

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



**Sergio Fava**  
**Oncologia Medica Legnano**

**Nerviano**  
**26.02.2013**

# 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.

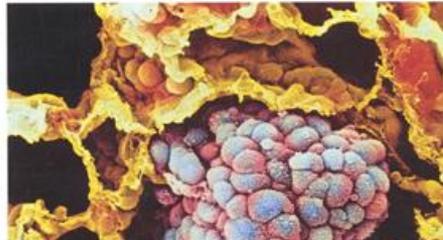
2. Rendere accessibili a un più vasto pubblico, per mezzo di un'esposizione semplice e piana, nozioni scientifiche e tecniche: d. una dottrina, una teoria, un'idea, una scoperta; d. la scienza; Cicerone divulgò fra i Romani il pensiero filosofico greco. Con sign. più concreto, ma poco com., diffondere, 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?

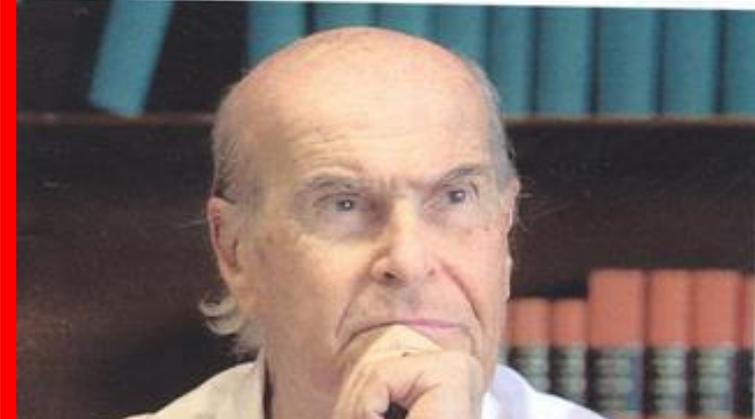
## Obiettivo MORTALITÀ ZERO

**La guerra al cancro è a una svolta. Sappiamo come guarire più della metà dei malati. E abbiamo messo le mani nel genoma dei tumori. Adesso possiamo puntare a curarli tutti**

DI UMBERTO VERONESI



...tiammo vincendo la guerra con- | CELLULE



La sconfitta del cancro non nascerà esclusivamente nei laboratori,

ma sarà anche una conquista sociale

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

more 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-

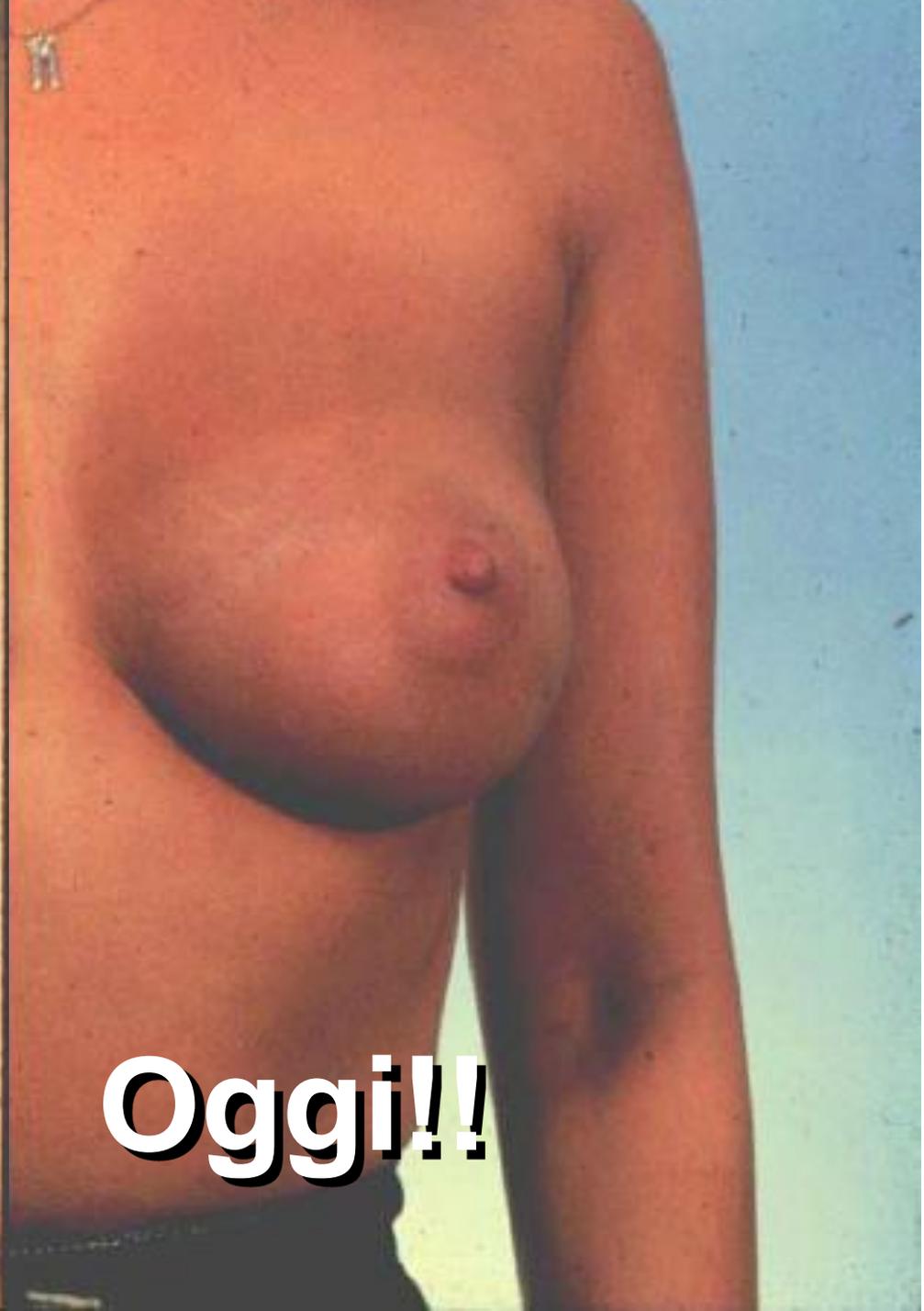
prostata, a seguito del numero sempre maggiore di uomini che effettuano l'esame del Psa, con un semplice prelievo del sangue.

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

cento. 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 terapeutiche
  - i costi
  - il concetto di novità terapeutica

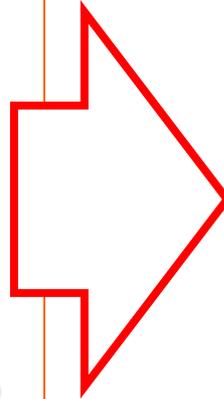
- conclusioni
  - il presente e il passato
  - la mission dell'Oncologia

# 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)



# 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

# Quali tumori più frequenti ?

Nel totale di uomini e donne  
nel 2012

	Tipo di tumore	N° nuovi casi in Italia nel 2012
1°	Colon retto	50.000
2°	Mammella	46.000
3°	Polmone	38.000
4°	Prostata	36.000

# 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

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.

