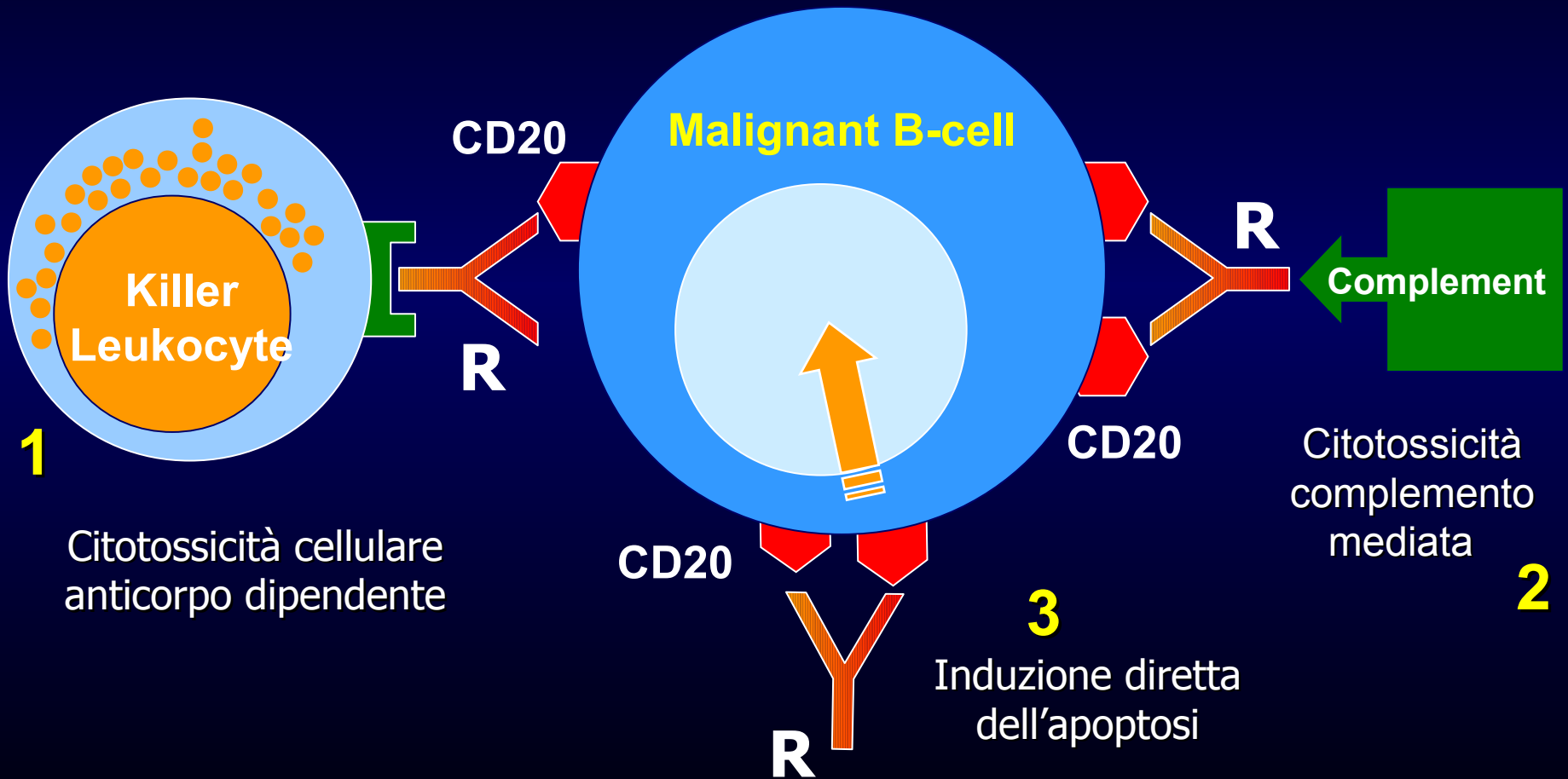
RITUXIMAB: DESCRIZIONE DELLA MOLECOLA



Anticorpo monoclonale chimerico IgG1/K

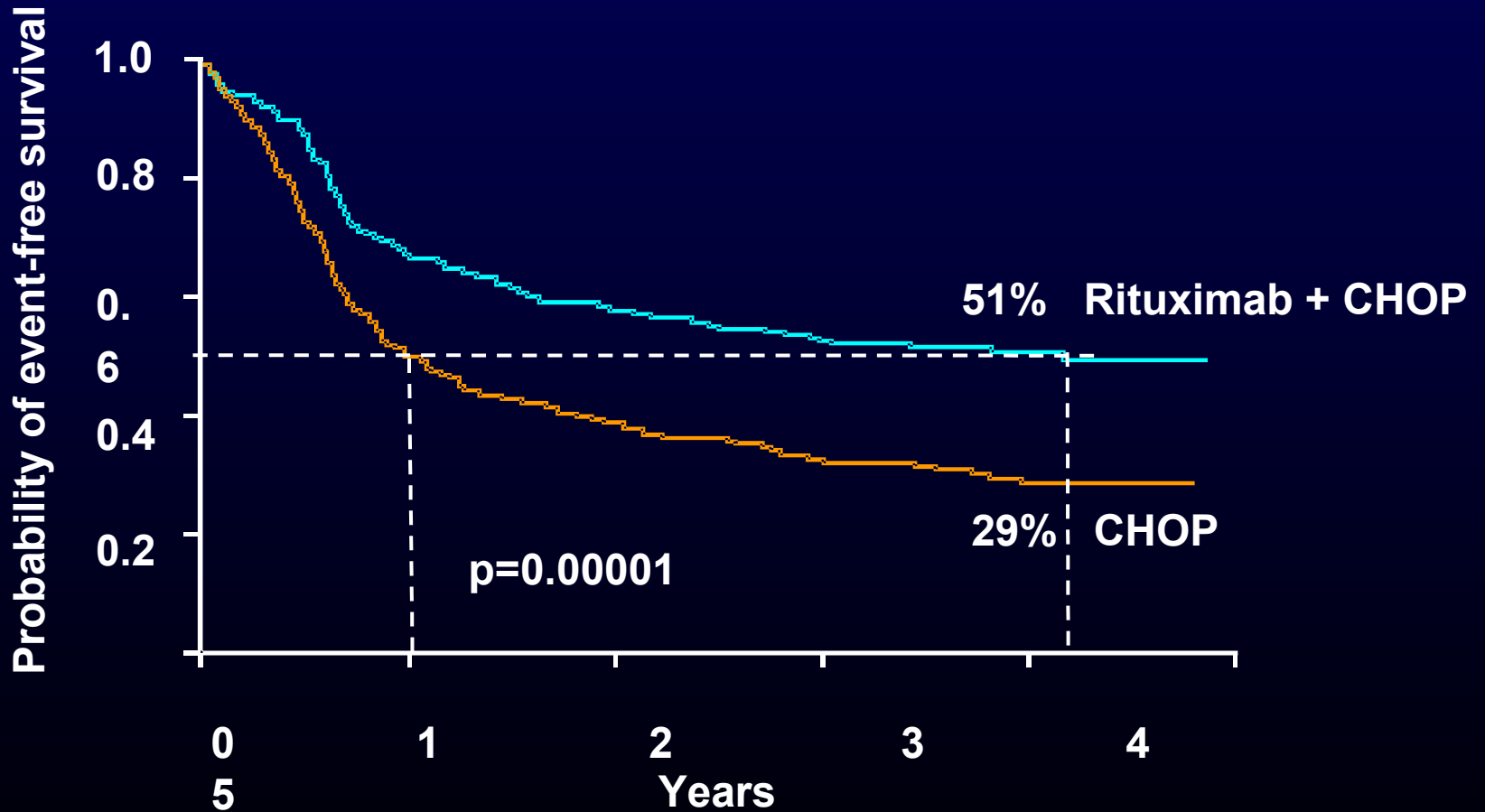
E' una glicoproteina di 1328 aminoacidi con peso di 145 kD

Anti- CD20 (Rituximab; Mabthera®) mechanism of action



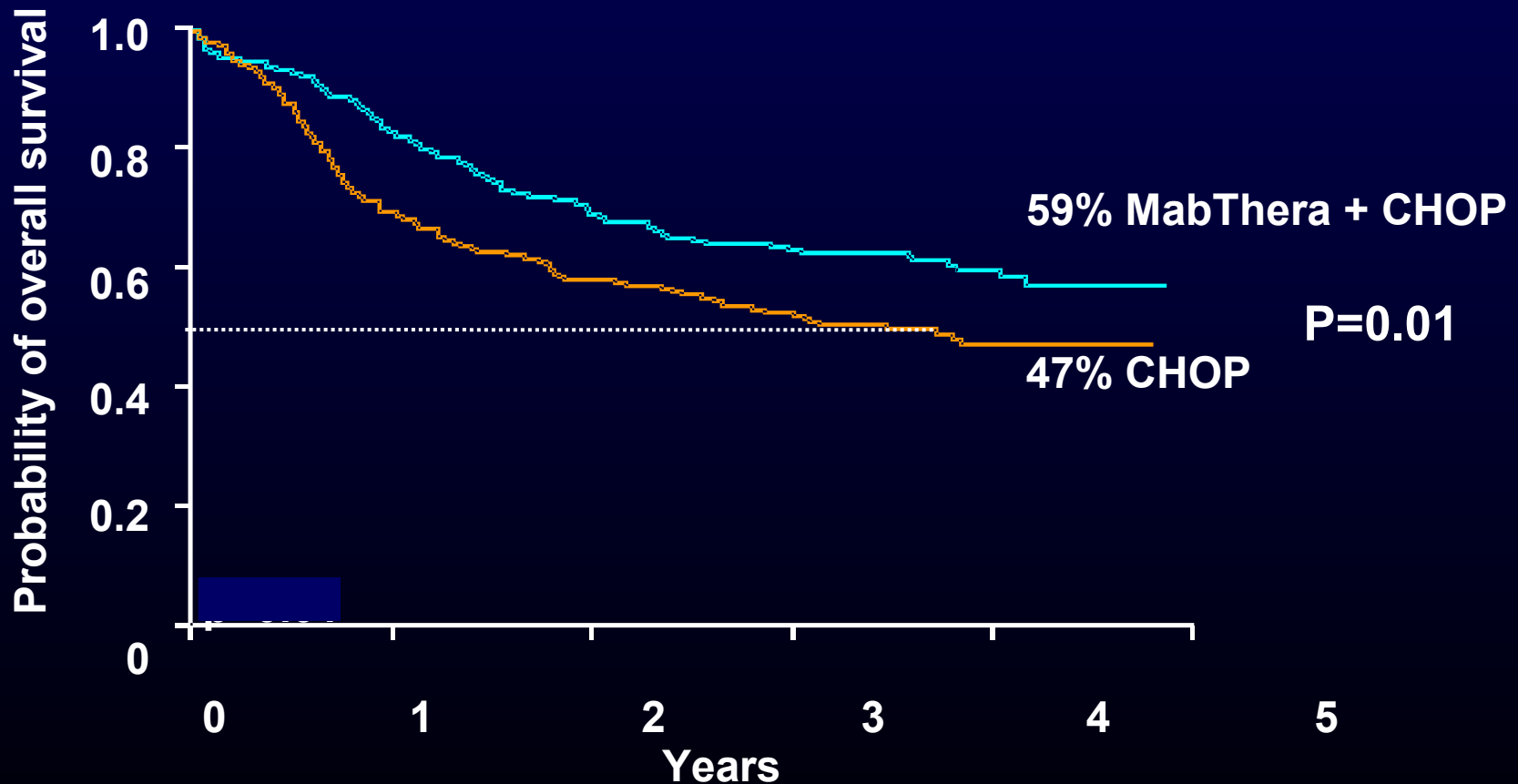
CHOP vs R-CHOP in DLBCL 60-80 years

Event-free survival: 4-year update



CHOP vs R-CHOP in DLBCL 60-80 years

Overall survival: 4-year update



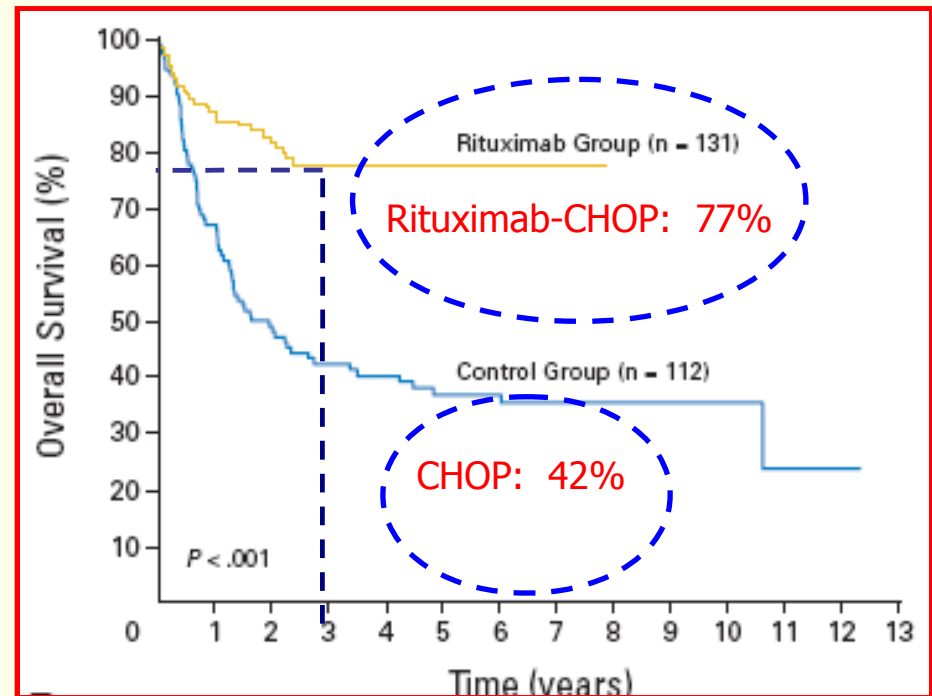
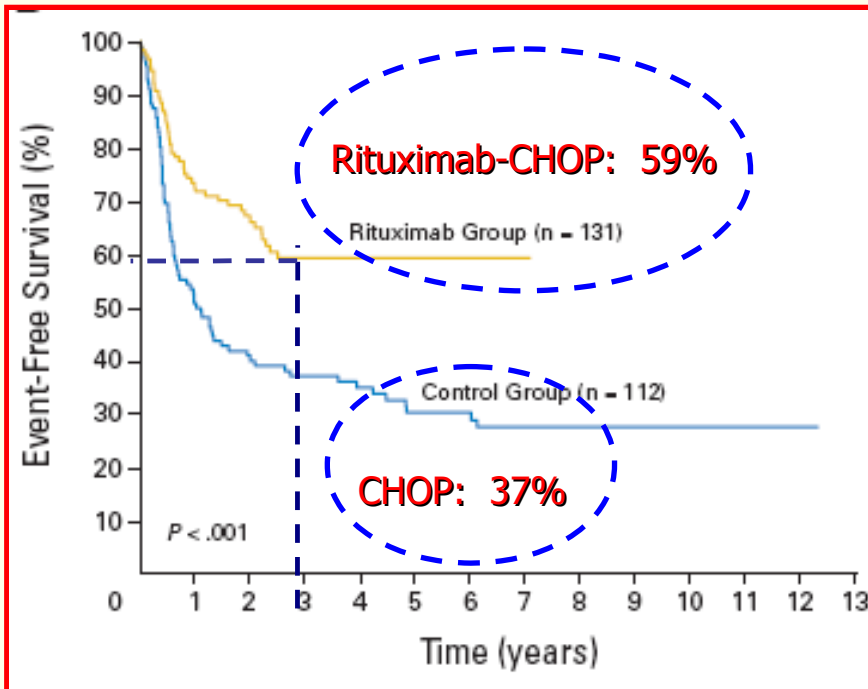
2008

Addition of Rituximab to Standard Chemotherapy Improves the Survival of Both the Germinal Center B-Cell-Like and Non-Germinal Center B-Cell-Like Subtypes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Kai Fu, Dennis D. Weisenburger, William W.L. Choi, Kyle D. Perry, Lynette M. Smith, Xinlan Shi, Christine P. Hans, Timothy C. Greiner, Philip J. Bierman, R. Gregory Bociek, James O. Armitage, Wing C. Chan, and Julie M. Vose