# Anziani e malattia neoplastica.





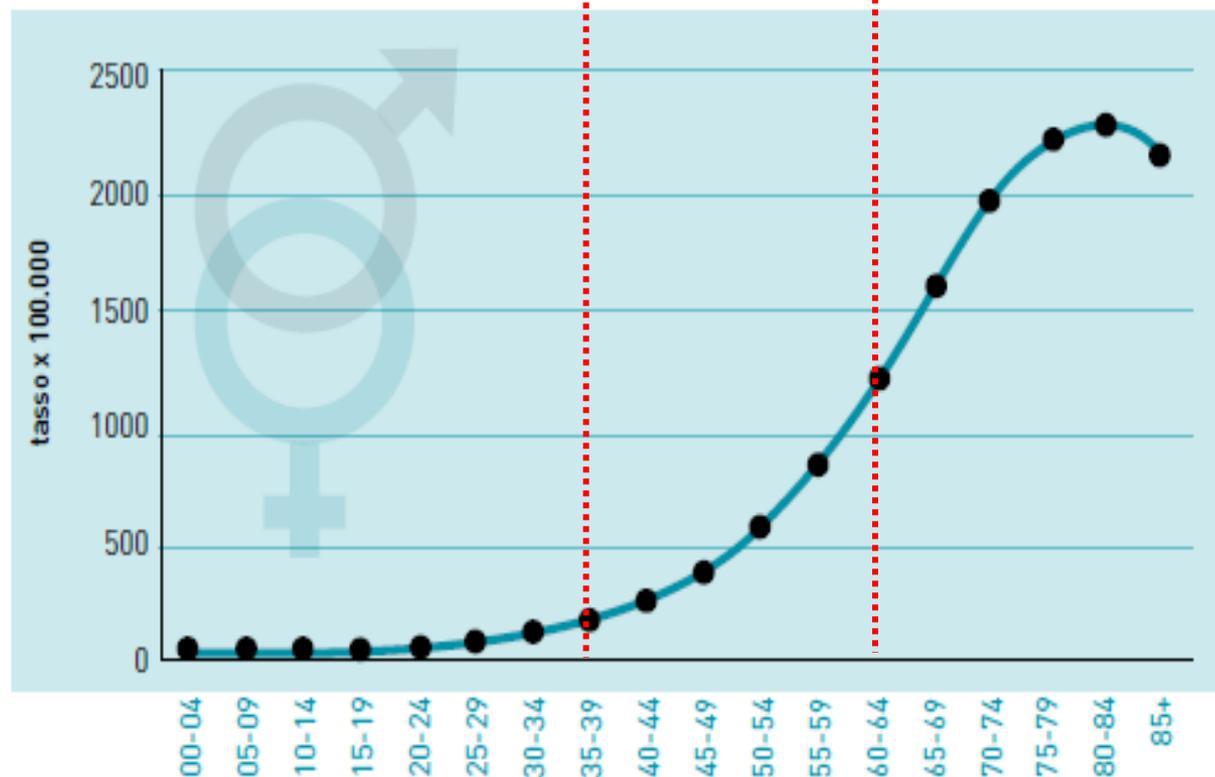
# L'invecchiamento

*(Tassi età specifici)*

**Prime decadi di vita:**  
Poche decine di casi ogni  
anno per 100.000 persone

Dopo i **35** anni oltre  
i 100 casi x 100.000 persone

Dopo i **60** anni 1000 casi  
Ogni 100.000 persone



# Incremento della popolazione anziana

Popolazione > 60 anni: 2000: 24% → 2050: 41%

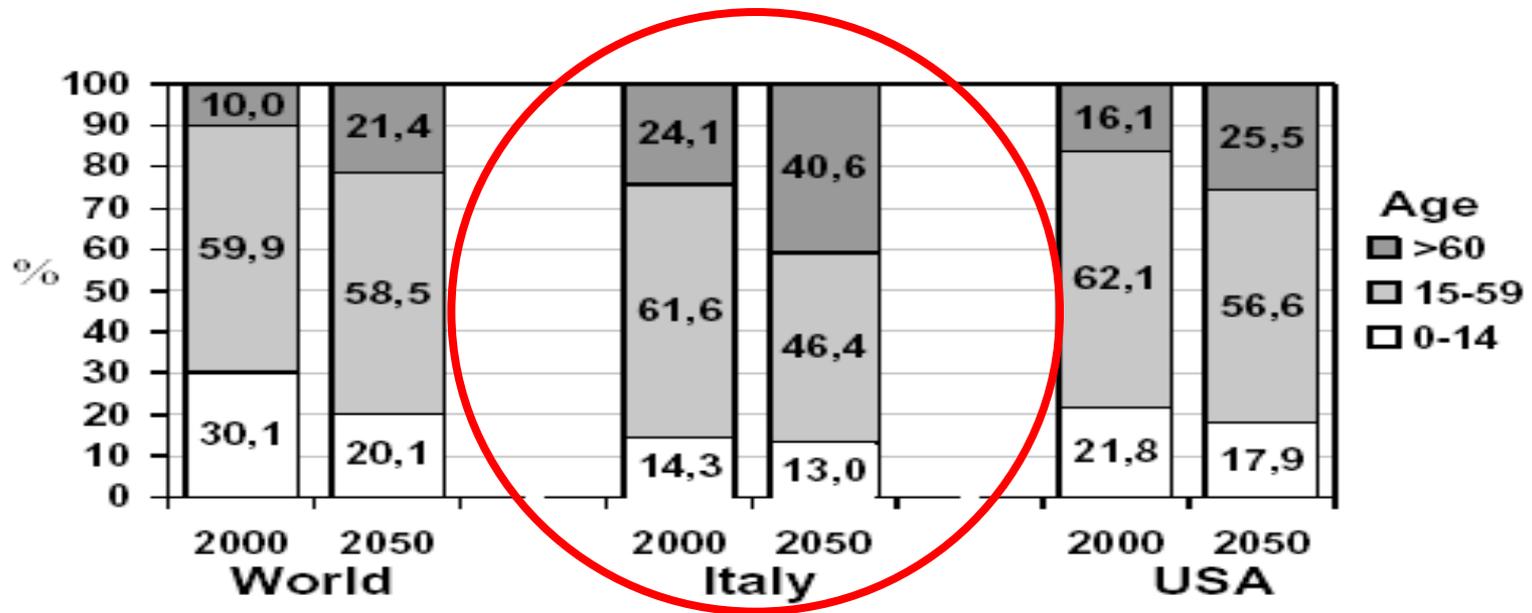
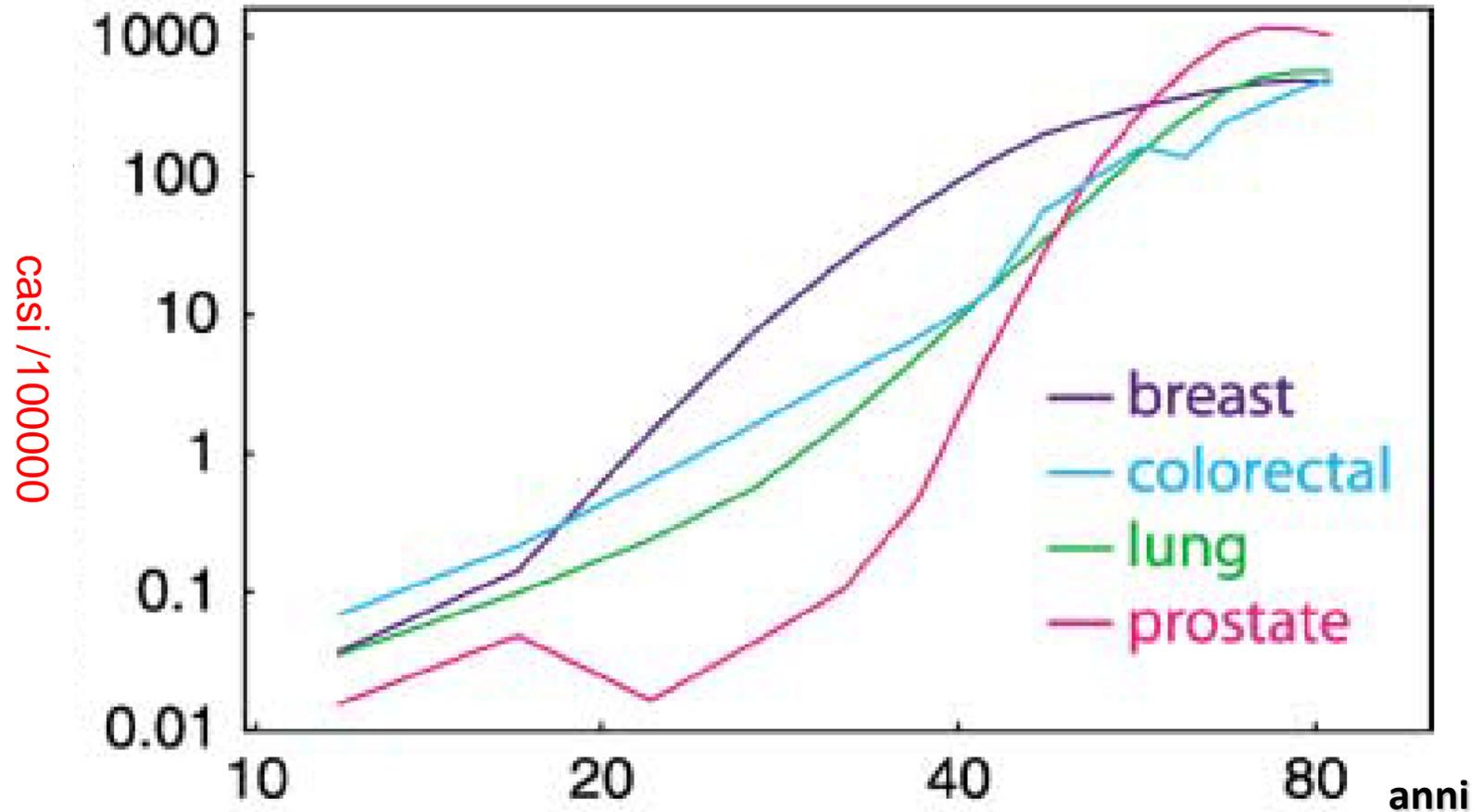


Figure 1  
Percentage distribution of the population in selected age groups, in 2000 and 2050. Data from: Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat (2003). *World Population Prospects: The 2002 Revision. Highlights*. New York: United Nations.

# Età e cancro

## Incidenza / 100000



# La sopravvivenza

	Maschi			Femmine		
	1990-94 <sup>1</sup>	1995-99 <sup>2</sup>	2000-04 <sup>3</sup>	1990-94 <sup>1</sup>	1995-99 <sup>2</sup>	2000-04 <sup>3</sup>
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.

# Sopravvivenza a 5 anni: indicatore di uso comune

- **Sopravvivenza:** indice dell'efficacia del sistema sanitario nei confronti dei tumori
- La **riduzione della mortalità specifica** e quindi del miglioramento della sopravvivenza è influenzata da due strumenti:
- Prevenzione secondaria e terapia
  - **Prevenzione secondaria:** screening (mammella, colon retto, cervice uterina)
  - **Terapie e nuove tecniche diagnostiche:** hanno migliorato la prognosi di molti tipi di malattia tumorale

# 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

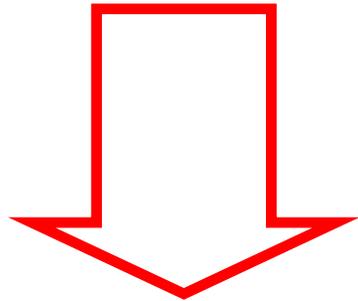
- Le terapie di supporto per....
  - la nausea e il vomito
  - le infezioni
  - il dolore

- Le novità terapeutiche
  - i costi
  - il concetto di novità terapeutica

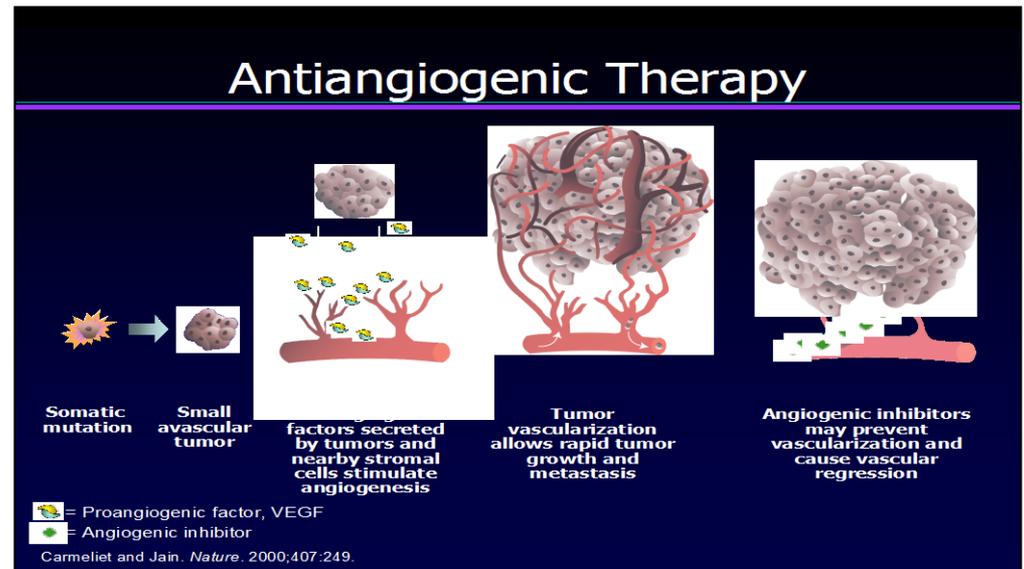
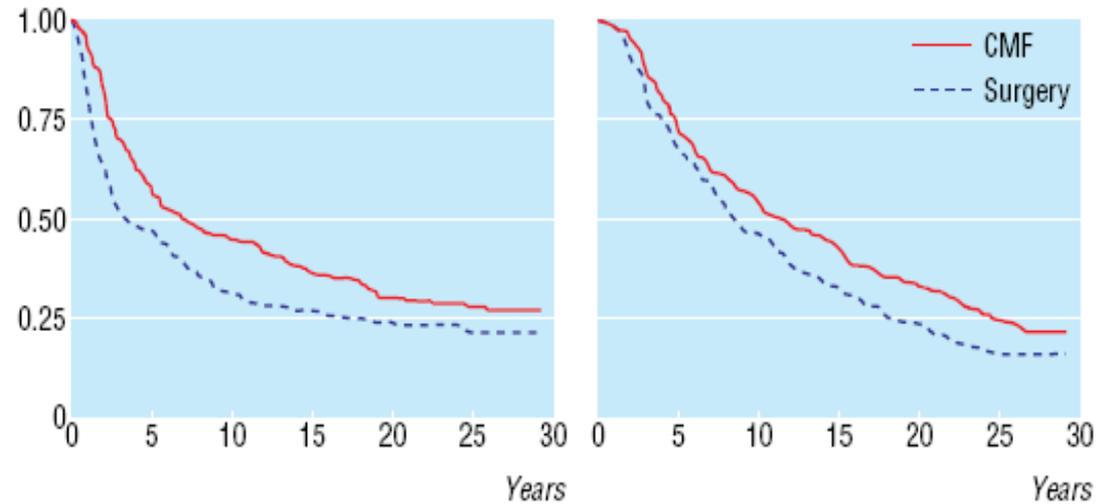
- conclusioni
  - il presente e il passato
  - la mission dell'Oncologia

# La terapia

La chemioterapia

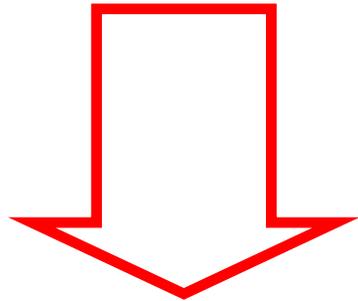


Le nuove terapie  
“biologiche”

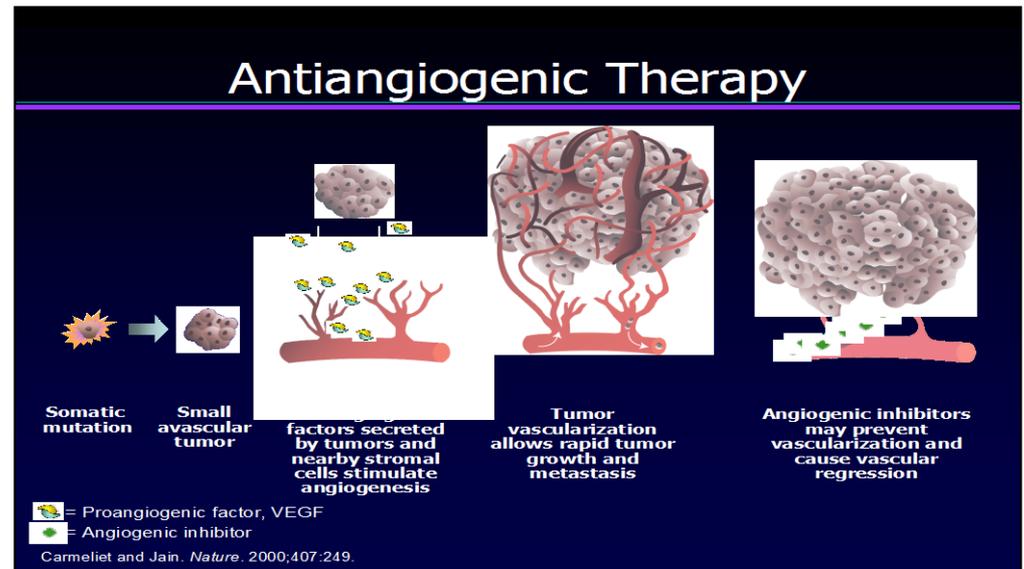
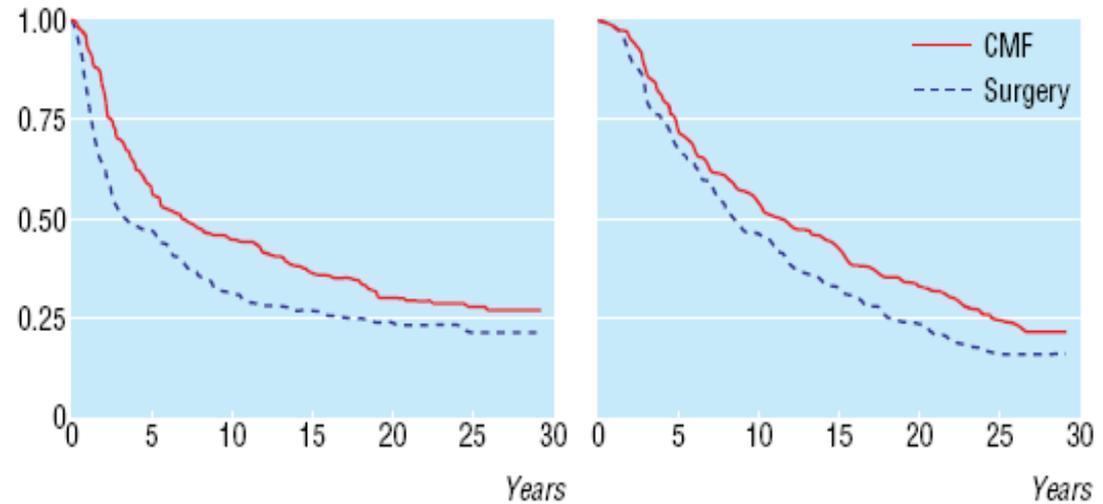