EFS

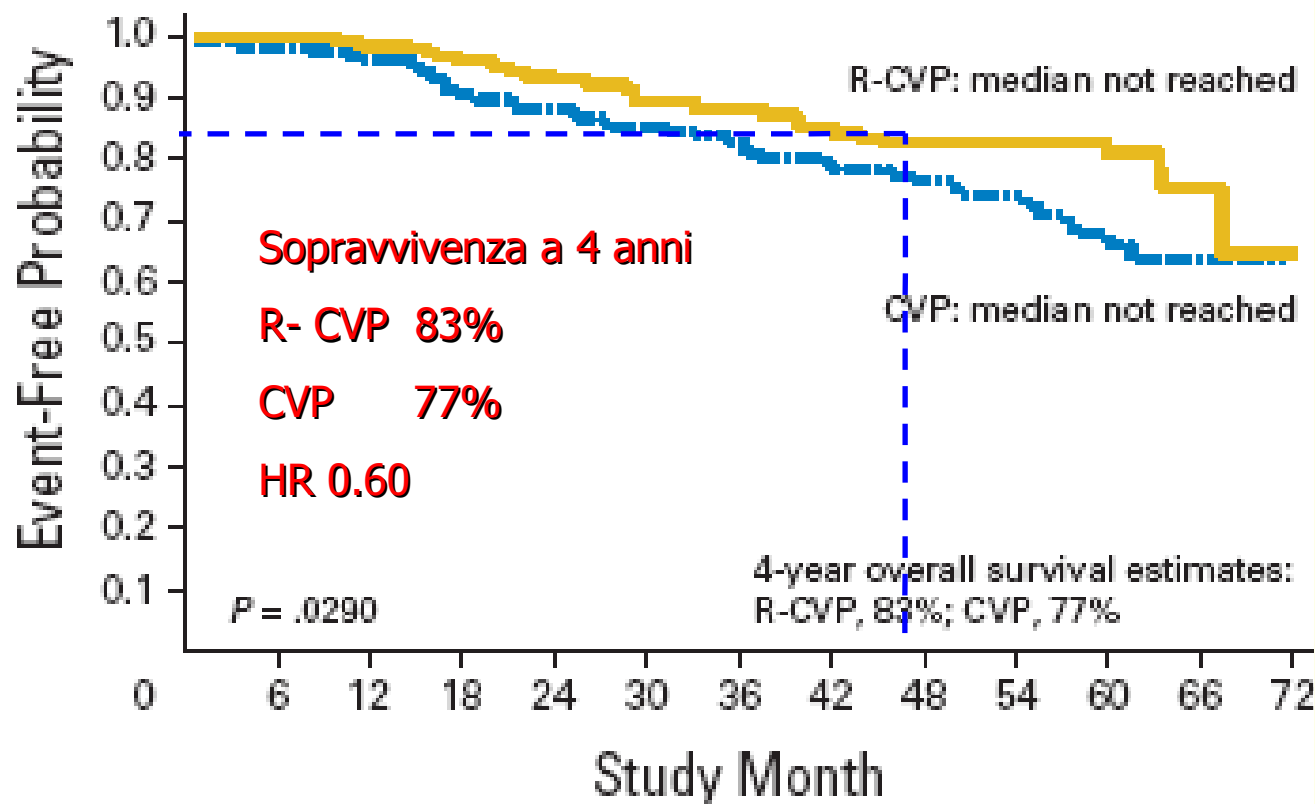
OS



2008

Phase III Study of R-CVP Compared With Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone Alone in Patients With Previously Untreated Advanced Follicular Lymphoma

Robert Marcus, Kevin Imrie, Philippe Solal-Celigny, John V. Catalano, Anna Dmoszynska, João C. Raposo, Fritz C. Offner, José Gomez-Codina, Andrew Belch, David Cunningham, Elisabeth Wassner-Fritsch, and George Stein



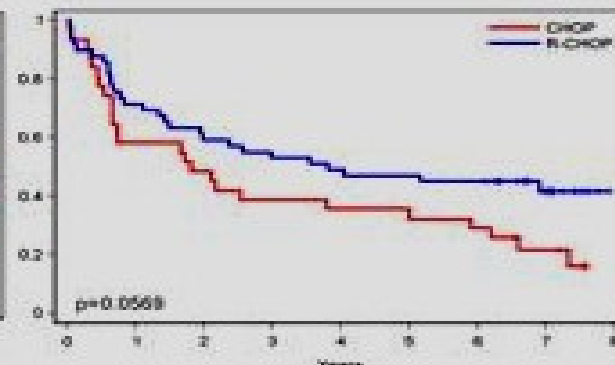
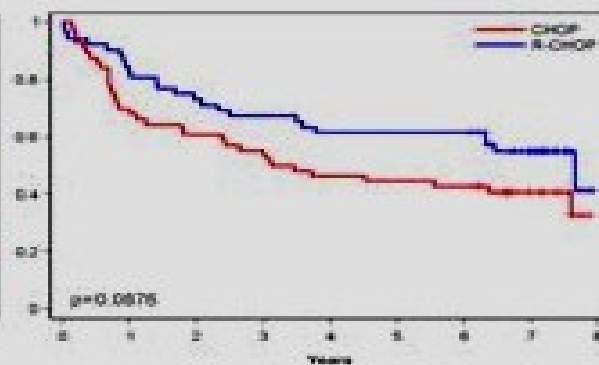
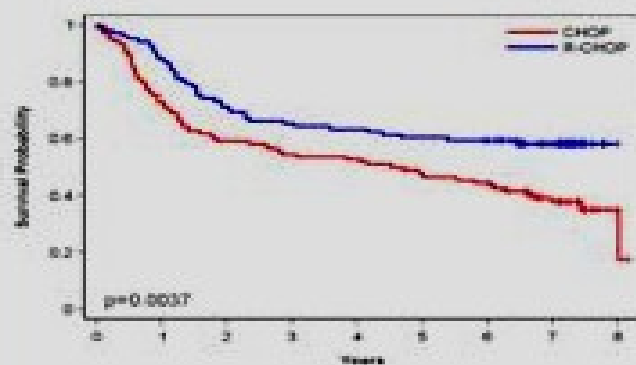
Presentation: Long-term results of the GELA study comparing R-CHOP and CHOP diffuse large B-cell lymphoma show good survival in poor-risk patients.

Overall survival according to age

60-69 years

70-74 years

75-80 years



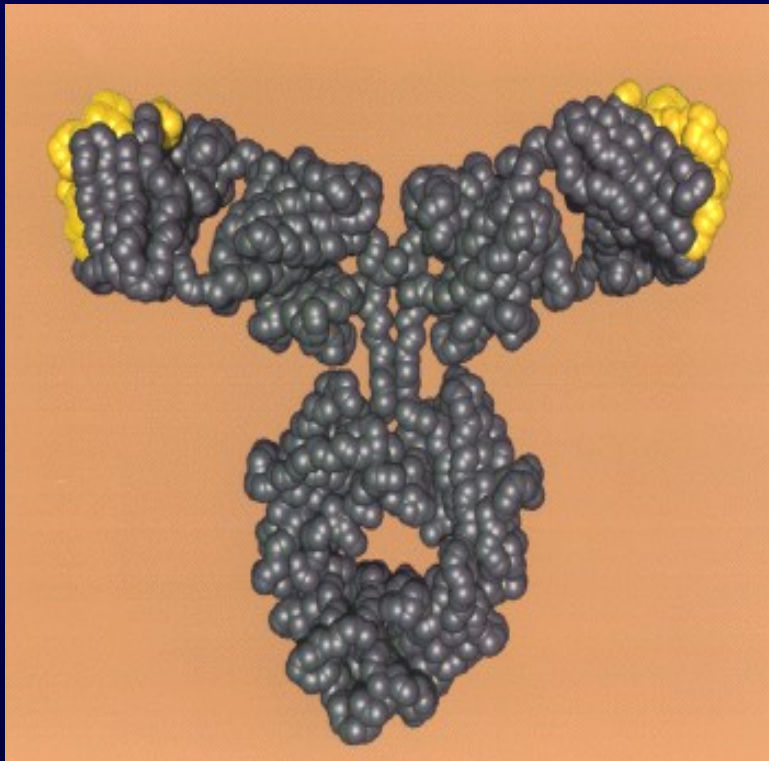
| | 60-69 | 70-74 | 75-80 |
|----------------------|-------|-------|-------|
| <u>7-year OS (%)</u> | 40 | 41 | 21 |
| | 58 | 55 | 41 |

Follicular Lymphoma, Survival, and Rituximab: Is It Time to Declare Victory?

Sandra J. Horning, *Stanford University Medical Center, Stanford, CA*

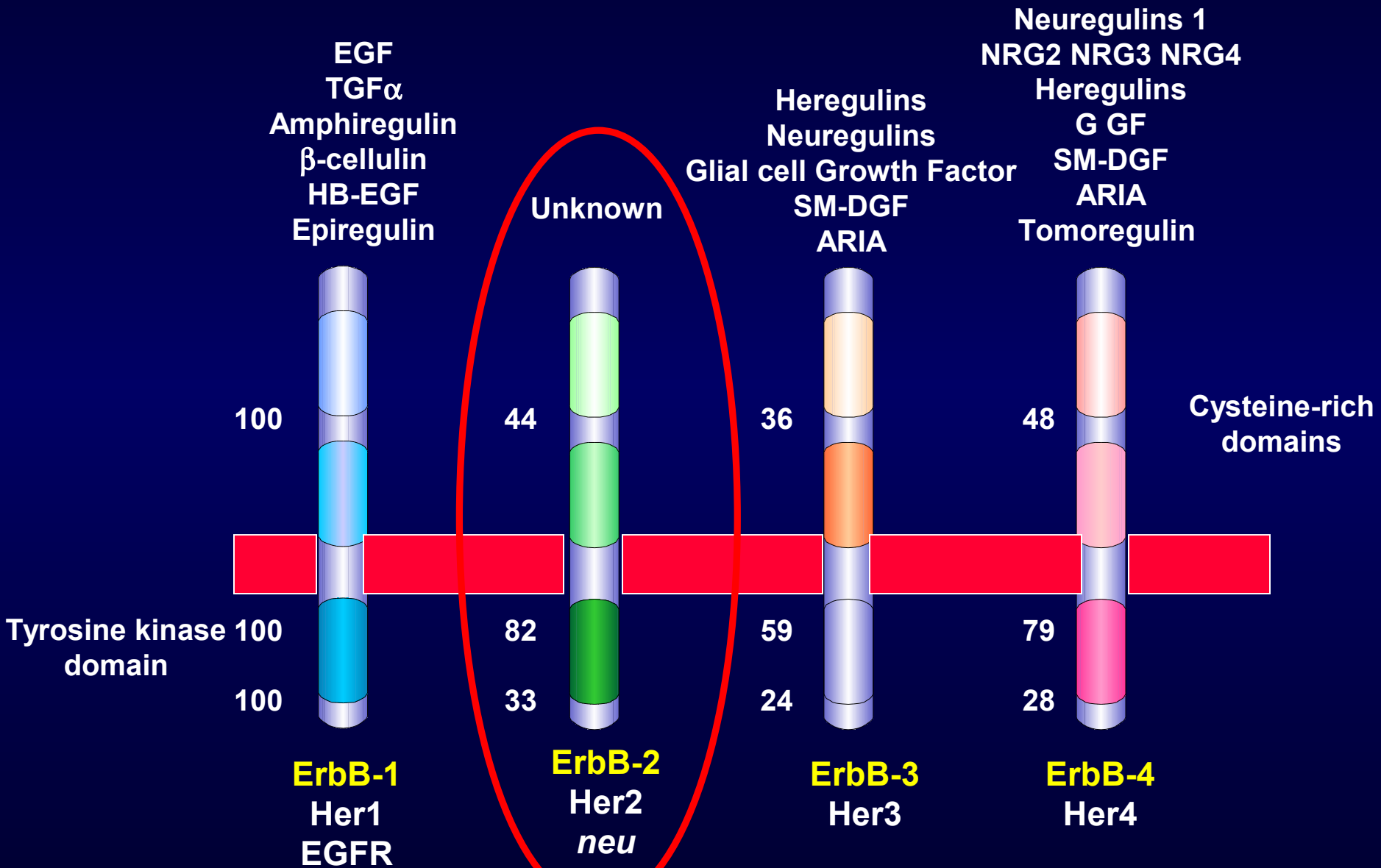
- Rituximab represents the most important advance in the treatment of B-cell lymphoma in the past 30 years.
- It is time to declare a **giant leap forward** for patients with follicular lymphoma. But it is premature to declare victory.

Herceptin[®] (trastuzumab): humanised anti-HER2 monoclonal antibody



- High affinity ($K_d=0.1\text{nM}$) and specificity
- 95% human, 5% murine
 - decreased potential for immunogenicity

The ErbB family and ligands



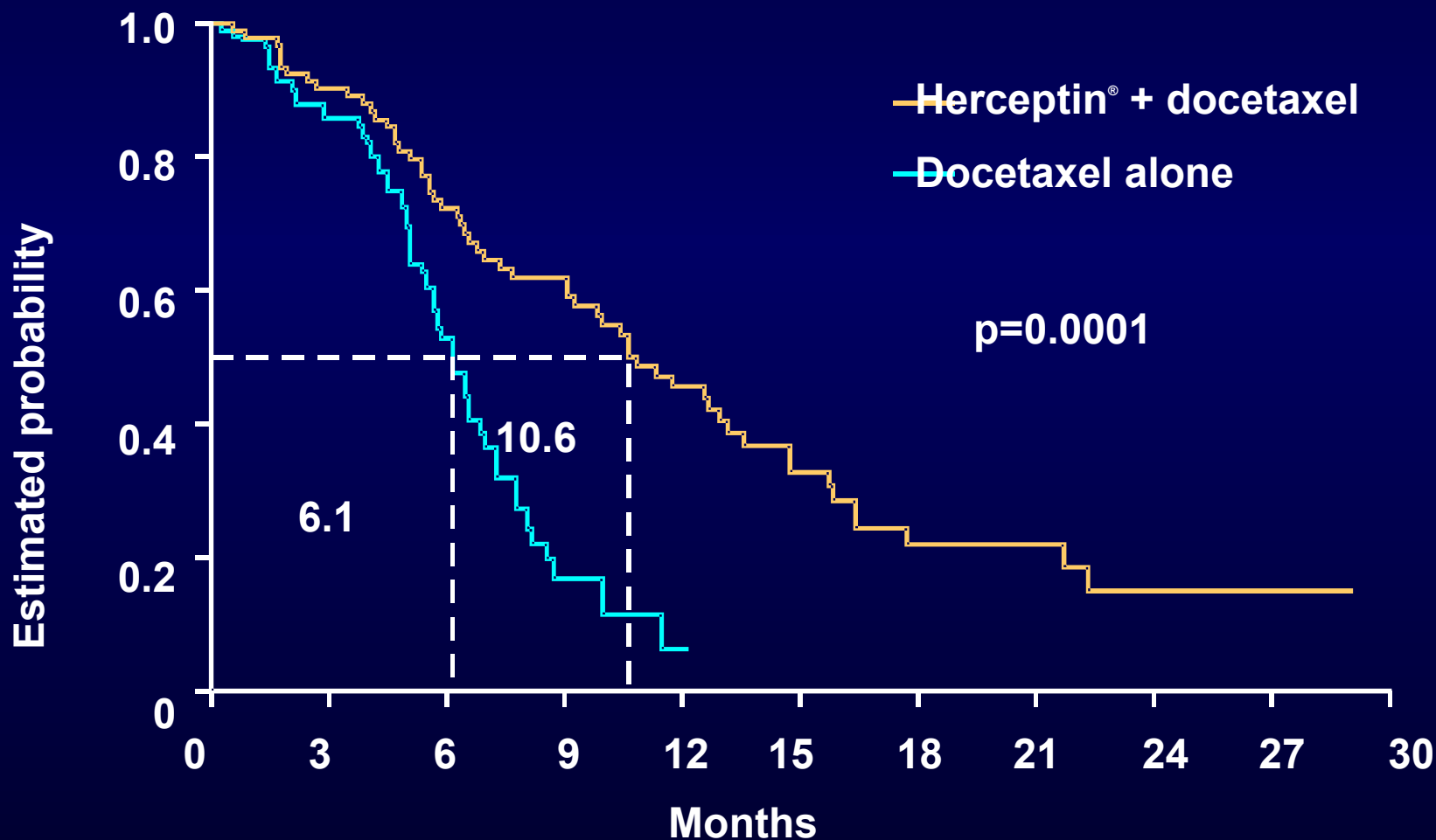
Ruolo di Her-2 nel carcinoma mammario

- L'amplificazione genica o la sovraespressione di HER-2 produce recettori HER-2 attivati che stimolano la crescita cellulare.
- L'amplificazione genica o la sovraespressione di HER-2 è presente nel 20-30% dei carcinomi mammari.
- I tumori HER-2 positivi sono associati ad una cattiva prognosi e ad un breve intervallo libero da malattia.