# La terapia

La chemioterapia



Le nuove terapie  
“biologiche”



## 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study

Gianni Bonadonna, Angela Moliterni, Milvia Zambetti, Maria Grazia Daidone, Silvana Pilotti, Luca Gianni, Pinuccia Valagussa

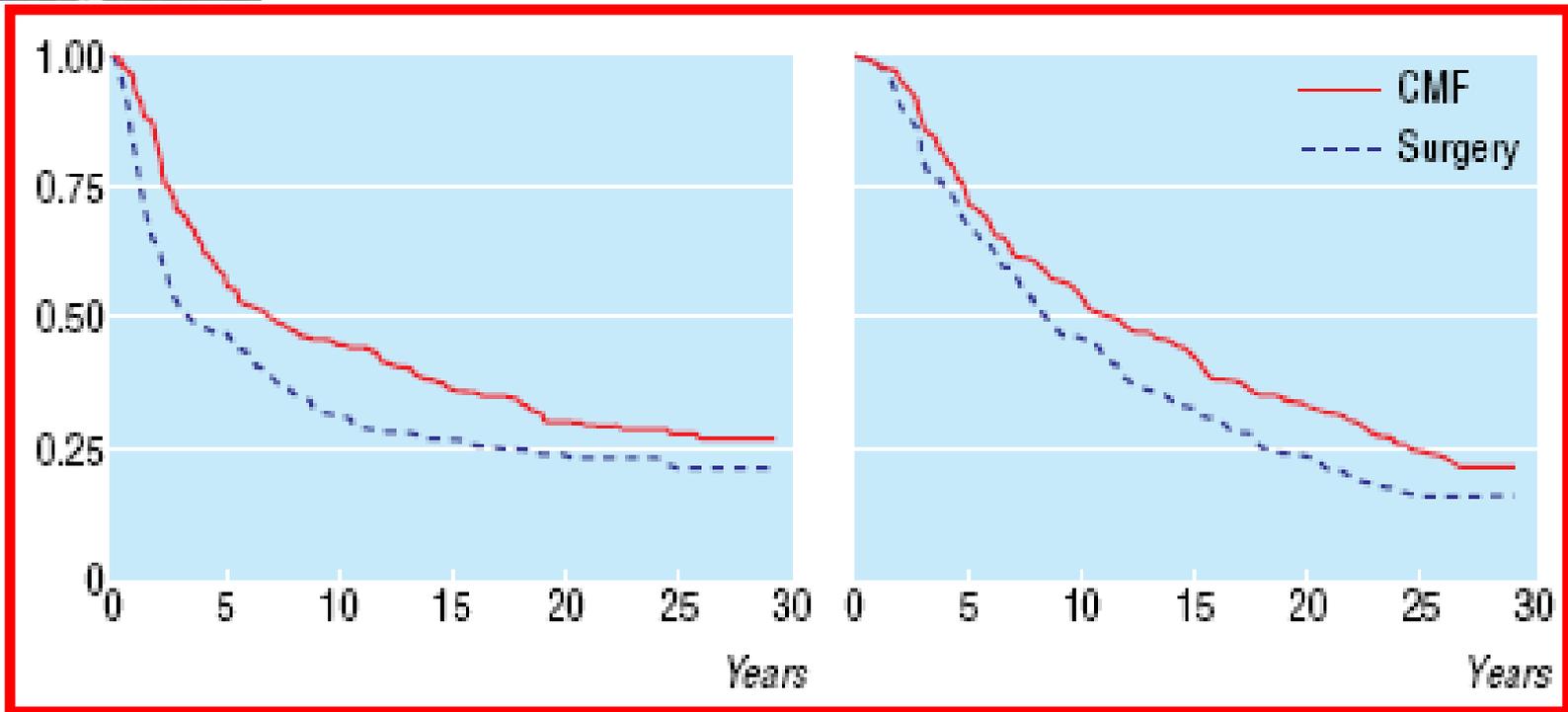


### Breast Cancer: CMF Adjuvante (12 mesi) vs solo Chirurgia

1973

**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:

“target therapy”

ovvero

la personalizzazione della cura

# Le nuove terapie

- Tutti gli sforzi della ricerca clinica oncologica degli ultimi anni sono indirizzati alla scoperta di **cure personalizzate** queste diversità biologiche.
- Questa è la strada percorsa dall'industria farmaceutica e dalla ricerca clinica
- Per i tumori la farmacologia si è mossa alla **ricerca di precise anomalie molecolari** e quindi di cure che colpiscono in modo selettivo la cellula portatrice delle anomalie.
- Il filone della ricerca oncologica che persegue queste finalità è quello delle cura a bersaglio molecolare comunemente chiamate **«Target Therapy»**

# Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente

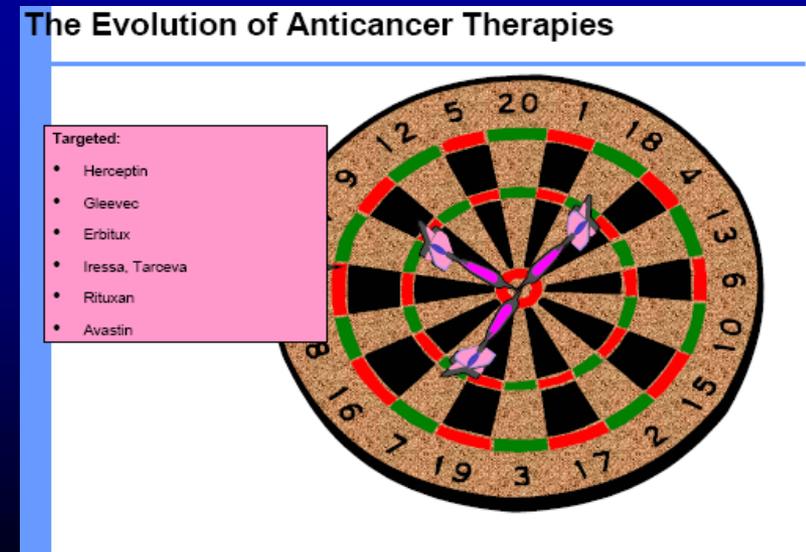
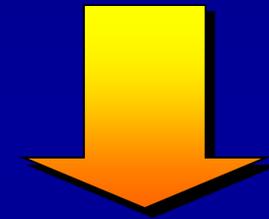
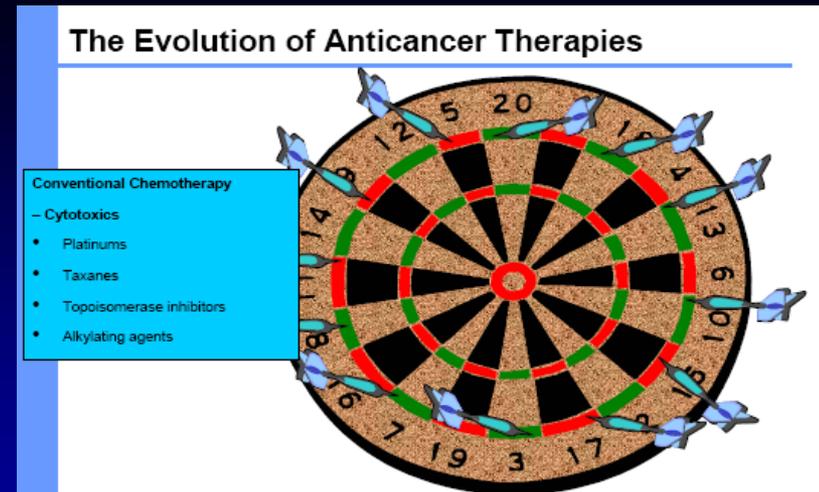
Agente	Biomarker	Tipo di tumore	Registrazione
Imatinib	c-Kit mutato	GIST	Metastatico, adiuvante alto rischio
Trastuzumab	HER2 iperespressione/ amplificazione	Carcinoma mammario	Adiuvante/ metastatico HER2+
		Carcinoma dello stomaco	Metastatico HER2+
Cetuximab	KRAS wild type	Carcinoma del colon-retto	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