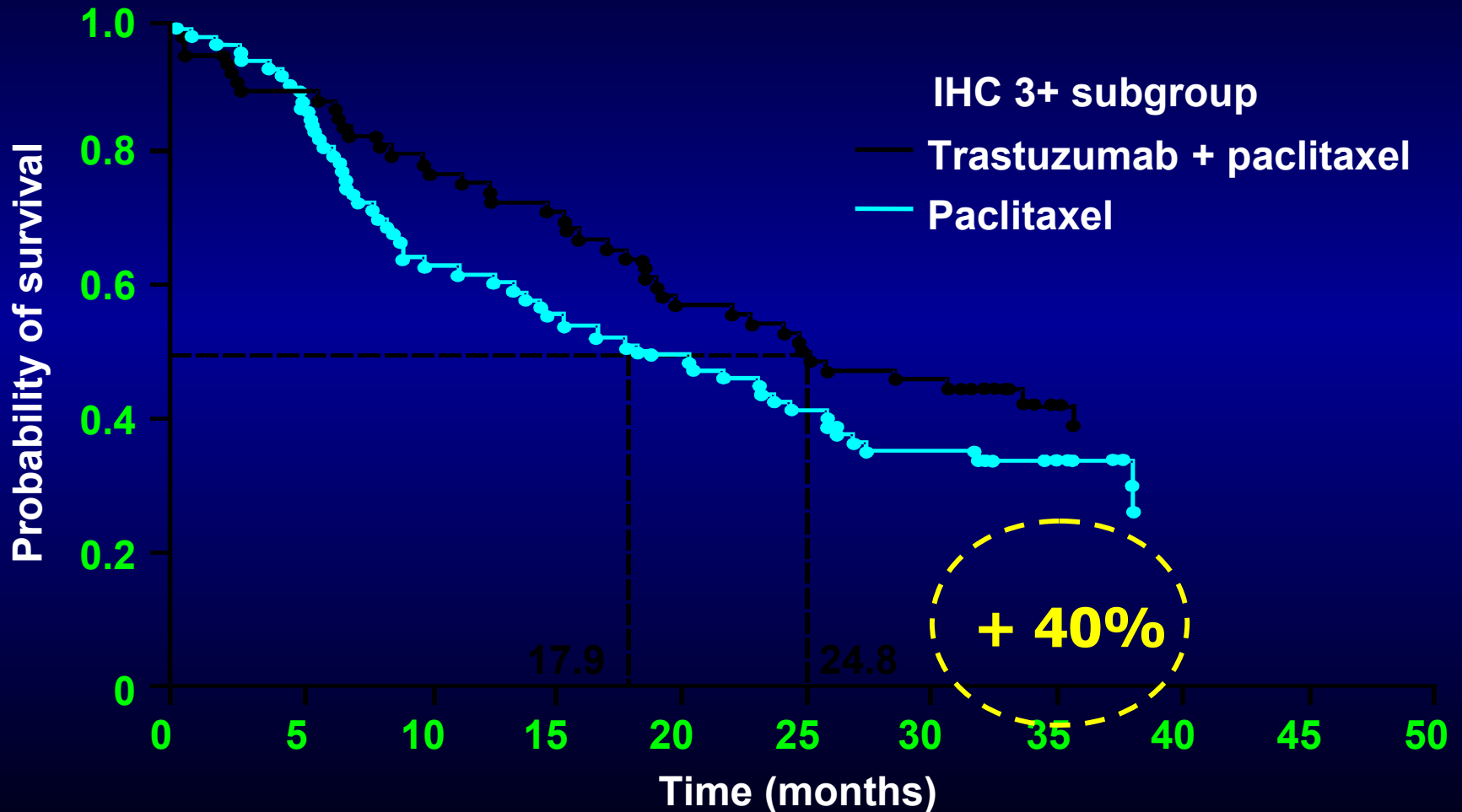
Slamon DJ, Science 1987

Carcinoma mammario metastastico

M77001: time to disease progression

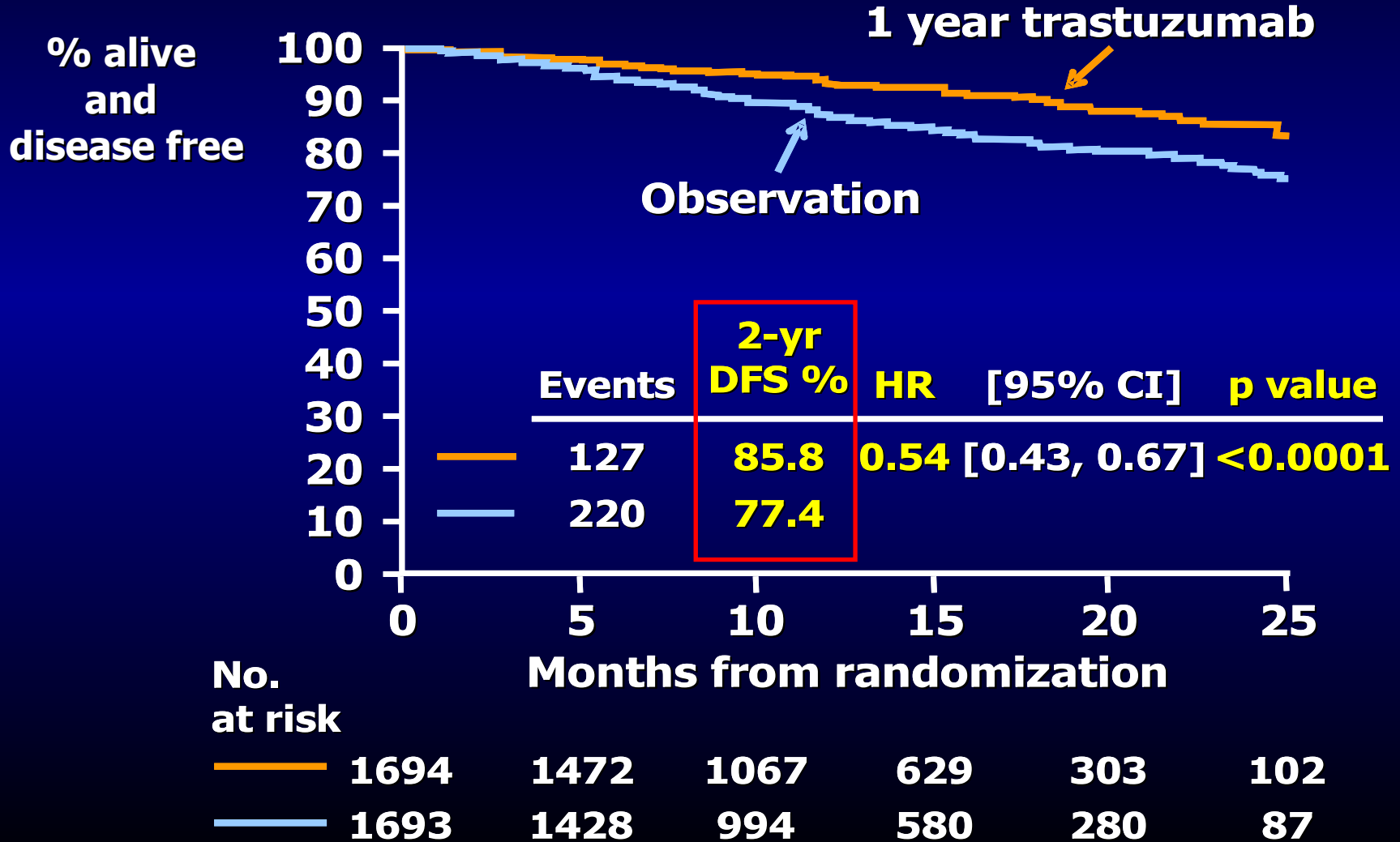


Slamon trial Trastuzumab plus chemotherapy: OS (IHC 3+, paclitaxel subgroup)





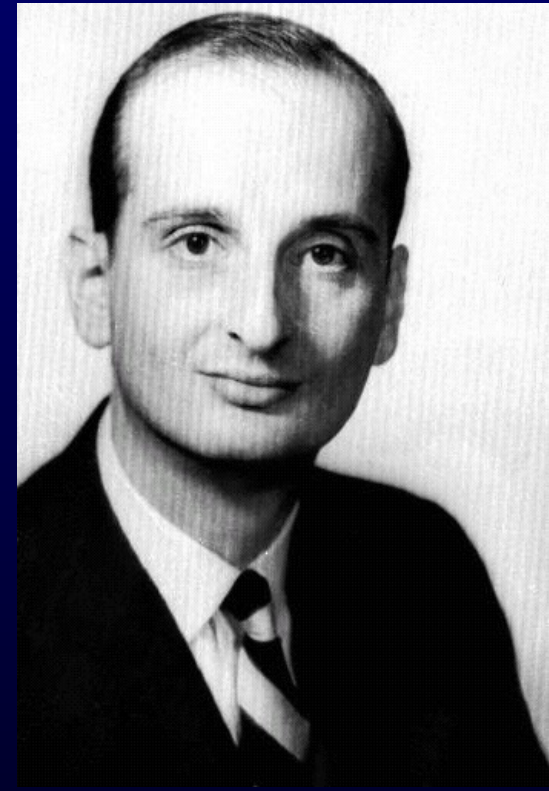
DISEASE-FREE SURVIVAL



1971

Judah Folkman ipotizza che la **crescita tumorale dipenda dalla angiogenesi...**

... con gli anni si comprende che una neoplasia, nelle sue fasi iniziali è limitata ad un 'piccolo' numero di cellule e in genere non è vascolarizzata. In questa fase il tumore è quiescente. Con la formazione di nuovi vasi il tumore si sviluppa



1994

M. O'Reilly identifica il primo inibitore angiogenico endogeno: l'angiostatina

1999

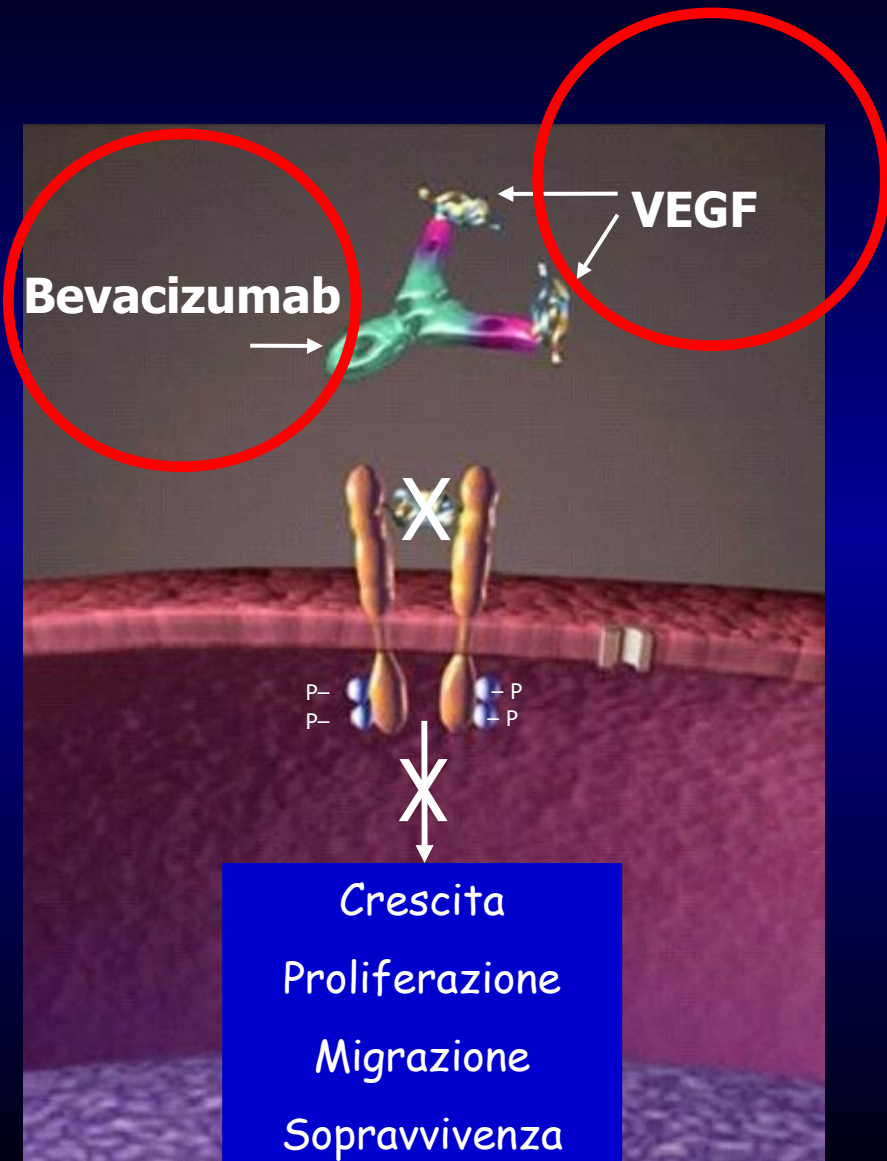
La **talidomide**, farmaco antiangiogenico risulta efficace nel mieloma multiplo

2004

Il **bevacizumab**, anticorpo anti VEGF viene approvato nel trattamento del carcinoma colorettole metastatico

Vascular endothelial growth factor (VEGF)

- Il VEGF è fondamentale per la crescita di nuovi vasi sanguigni ed è iperespresso in molti tumori
- L'anticorpo anti-VEGF bevacizumab blocca l'interazione del VEGF con i suoi recettori
- **Bevacizumab si lega al VEGF bloccando l'interazione con i recettori e l'attivazione della trasduzione del segnale a valle**
- **Il blocco del VEGF induce la regressione della vascolarizzazione tumorale**



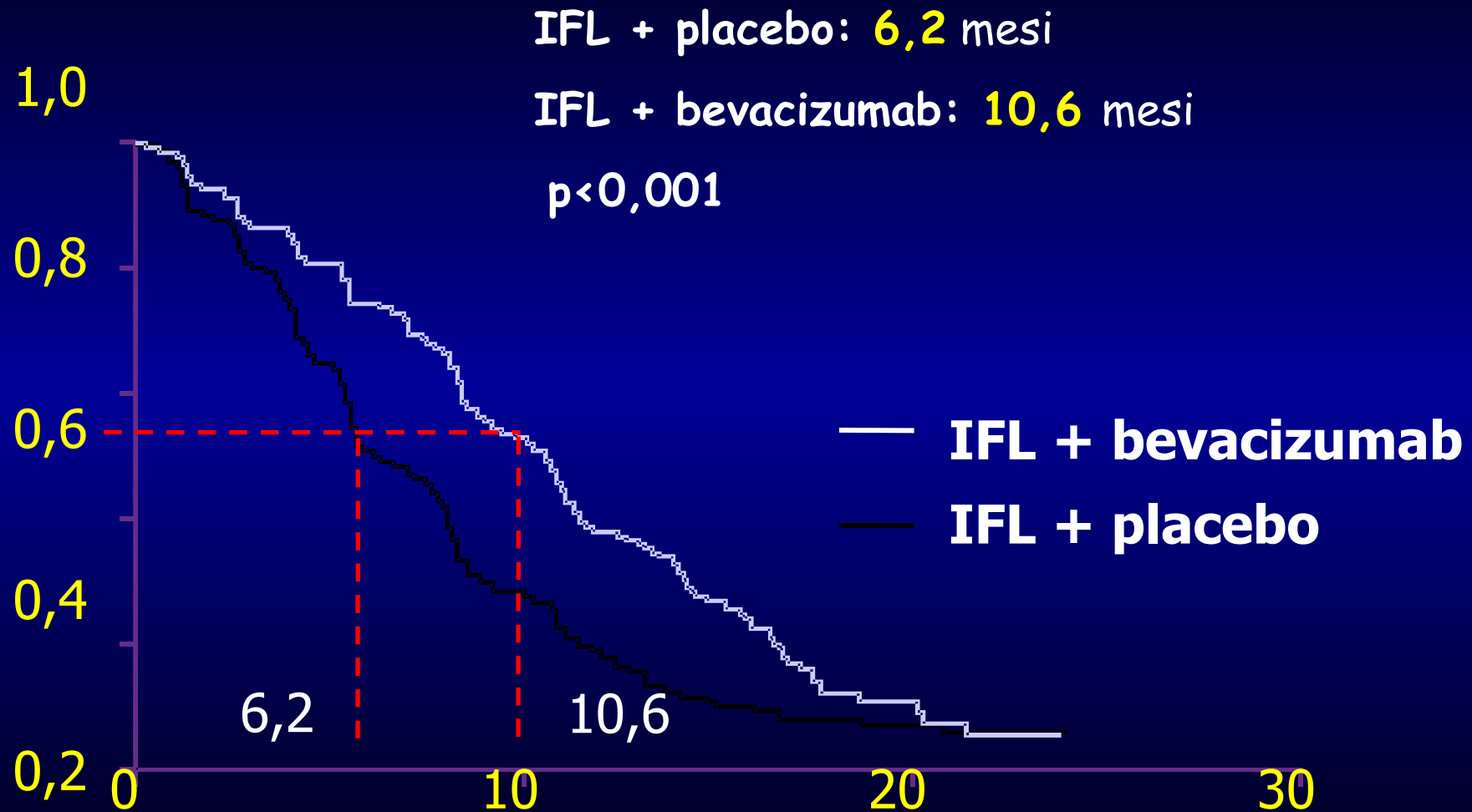
Bevacizumab Prolongs Survival in 1st Line Therapy of Colorectal Cancer

**Results of Phase III Trial of Bevacizumab in
Combination with Bolus Irinotecan,
5-Fluorouracil, Leucovorin (IFL) as
First Line Therapy in Subjects
With Metastatic CRC**

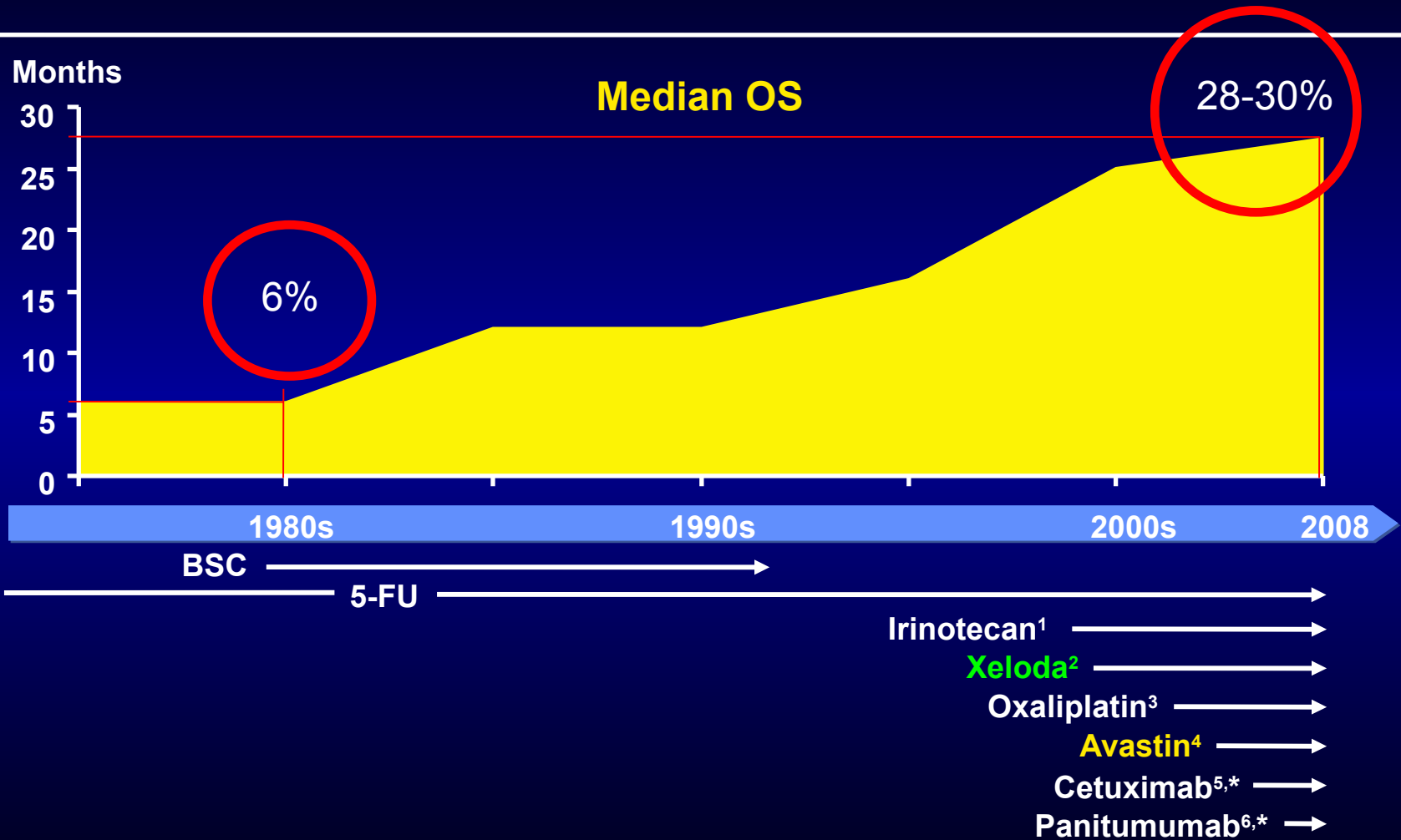
Hurwitz H. et al. for the Avastin Colorectal Study Team

N Engl J Med 350:2335-2342, 2004

Sopravvivenza Libera da Progressione



Outcomes have progressively improved with the evolution of metastatic CRC treatment options



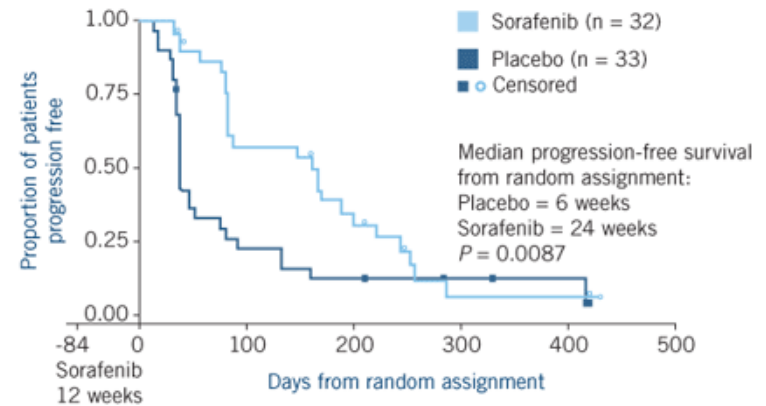
BSC = best supportive care
 OS = overall survival
 *Pending OS data

1. Cunningham, et al. Lancet 1998; 2. Van Cutsem, et al. BJC 2004
 3. Rothenberg, et al. JCO 2003; 4. Hurwitz, et al. NEJM 2004
 5. Cunningham, et al. NEJM 2004; 6. Van Cutsem, et al. JCO 2007

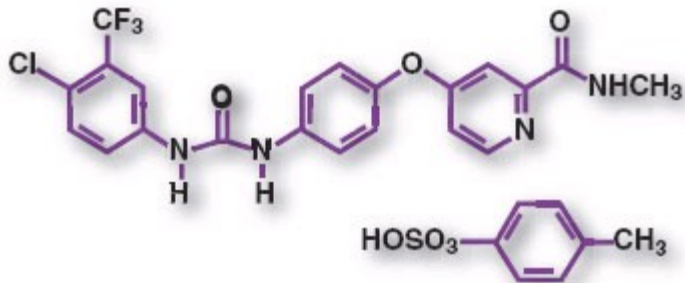


3.1

Sorafenib Discontinuation Trial: Median Progression-Free Survival from Randomization



SOURCE: Ratain MJ et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2505-12. Reprinted with permission from the American Society of Clinical Oncology. [Abstract](#)

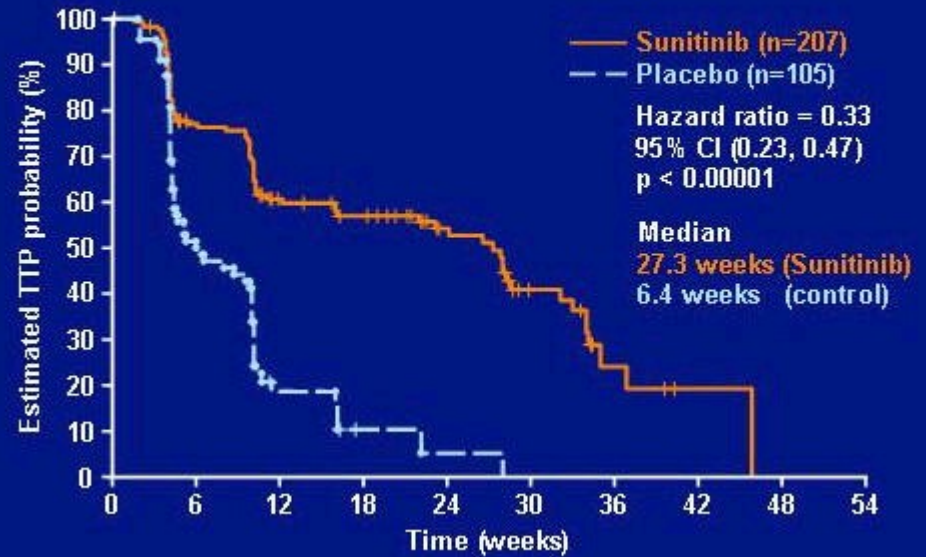


Sorafenib Tosylate (Nexavar)

Attività di Sorafenib nel carcinoma renale



Time to Tumor Progression

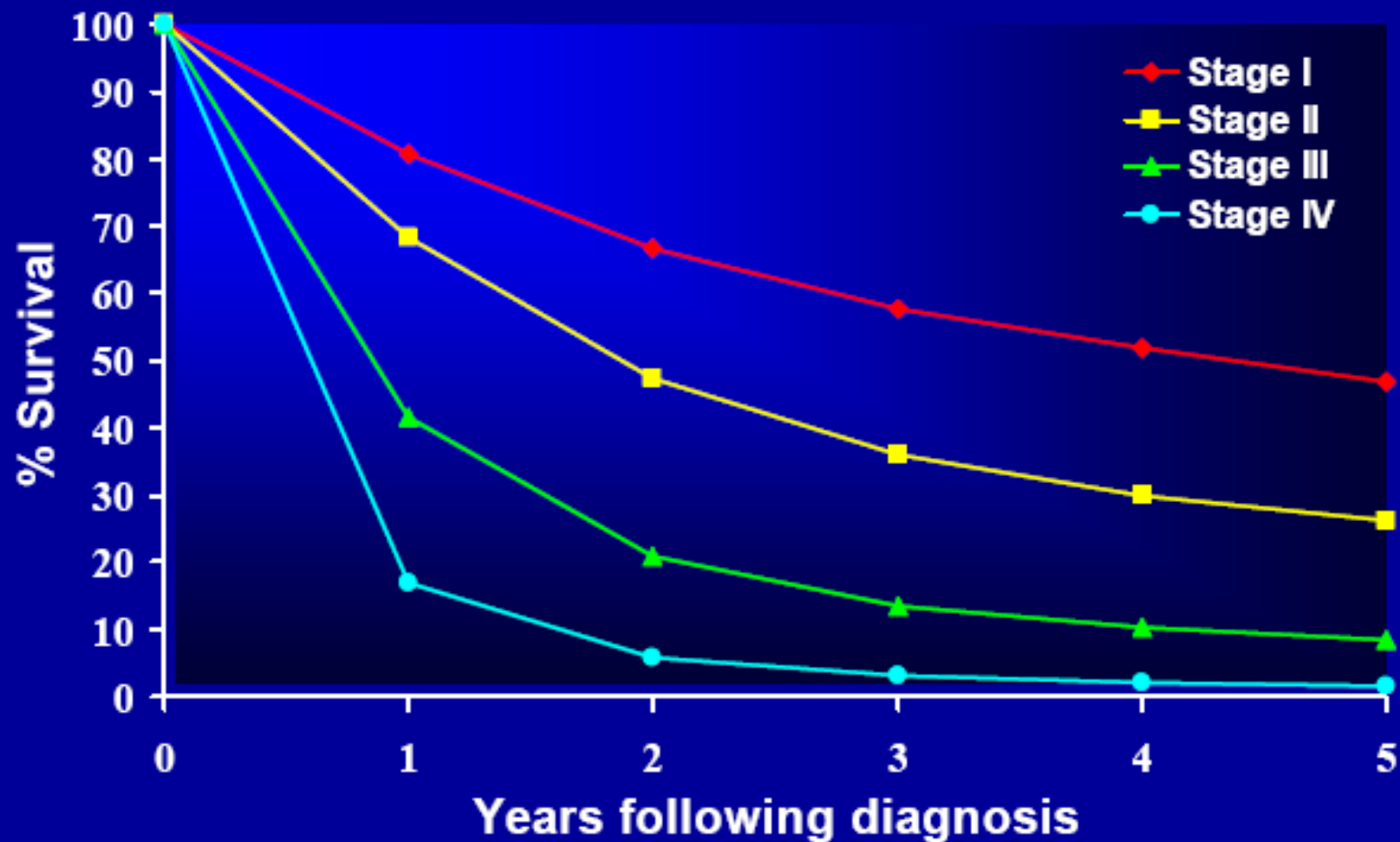


Attività di Sunitinib nel carcinoma renale

NSCLC Trattamento e Sopravvivenza

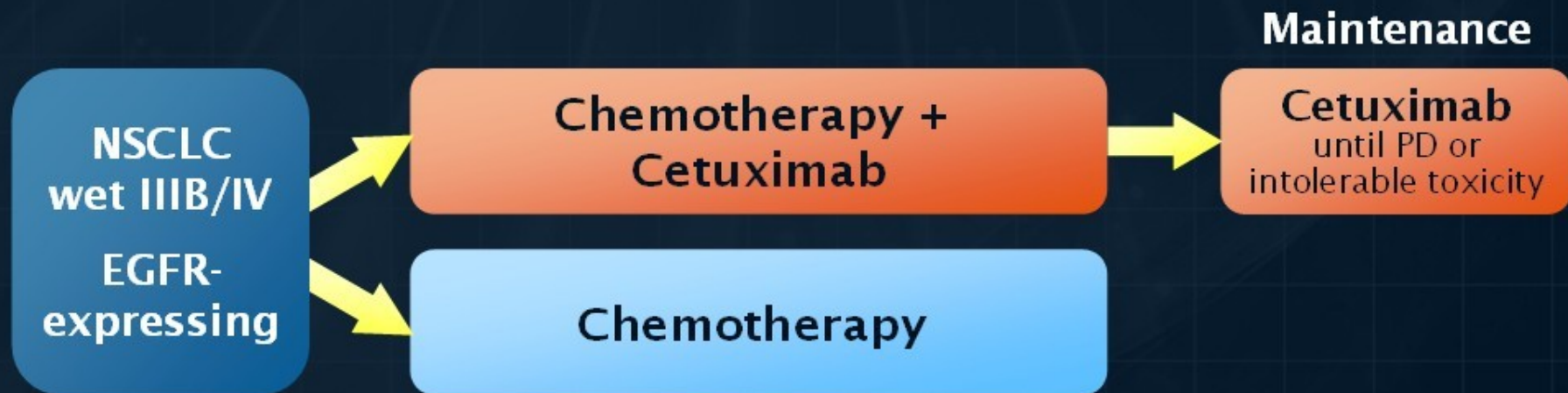
| Stadio | Trattamento | Sopravvivenza a 5 anni |
|---------------|---------------------------|-------------------------------|
| I | Chirurgia | 60%-70% |
| II | Chirurgia | 30%-50% |
| IIIA | Chirurgia/TP adiuvante | 10%-30% |
| IIIB | CT/RT | 5% |
| IV | CT | < 1% |

NSCLC: Survival by Stage at Diagnosis



Carcinoma polmonare Non a piccole cellule

FLEX Study design



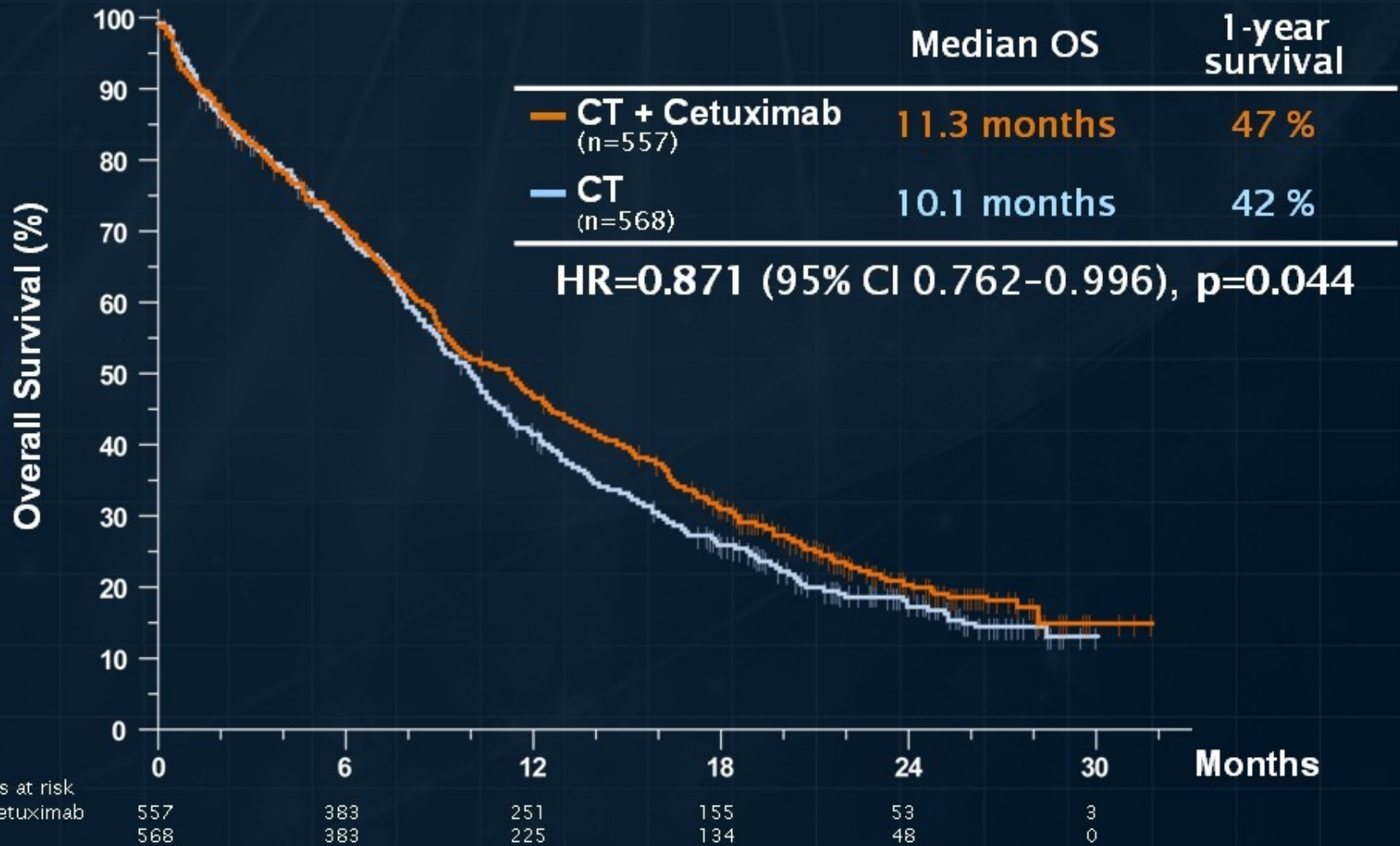
Chemotherapy (CT)