## 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...



Chemioterapia



Bersaglio **aspecifico**



**Distruzione cellulare**

Targeted therapy



Bersaglio **specifico**

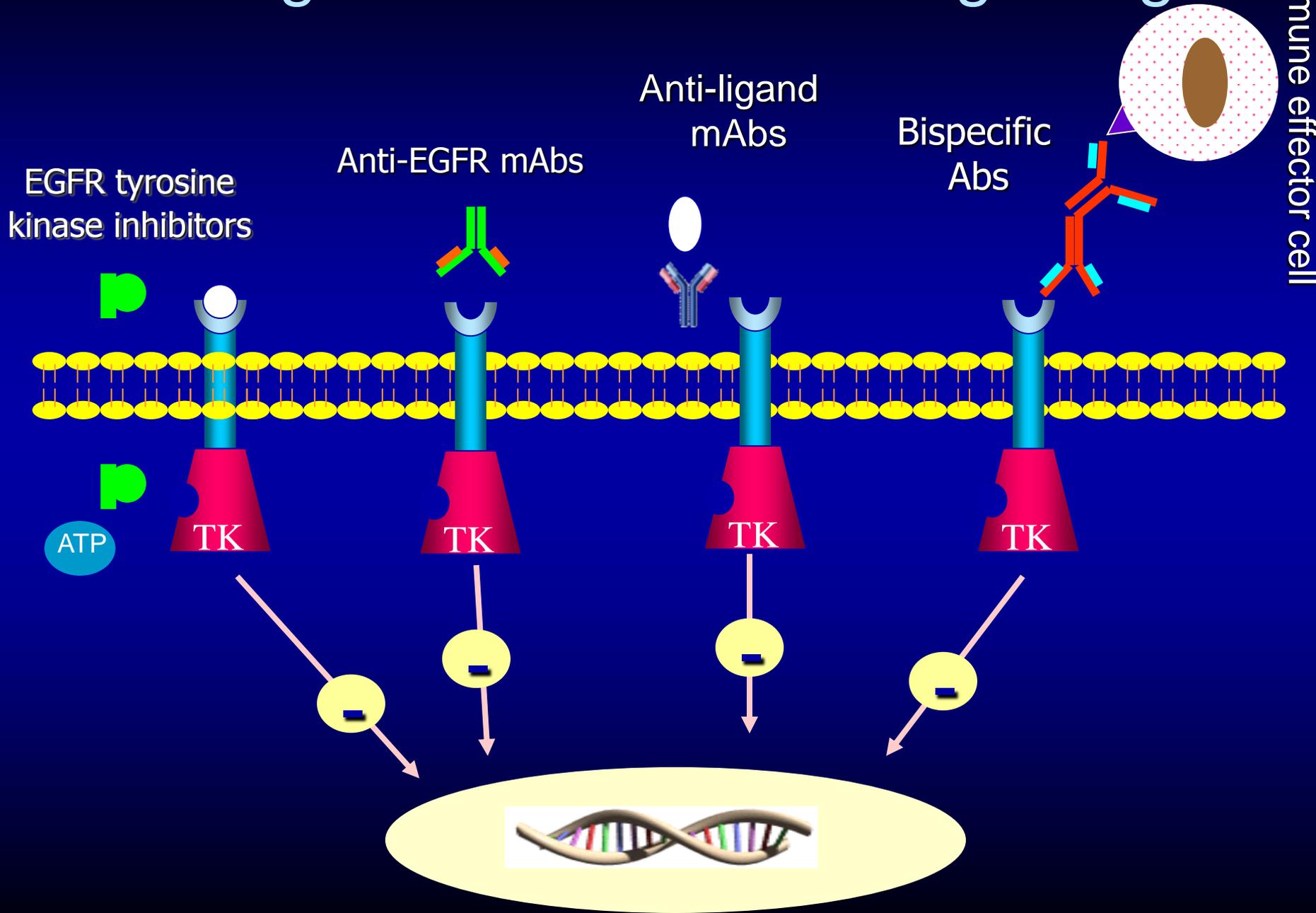


**Inibizione crescita**



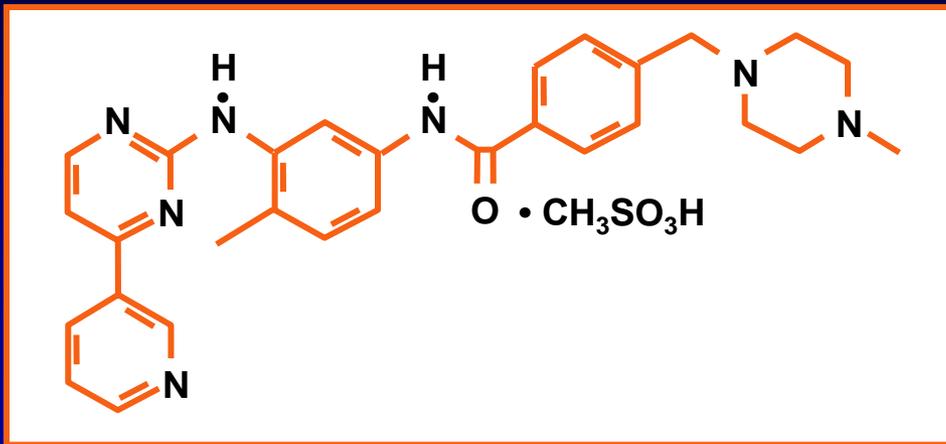
**SOPRAVVIVENZA**

# Strategies to inhibit EGFR signaling



# Imatinib

La *target therapy* della LMC



## Un approccio rivoluzionario

in terapia oncologica (*target therapy*):

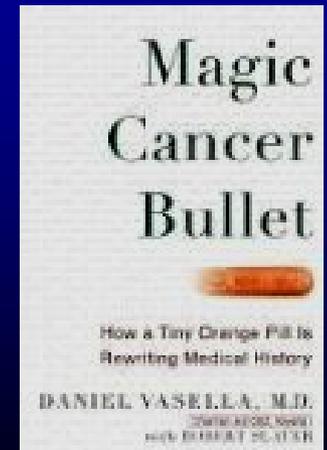
per la prima volta un farmaco che **riconosce ed elimina solo** le cellule portatrici dell'anomalia molecolare