Cisplatin 80 mg/m² day 1
Vinorelbine 25 (30) mg/m² days 1, 8
Every 3 weeks, up to 6 cycles

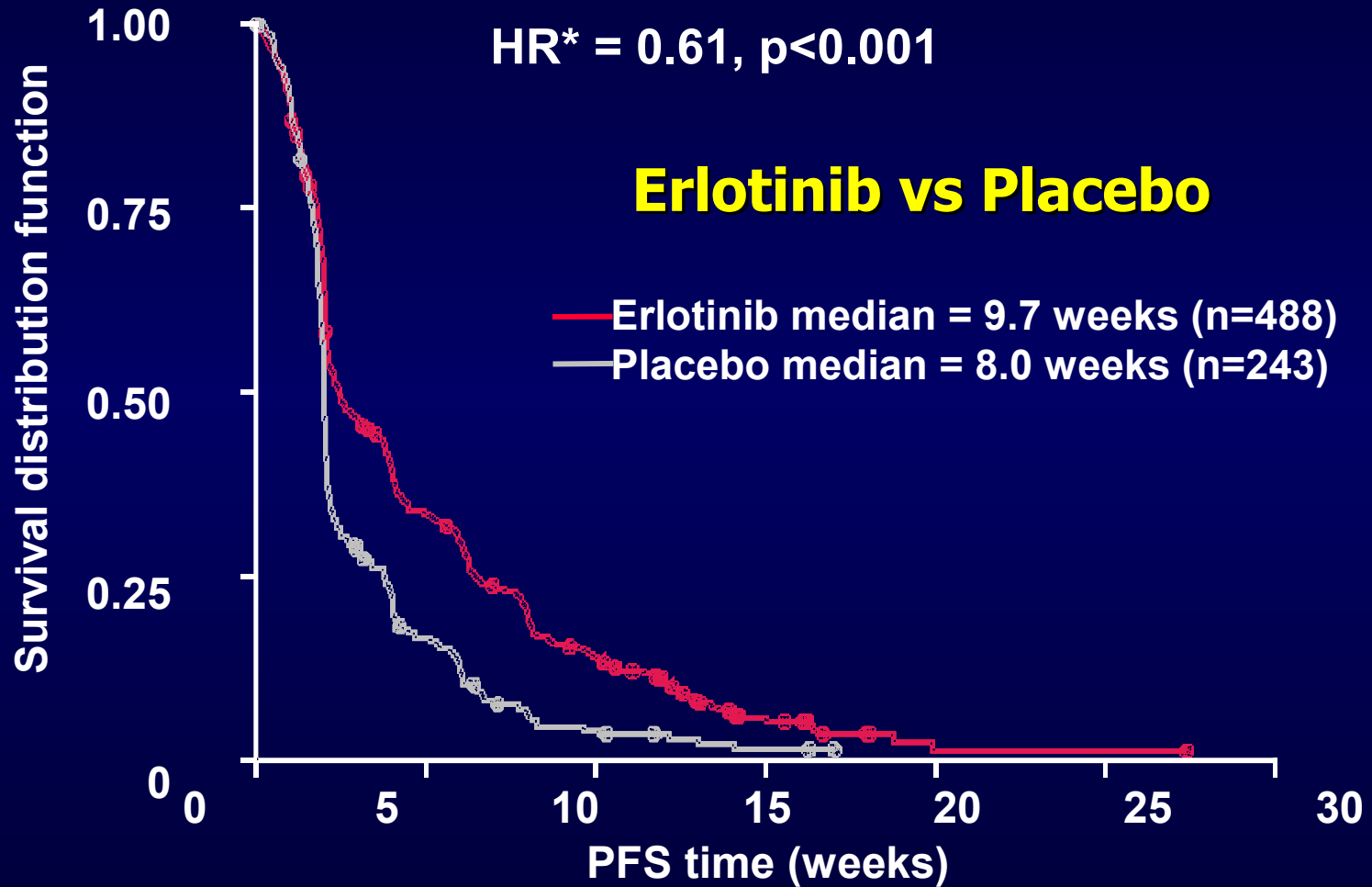
Cetuximab

initial dose 400 mg/m²
then 250 mg/m² weekly

FLEX Overall survival



Carcinoma polmonare Non a piccole cellule



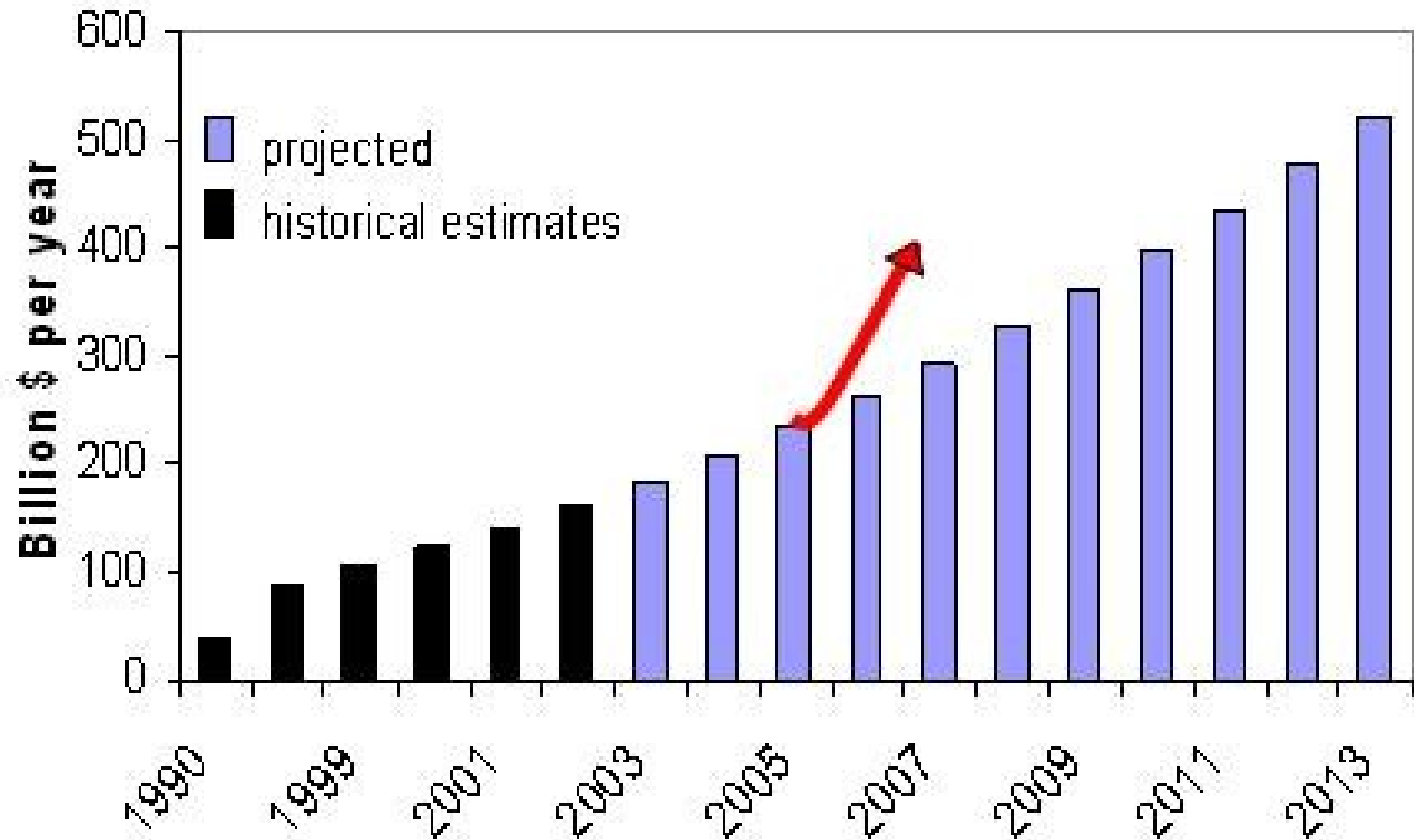
*HR and p-value adjusted for stratification factors at randomisation + HER1/EGFR status

Cosa cambia nell' Oncologia del III millennio ?

- Epidemiologia
 - Aumento dell'incidenza
 - Riduzione della mortalità
- La Terapia
 - Non più solo chemioterapia
 - Terapie biologiche
 - LMC GIST
 - Linfomi
 - Tumore della mammella
 - Tumore del colon
 - Tumori del rene
 - Tumori del polmone
- **Il concetto di novità terapeutica**
 - cos'è una reale novità terapeutica
 - non solo nuovi farmaci
 - costi qualità e disponibilità per tutti

LA SPESA FARMACEUTICA IN ONCOLOGIA AUMENTERA' PROGRESSIVAMENTE NEL CORSO DEGLI ANNI

USA



L'inevitabile ambivalenza del concetto di novità

cos'è una vera novità terapeutica??

Il termine "innovazione" può avere tre diversi significati:

- l'accezione di *recente commercializzazione*
- l'accezione di *innovazione industriale*
- l'accezione di *reale novità terapeutica*, secondo cui offre al paziente benefici maggiori rispetto alle opzioni precedentemente disponibili.

Se è una vera novità terapeutica

- E' per l'efficacia, la sicurezza e la convenienza
- Efficacia, sicurezza e convenienza sono fra loro correlate:
- Vanno considerate contemporaneamente e rivalutate con regolarità mano a mano che emergono nuovi dati.
- E' essenziale una **valutazione continua** anche dei *vecchi principi attivi* così che si possano eliminare farmaci che non hanno più ragione di essere utilizzati e si possano identificare metodi nuovi e migliori per utilizzare i farmaci già approvati.

Se è una vera novità terapeutica

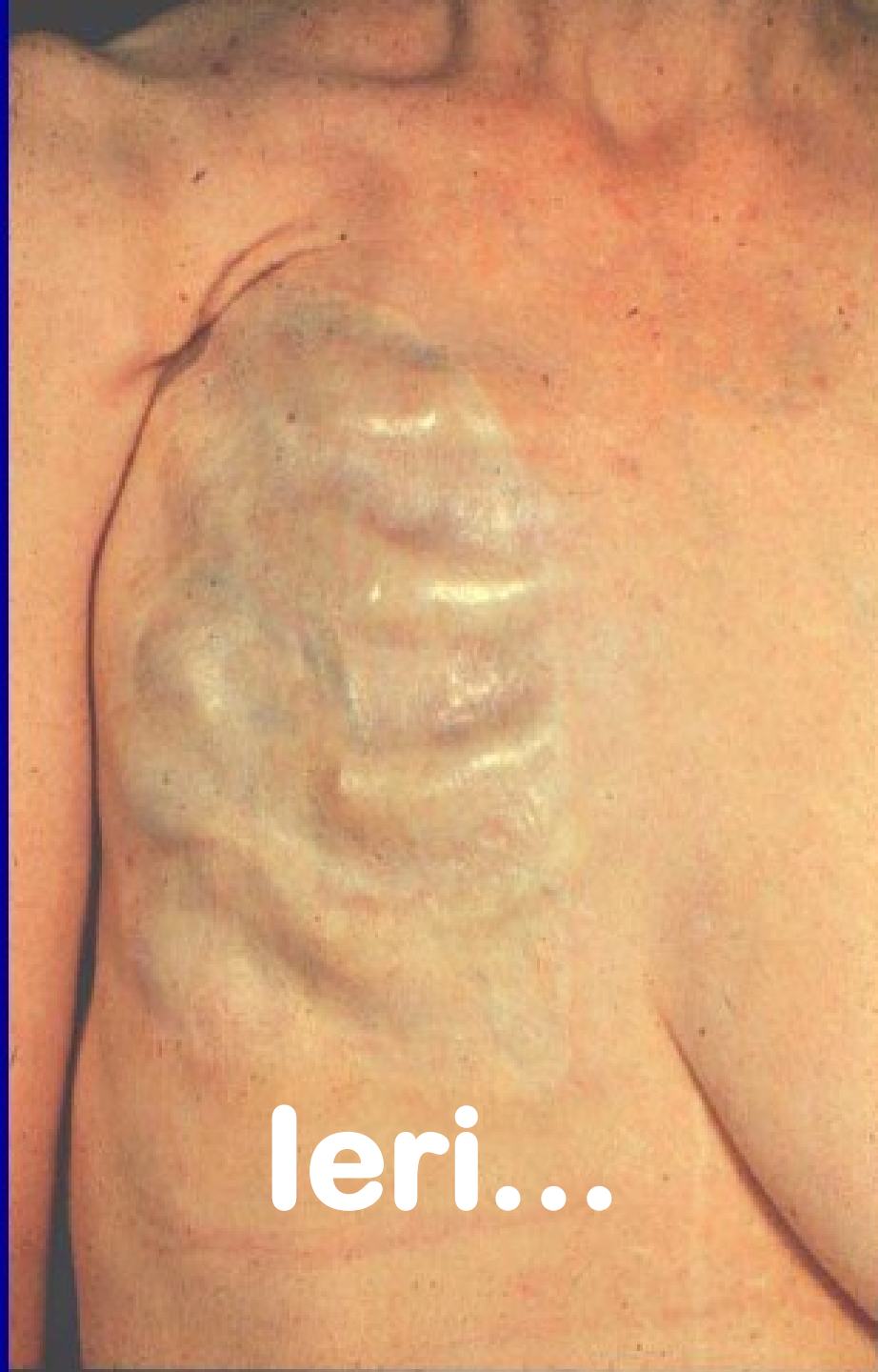
- Dovrebbero essere presi in considerazione anche il *costo e la qualità*:
 - la possibilità di accedere a terapie realmente innovative dipende dalle risorse economiche di cui si dispone e dalla qualità dei sistemi di erogazione dei farmaci.
- *Anche una vera novità terapeutica ha scarso valore in termini di salute pubblica se le persone che potrebbero beneficiarne non possono permetterselo.*

Conclusioni.....“provvisorie”

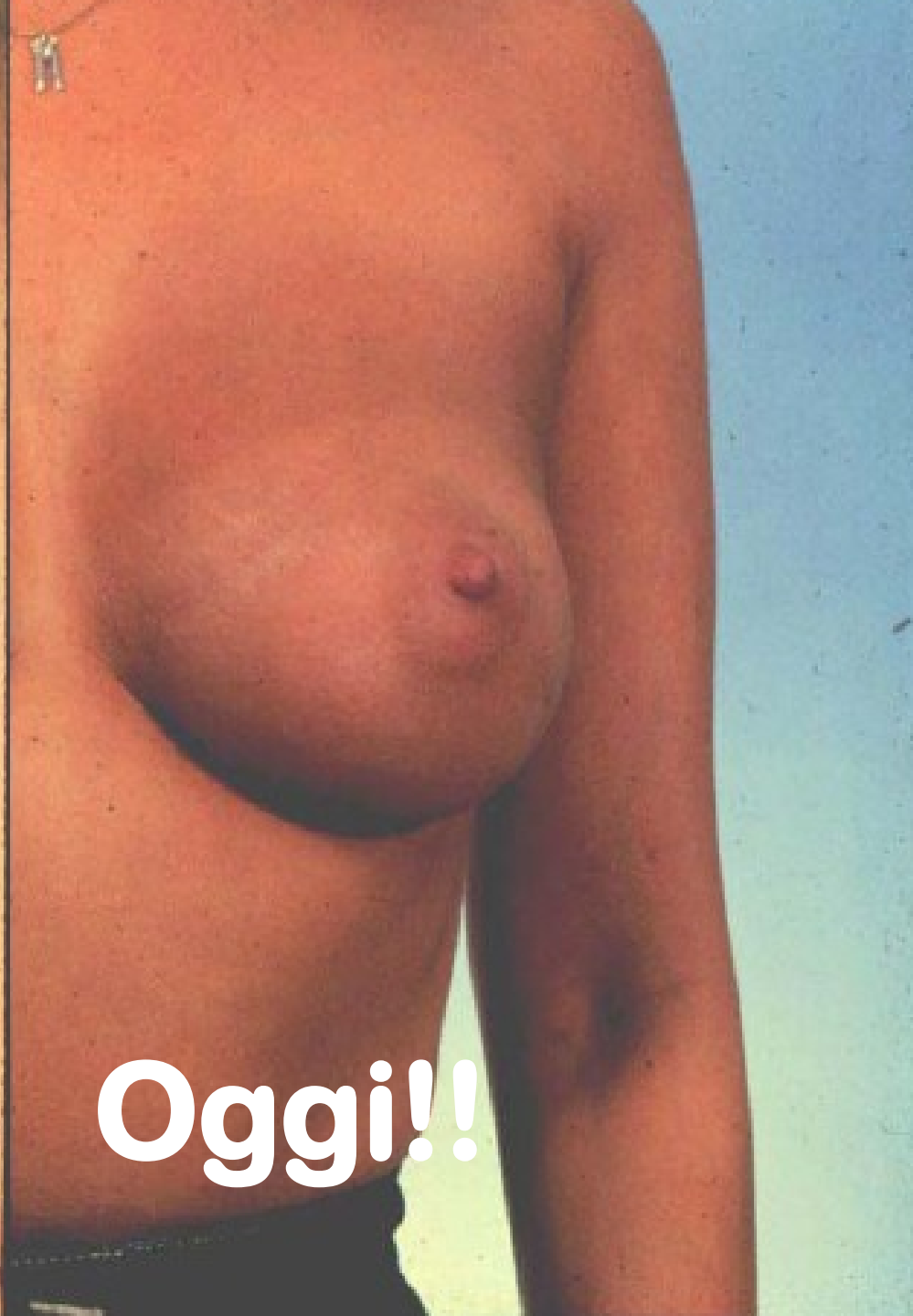
...la Medicina compie
almeno un piccolo passo ogni giorno...

parlare oggi di.....

- *neoplasie mammarie è diverso da 15 anni fa*
- *linfomi non hodgkin è diverso da 10 anni fa*
- *CML o GIST è diverso da 8 anni fa*
- *neoplasie colo-rettali è diverso da 5 anni fa*
- *neoplasie renali è diverso da 2 anni fa...*



Ieri...



Oggi!!

FIVE MOST DISTRESSING SIDE-EFFECTS OF CHEMOTHERAPY

| RANK | 1983* | 1993** | 1997*** |
|-------------|---------------------------------|--|------------------------------|
| 1 | Being sick (vomiting) | Feeling sick (nausea) | Feeling sick (nausea) |
| 2 | Feeling sick (nausea) | Tiredness | Loss of hair |
| 3 | Loss of hair | Loss of hair | Being sick (vomiting) |
| 4 | Thought of coming for treatment | Concern about effects on family or parents | Constantly tired |
| 5 | Having to have an injection | Being sick (vomiting) | Having to have an injection |

Coates A et al. Eur J Clin Oncol 1983; 19: 203-208

**Griffin AM et al. Ann Oncol 1996; 7: 189-195

***De Boer-Denert M, et al. Br J Cancer 1997; 76: 1055-1061

Changing Patient Perceptions of the Side Effects of Cancer Chemotherapy

Nad e Carelle, R.Ph.¹

CANCER July 1, 2002 / Volume 95 / Number 1



Our findings are consistent with the progress that has been made in reducing certain chemotherapy-associated toxicities. The appearance of 5-hydroxytryptamine receptor antagonists during the 1990s significantly reduced the incidence of chemotherapy-induced emesis.⁹⁻¹² The fear of needles has been

Oggi lo scenario   cambiato grazie ai 5HT3 antagonisti....

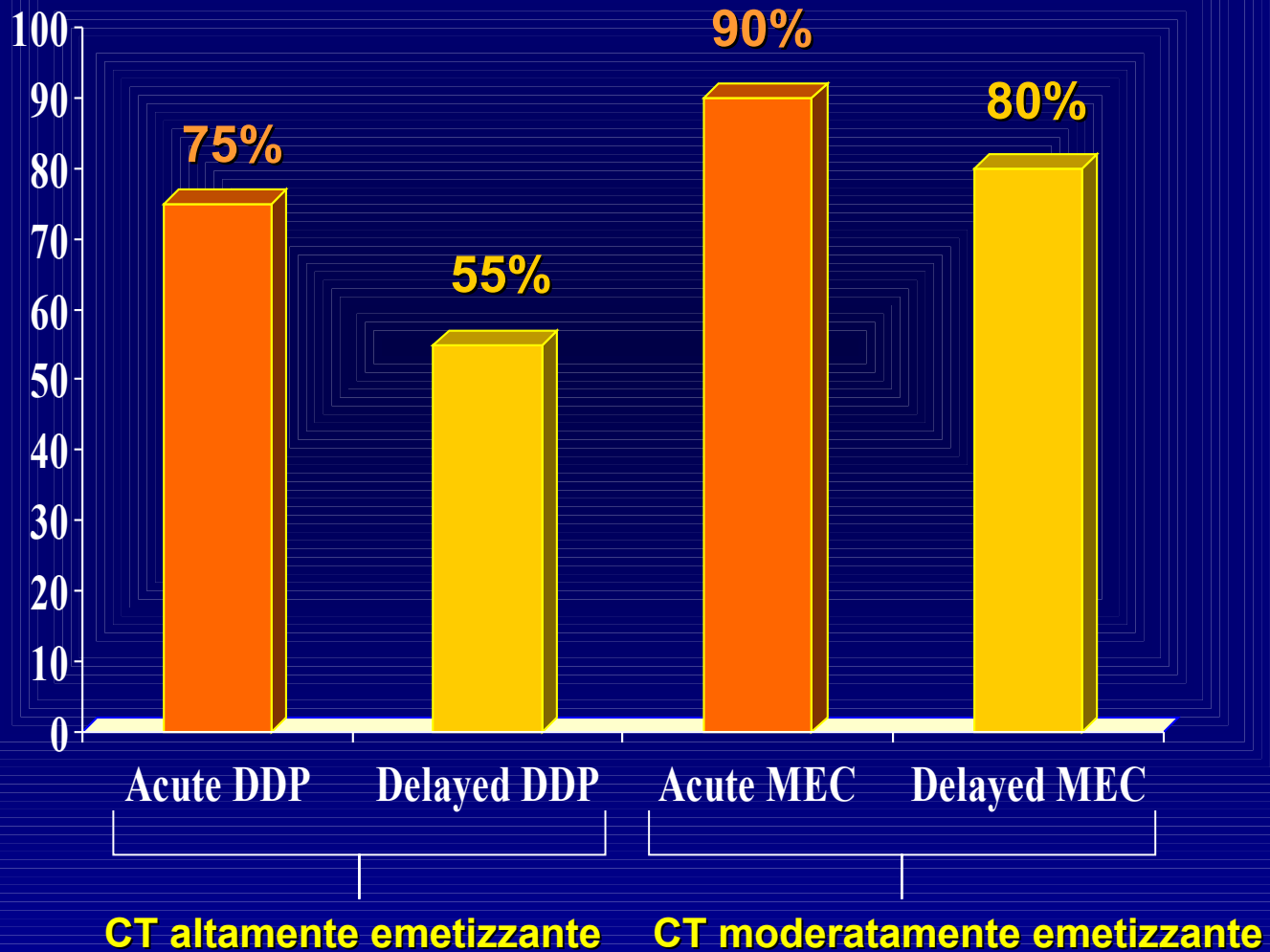
tuttavia l'emese rimane ancora un problema soprattutto quella tardiva

TABLE 9
Ranking of Side Effects by Treatment

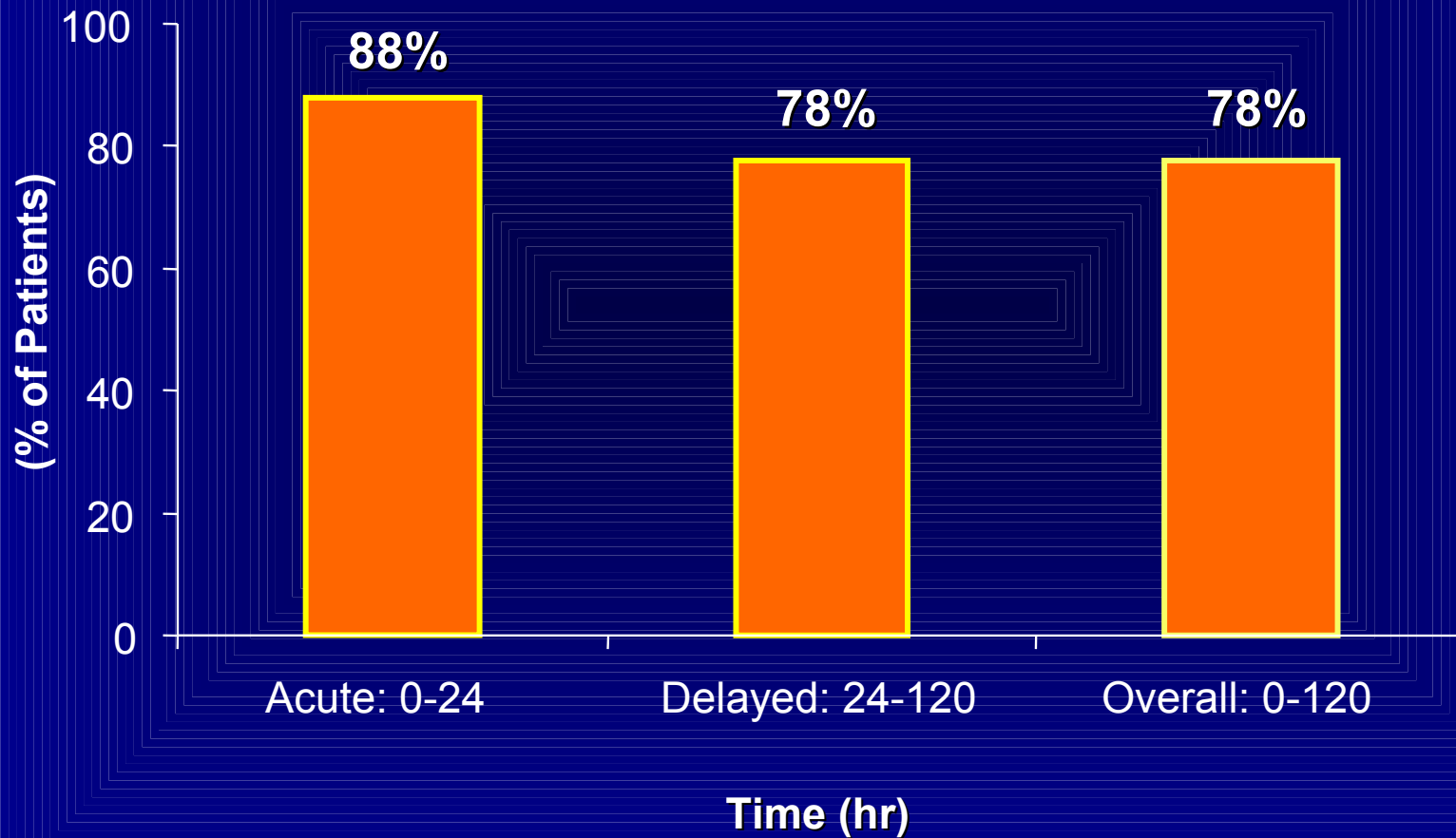
| Rank | Group 1 (n = 24) |
|------|---------------------------------|
| 1 | Constantly tired |
| 2 | Affects my family or partner |
| 3 | Irritability |
| 4 | Loss of appetite |
| 5 | Constipation |
| 6 | Thought of coming for treatment |
| 7 | General aches and pains |
| 8 | Nausea |
| 9 | Loss of weight |
| 10 | Emesis |

^a Group 1: treatment included cisplatin, oxaliplatin, or dacarbazine; Group 4: others.

Protezione Completa dal vomito da chemioterapia con profilassi antiemetica



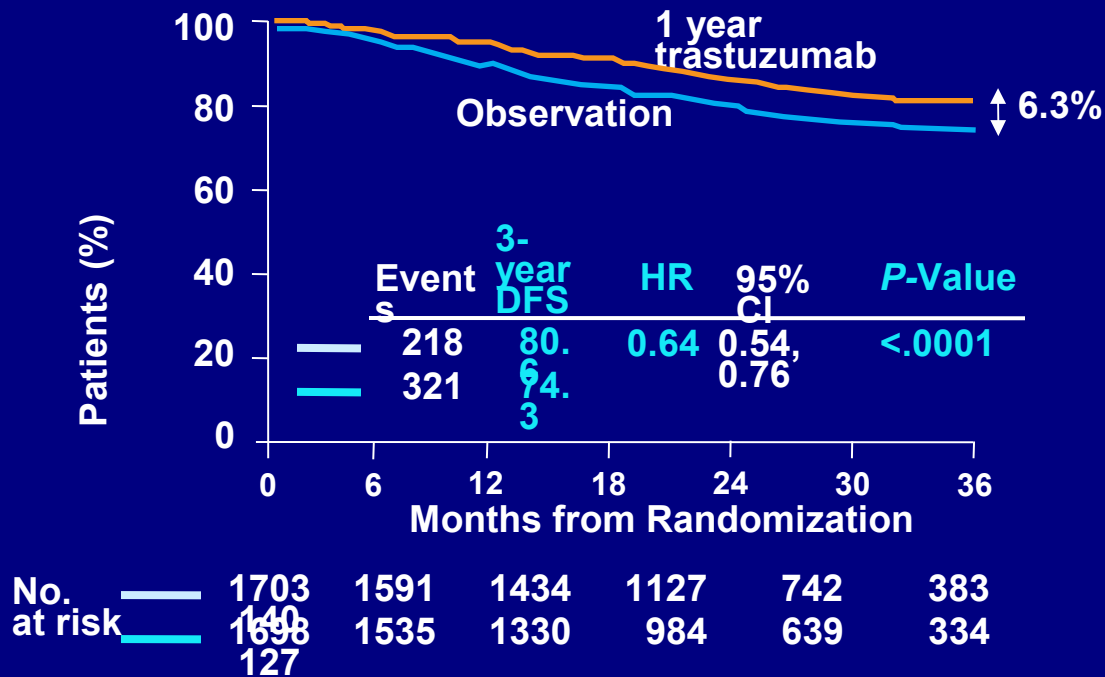
Palonosetron + Aprepitant + Dexamethasone Complete Response



HERA Trial

Disease-Free Survival (ITT)

Median Follow-Up 2 years



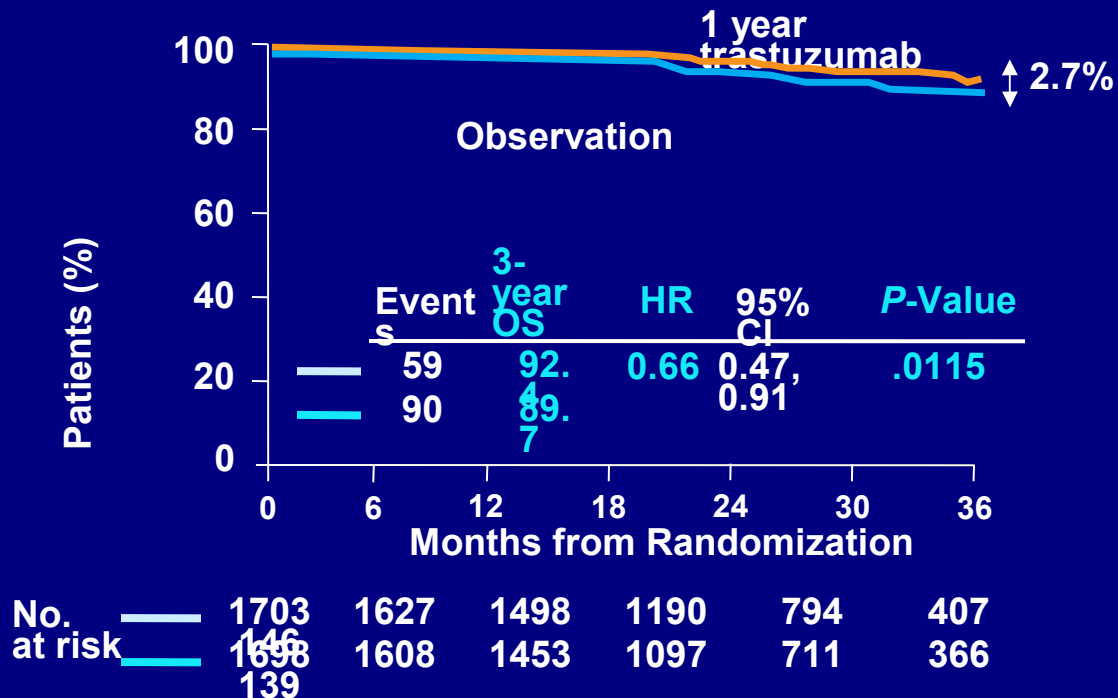
ITT = intent to treat; DFS = disease-free survival; HR = hazard ratio; CI = confidence interval.