## Strutturalmente modellato

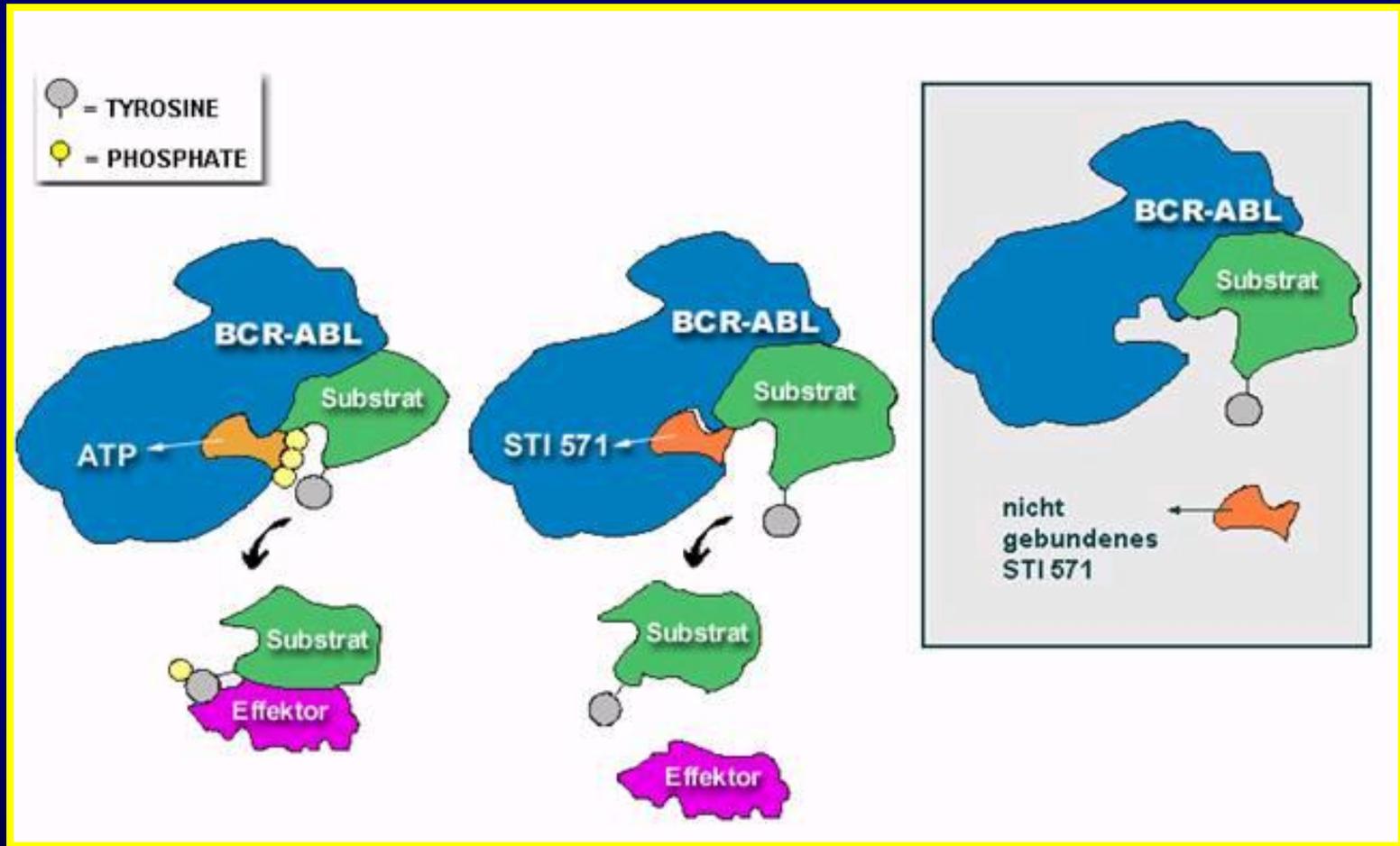
per impedire l'accesso dell'ATP alla tasca tirosin-kinasica

## Programmato

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



# Meccanismo d'azione dell'Imatinib nella LMC



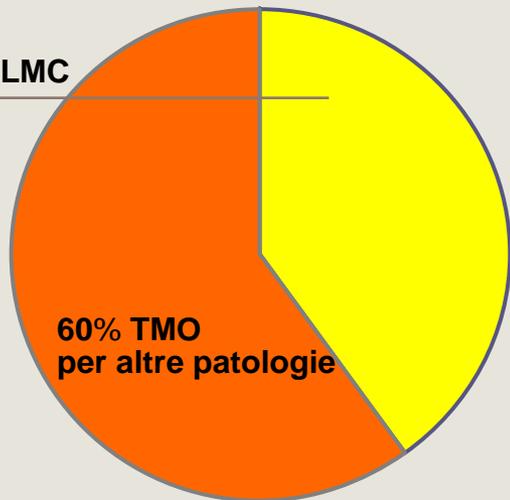
# Glivec (imatinib mesilato)

## Ricorso a trapianto di midollo osseo nella LMC

Leucemia Mieloide Cronica ■■■■

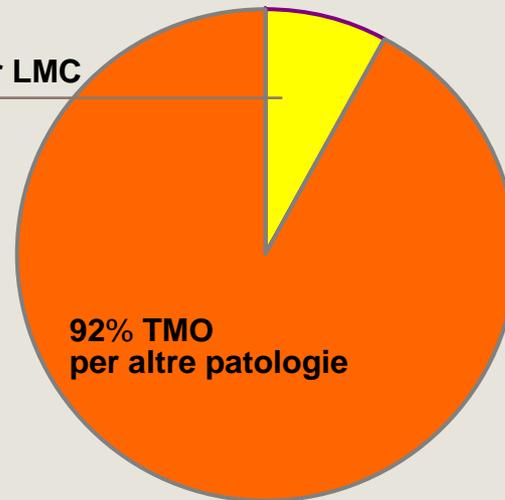
1995 (pre-Glivec)

**40%**  
TMO per LMC



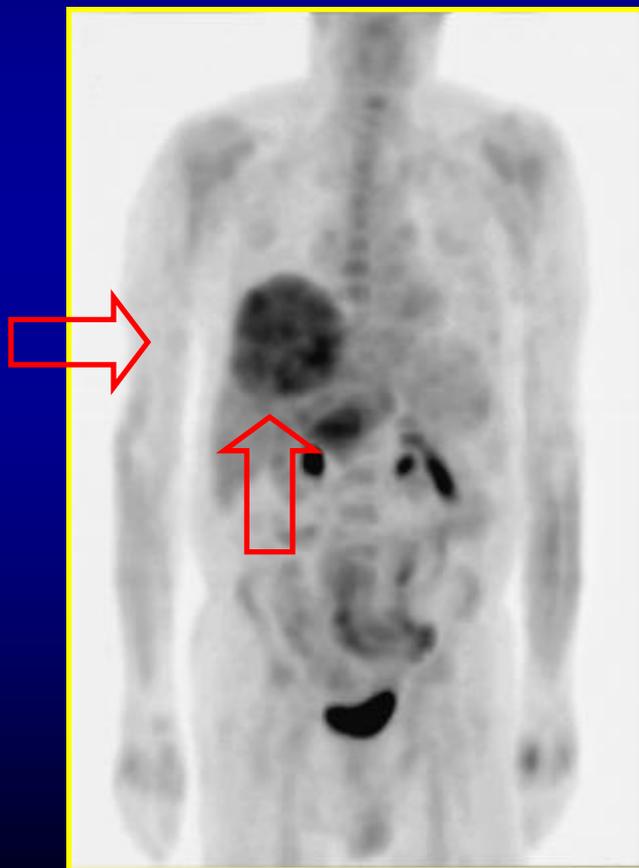
2002 (Glivec)