Smith IE. 42nd ASCO; June 2-6, 2006.

HERA Trial

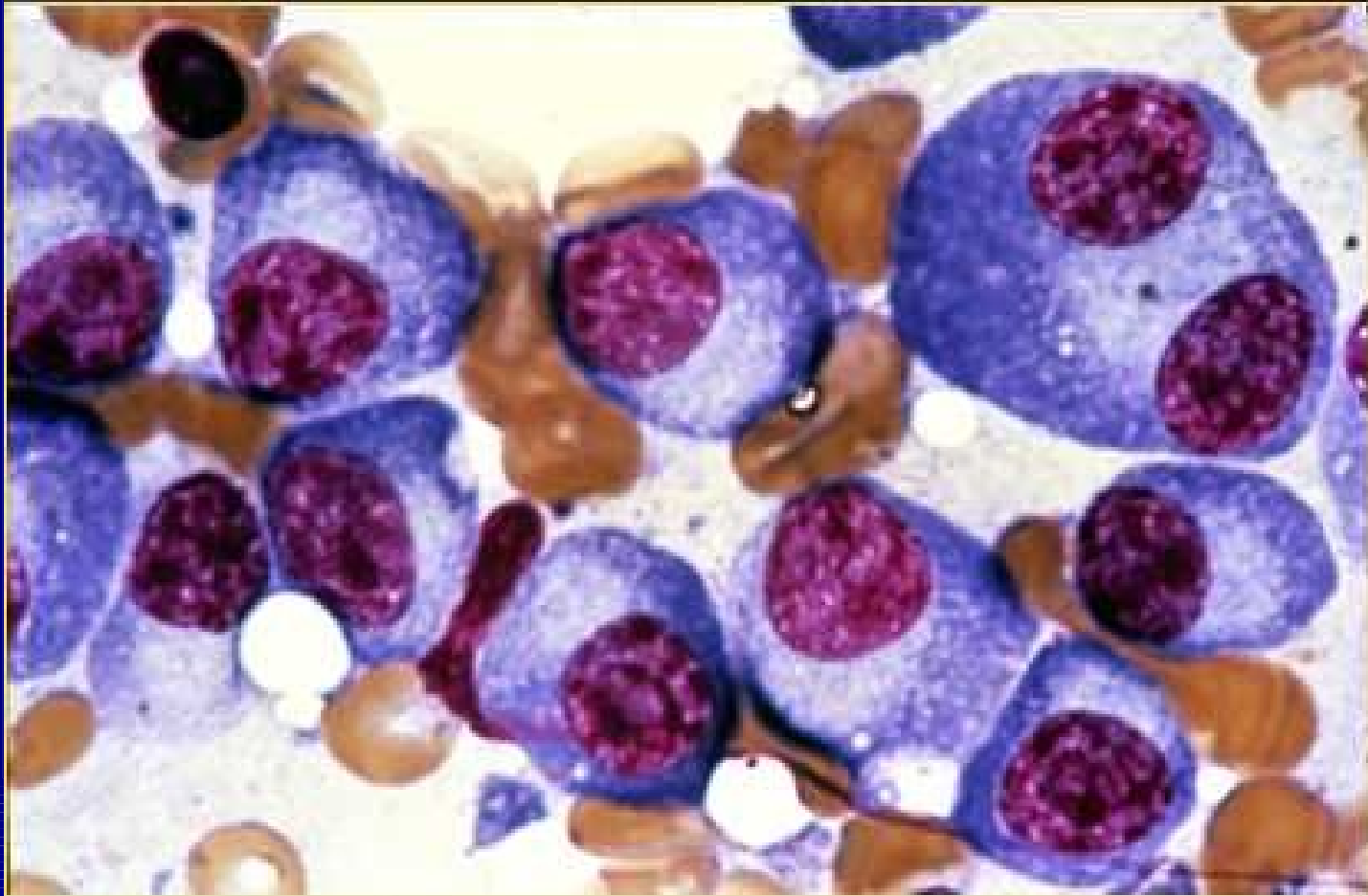
Overall Survival (ITT)

Median Follow-Up 2 Years

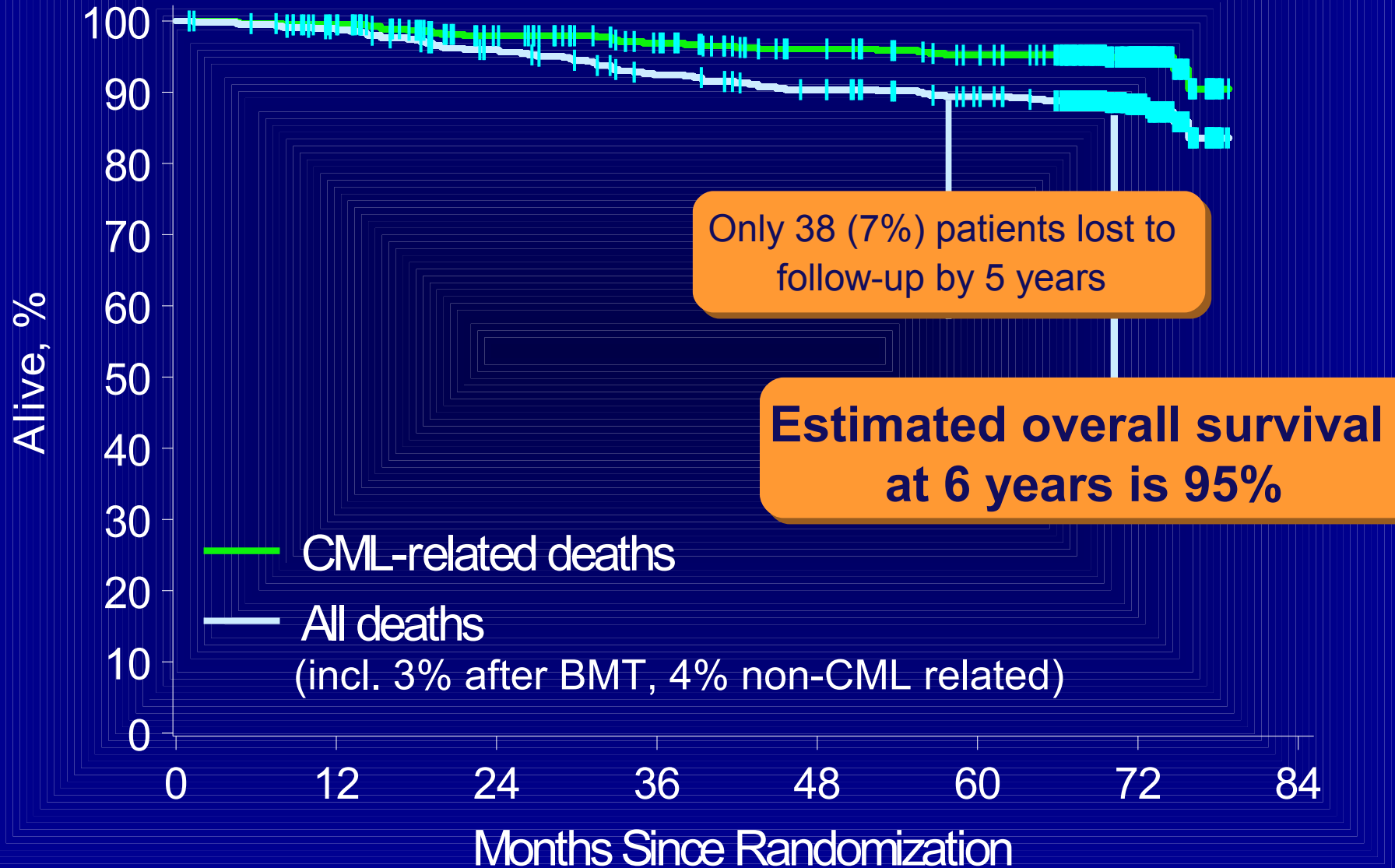


ITT = intent to treat; OS = overall survival; HR = hazard ratio; CI = confidence interval.
 Smith IE. 42nd ASCO; June 2-6, 2006.

Myeloma Cells are distinguished from normal plasma cells by the presence of large nuclei that are often eccentric

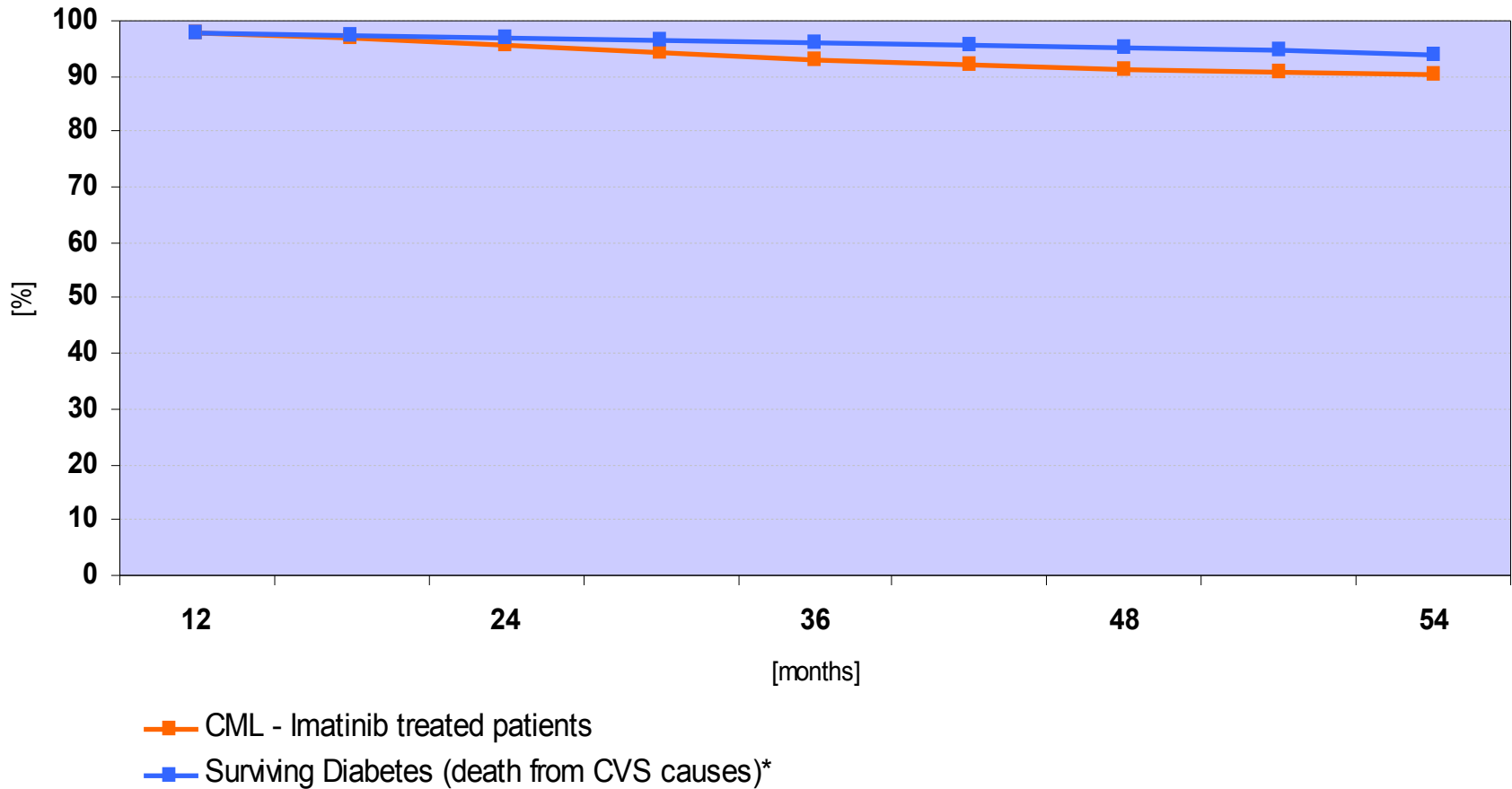


Glivec continua a rivoluzionare il trattamento della LMC, di cui ha cambiato la storia naturale: sopravvivenza globale a 6 anni è del 95%