**8%**  
TMO per LMC

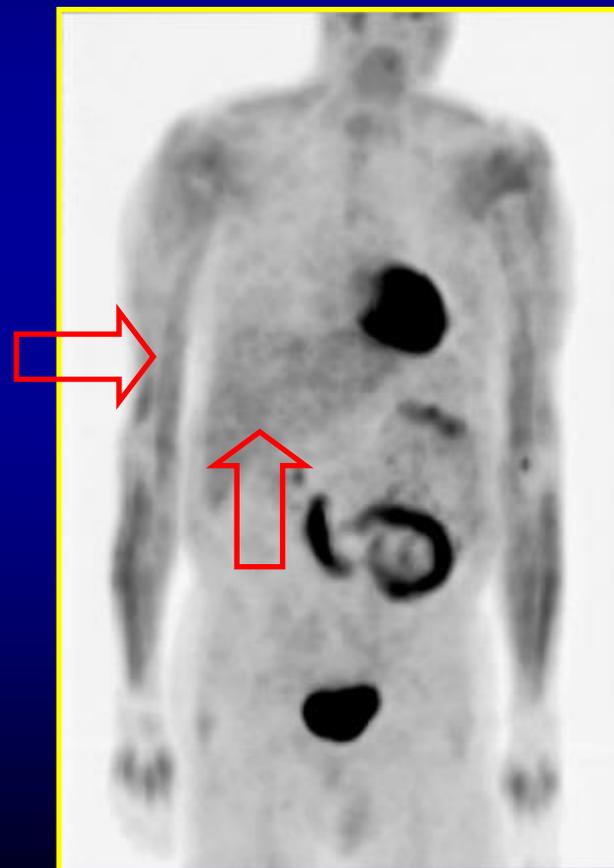


# PET Before and after Glivec for GIST

7/12/00

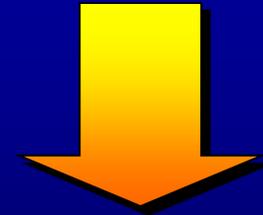


9/1/01



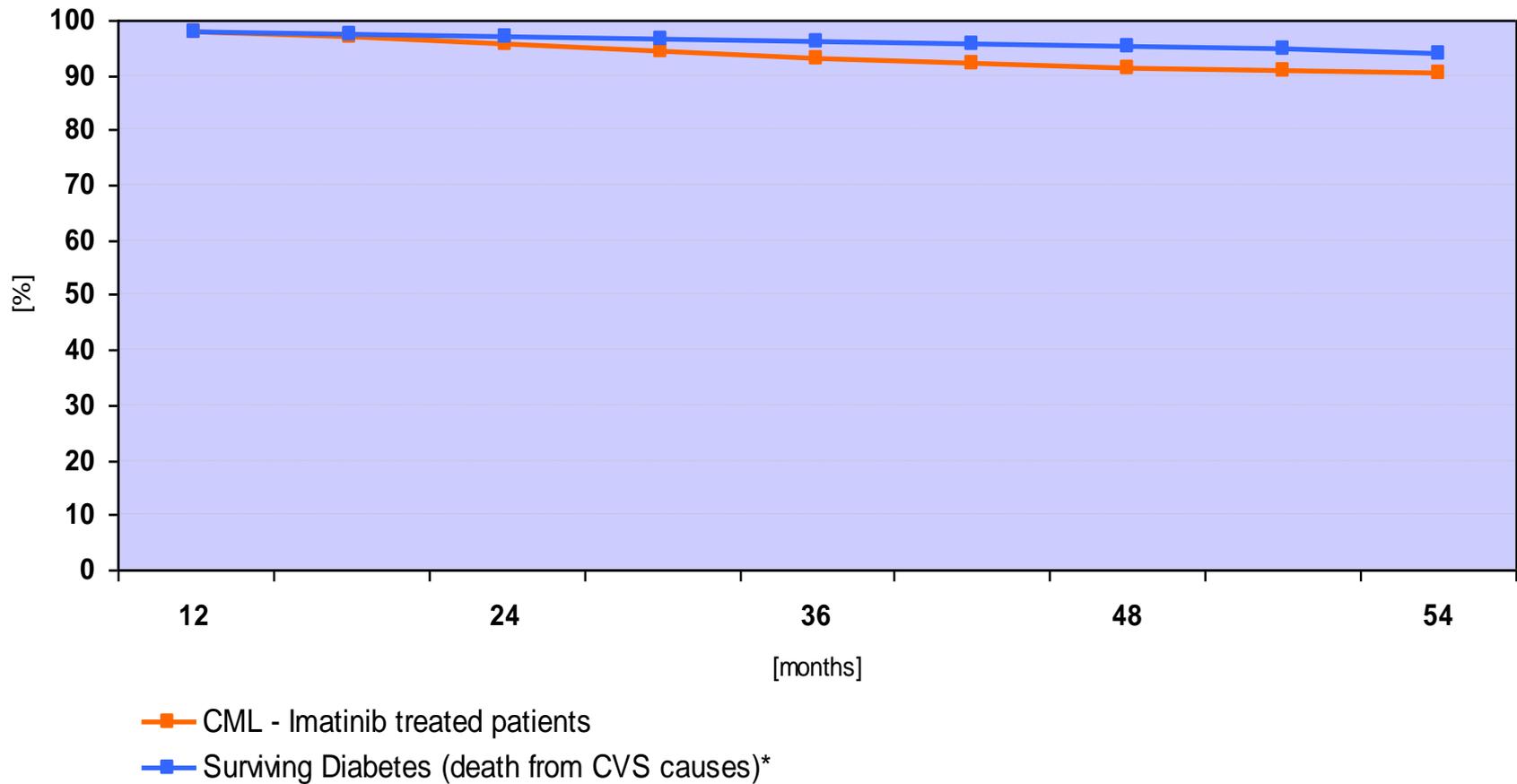
# GIST e Imatinib

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



# La rivoluzione del Glivec

## Survival Curves for CML (Imatinib) and diabetic patients



# Cosa cambia nell' Oncologia del III millennio ?

- **Epidemiologia**

- Aumento dell'incidenza
  - Riduzione della mortalità

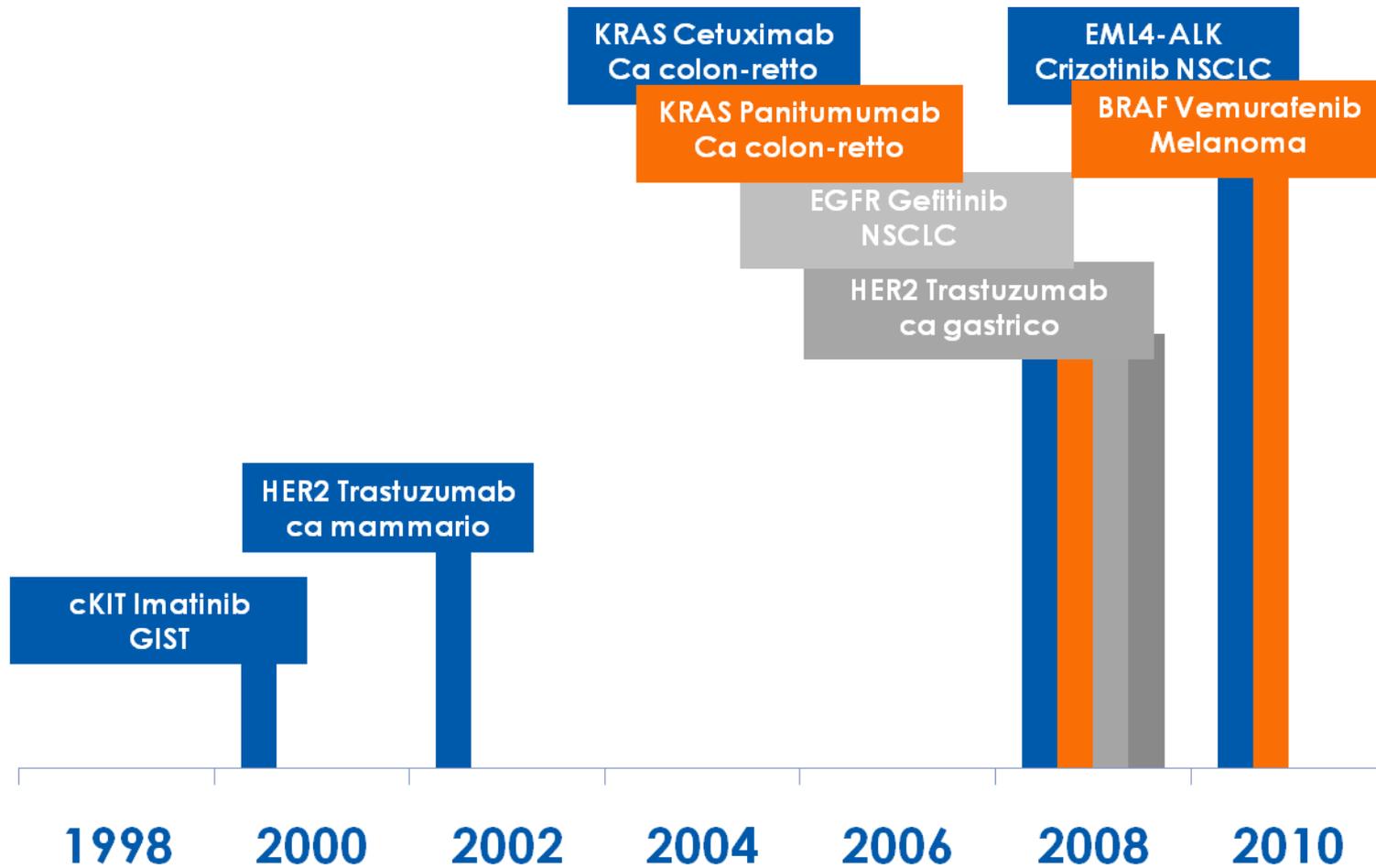
- **La Terapia**

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

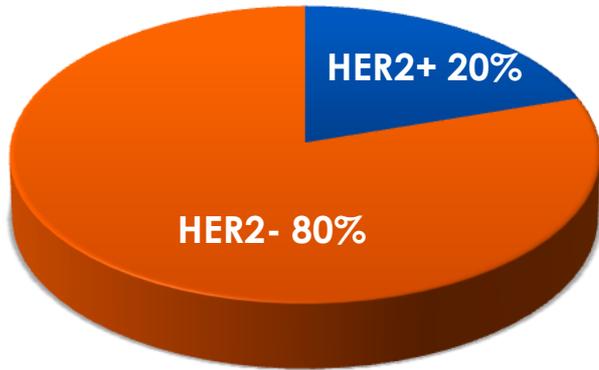
- **Le terapie di supporto per....**
  - la nausea e il vomito
  - le infezioni
  - il dolore