La rivoluzione

Survival Curves for CML (Imatinib) and diabetic patients

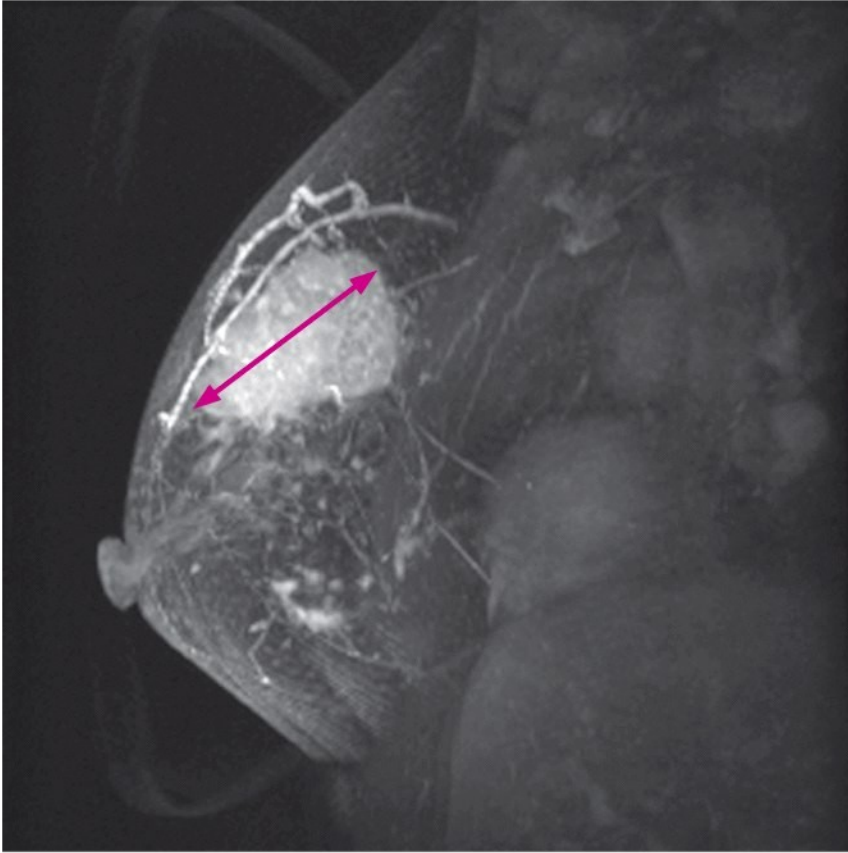


Glivec: un farmaco rivoluzionario

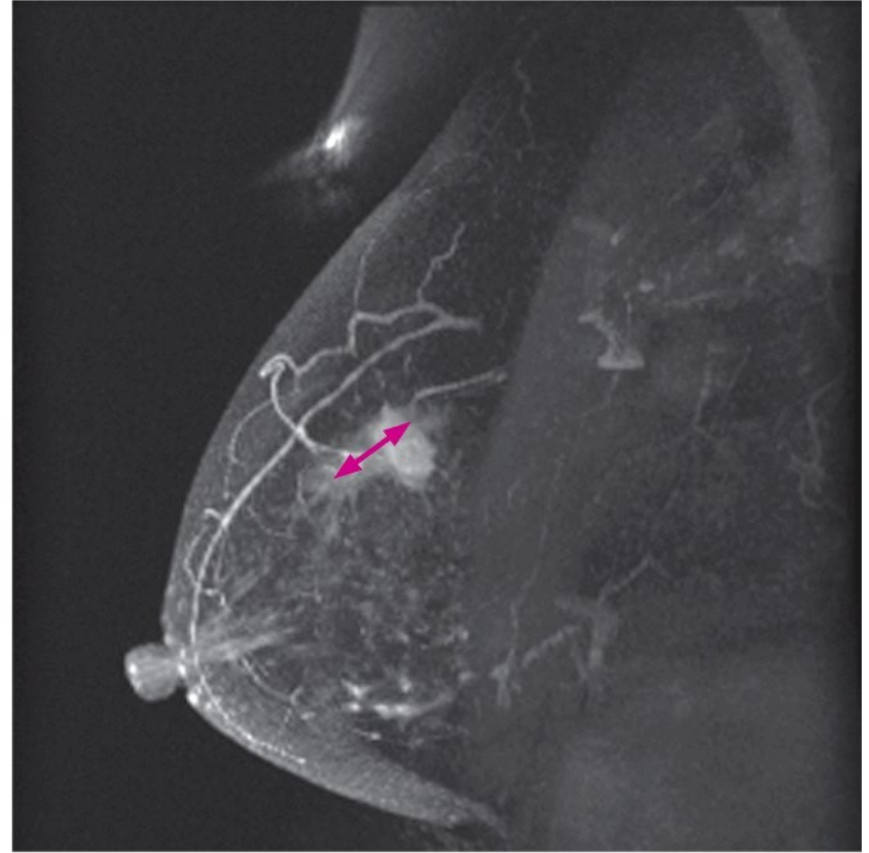


The Magic Bullet

Neoadjuvant chemotherapy

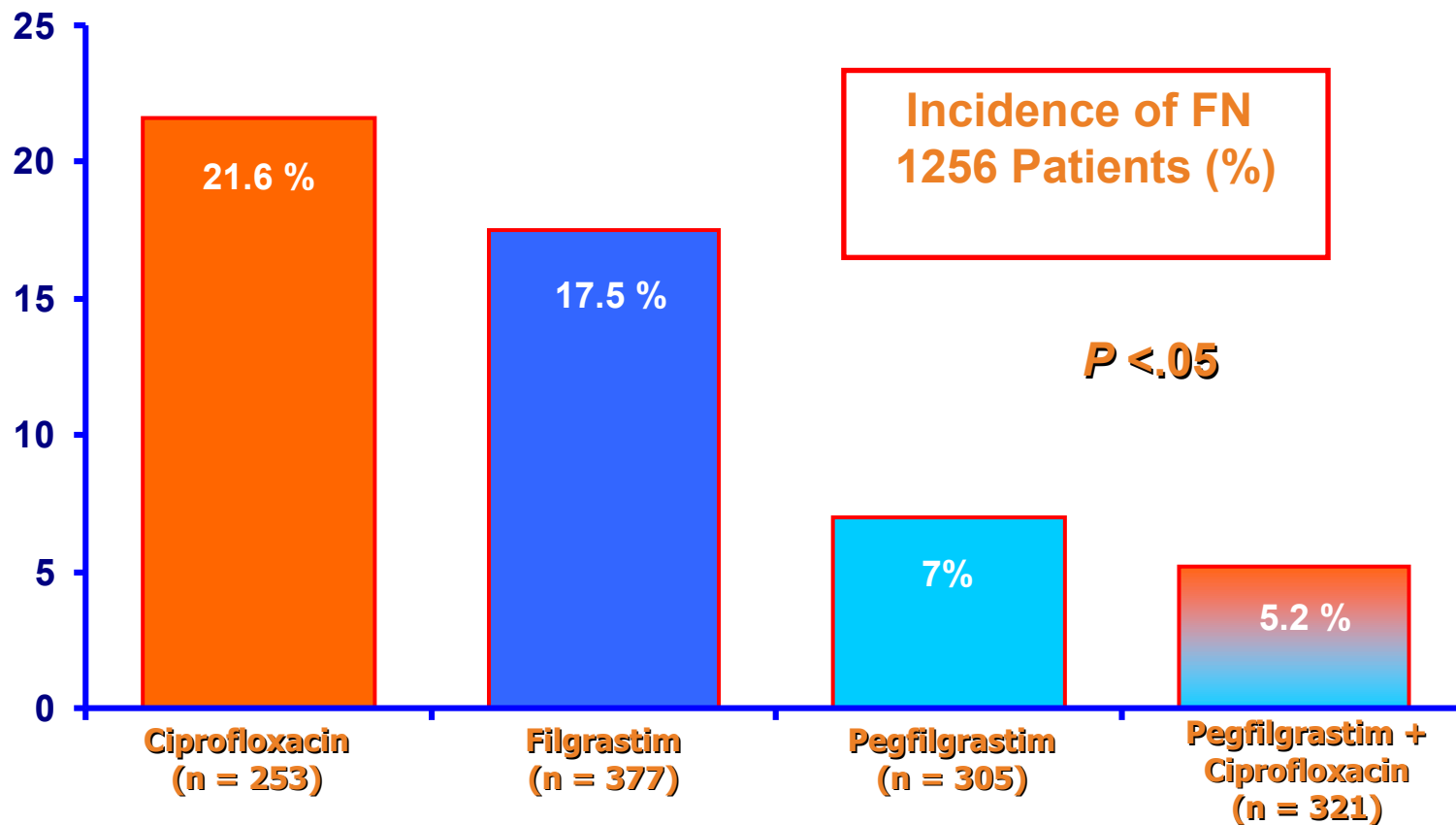


pre-chemotherapy
longest dimension = 47 mm



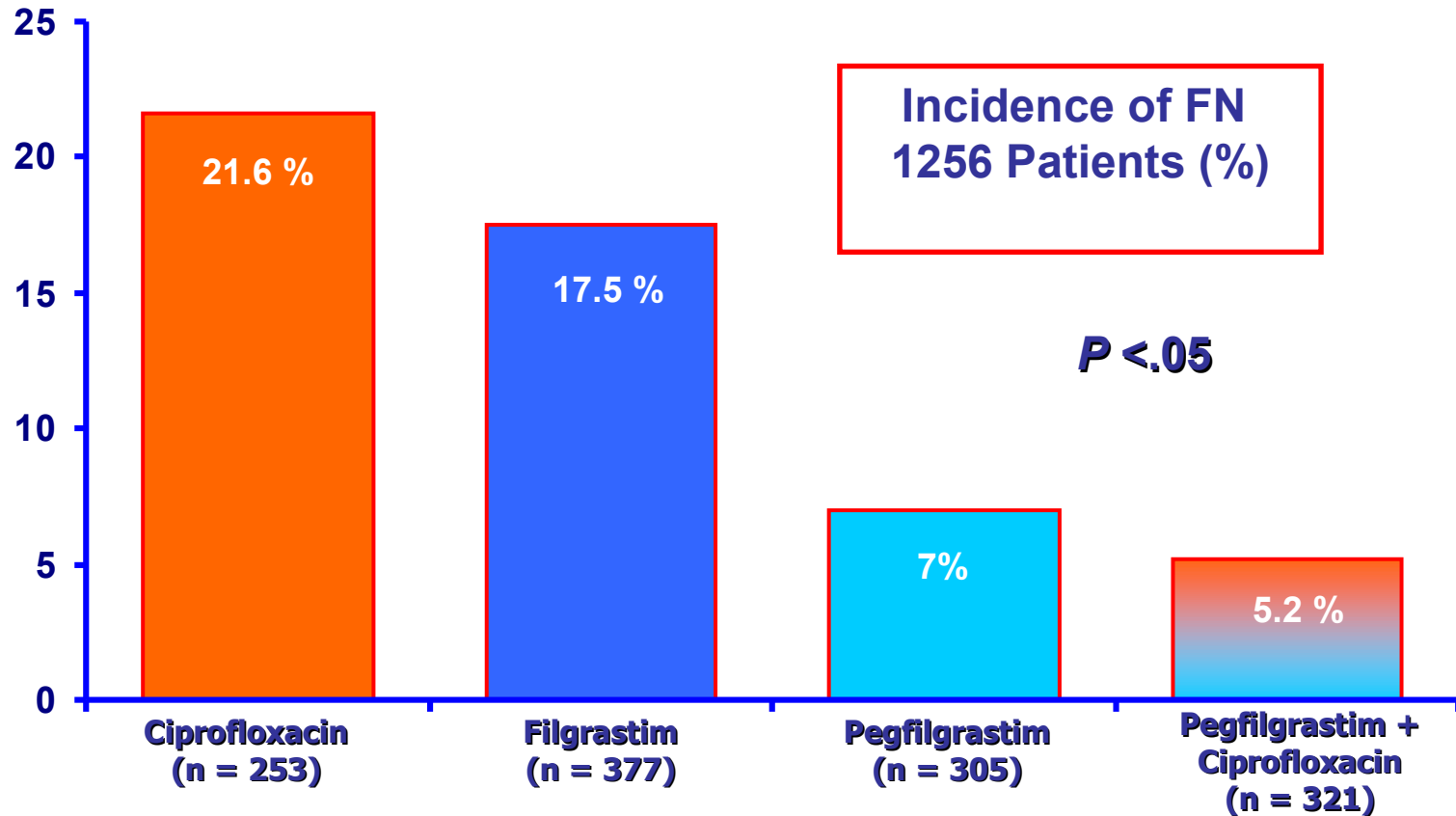
post-chemotherapy
longest dimension = 16 mm

Pegfilgrastim and Ciprofloxacin Prophylaxis in Breast Cancer Patients Receiving TAC



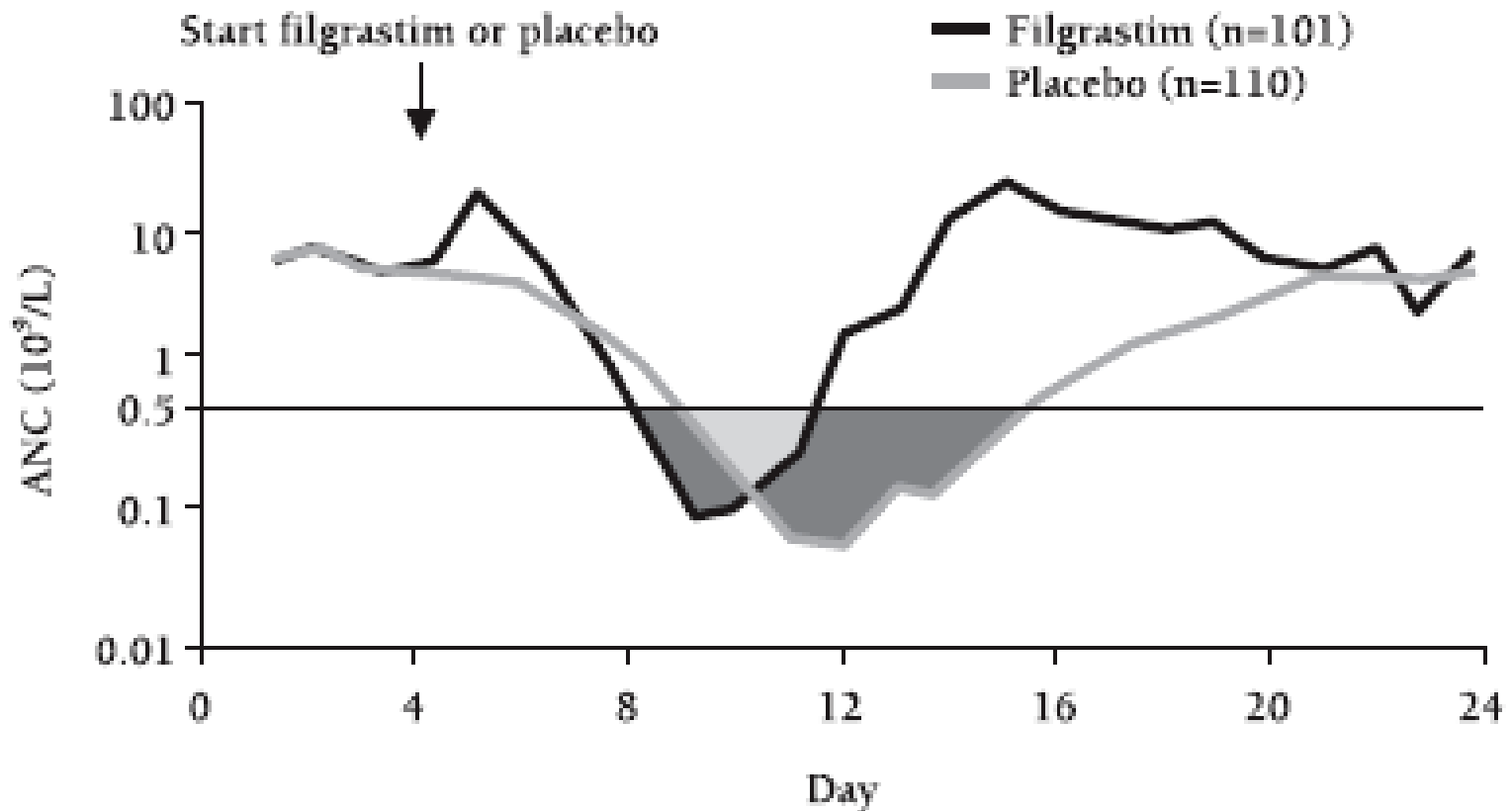
von Minckwitz G, et al. : Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Result from the GEPARTRIO study. Ann Oncol 2007

Pegfilgrastim and Ciprofloxacin Prophylaxis in Breast Cancer Patients Receiving TAC

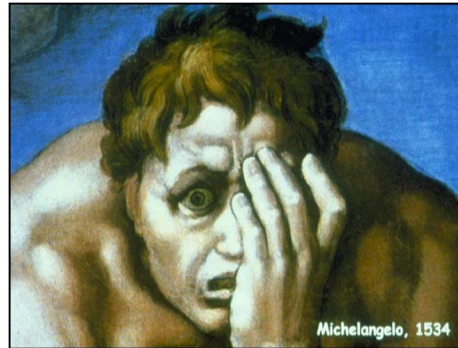


von Minckwitz G, et al. : Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Result from the GEPARTRIO study. Ann Oncol 2007

Effetti del filgrastim sui neutrofili durante il primo ciclo di CT



“una spiacevole esperienza sensoriale ed emozionale associata ad un danno tissutale presente o potenziale o descritta in tali termini”.

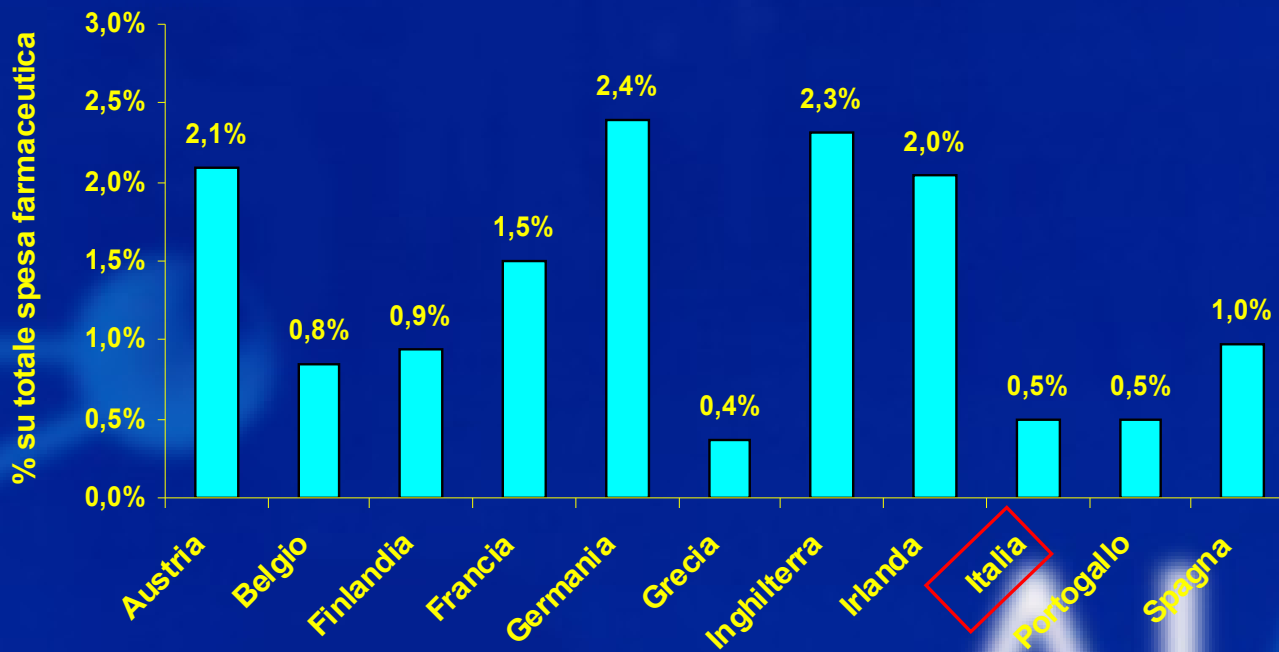




Agenzia Italiana del Farmaco



Consumo dei farmaci oppiacei in Europa (2004)



Fonte: elaborazione OsMed su dati IMS

Prevalenza del dolore neoplastico

- **Prevalenza media in qualunque stadio (23 studi)**
48% (range 38-100%)
- **Prevalenza media in fase avanzata (27 studi)**
74% (range 53-100%)

| | | |
|-------------------|------------|---|
| • Testa-collo | 80 (67-91) | % |
| • Genito-Urinario | 77 (58-90) | % |
| • Esofago | 74 (71-77) | % |
| • Prostata | 74 (56-94) | % |

Il dolore...

..... È controllabile

con semplici terapie farmacologiche nell' 80-90% dei
pazienti (OMS)