- **Le novità terapeutiche**
  - i costi
  - il concetto di novità terapeutica
  
  - conclusioni
  - il presente e il passato
  - la mission dell'Oncologia

# Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente



# 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

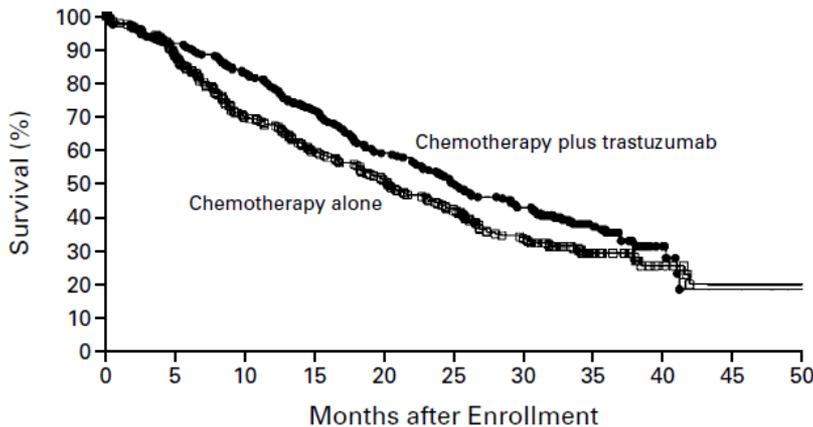
MARCH 15, 2011

NUMBER 11



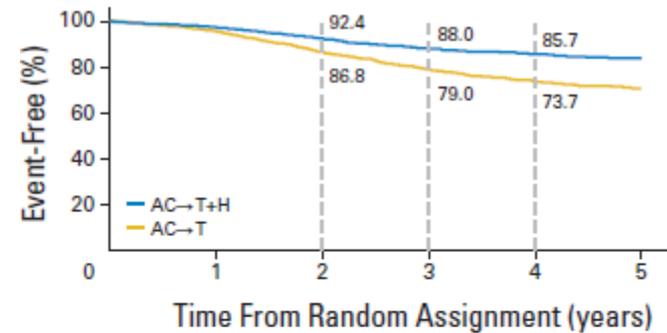
USE OF CHEMOTHERAPY PLUS A MONOCLONAL ANTIBODY AGAINST HER2  
FOR METASTATIC BREAST CANCER THAT OVEREXPRESSES HER2

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.\*

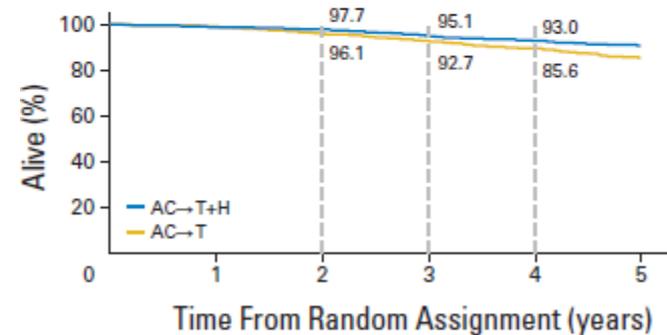


Four-Year Follow-Up of Trastuzumab Plus Adjuvant  
Chemotherapy for Operable Human Epidermal Growth  
Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Joint Analysis of  
Data From NCCTG N9831 and NSABP B-31

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



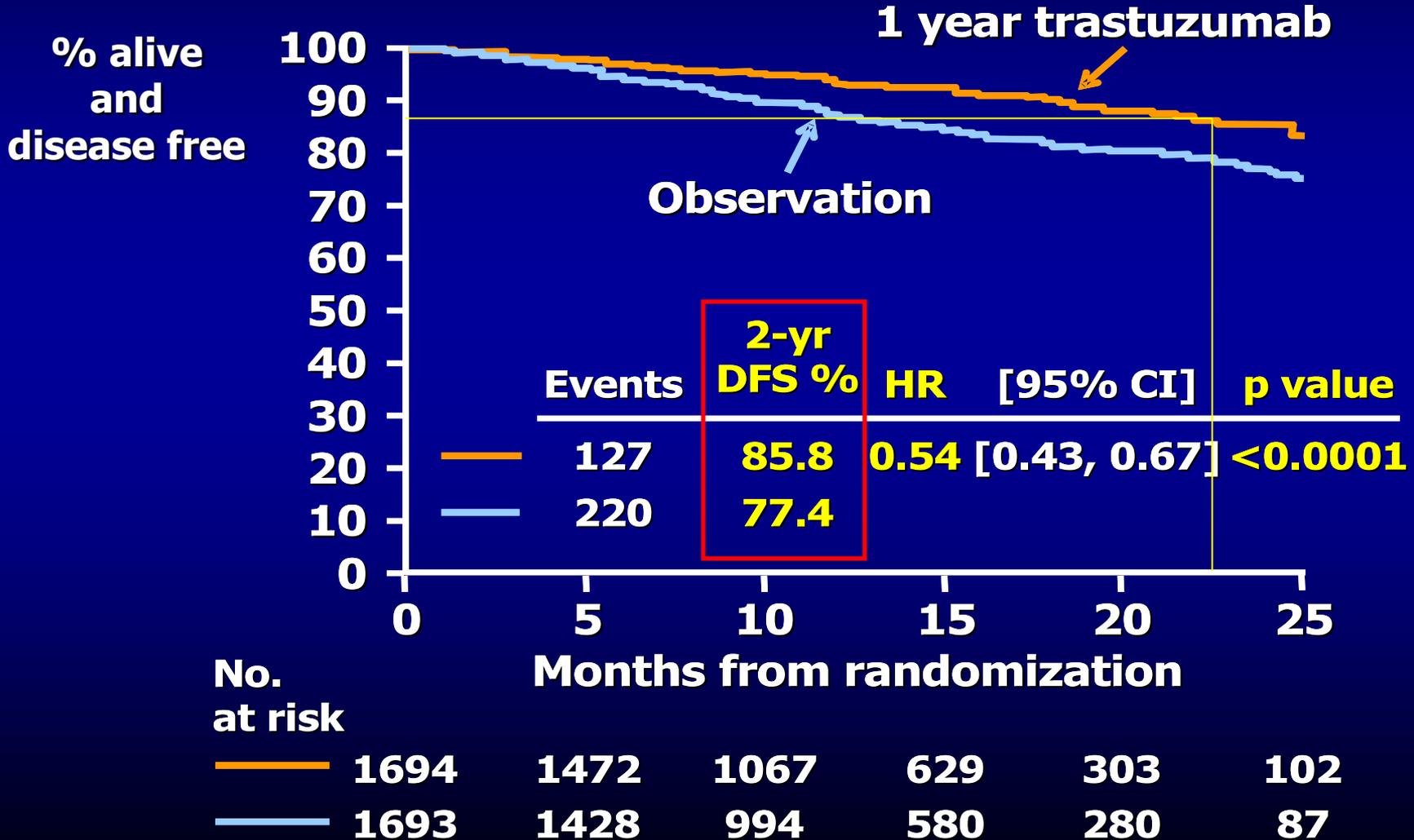
No. at risk	1,952	1,756	1,300	891	495
AC→T+H					
AC→T	1,881	1,652	1,132	702	395



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



# DISEASE-FREE SURVIVAL



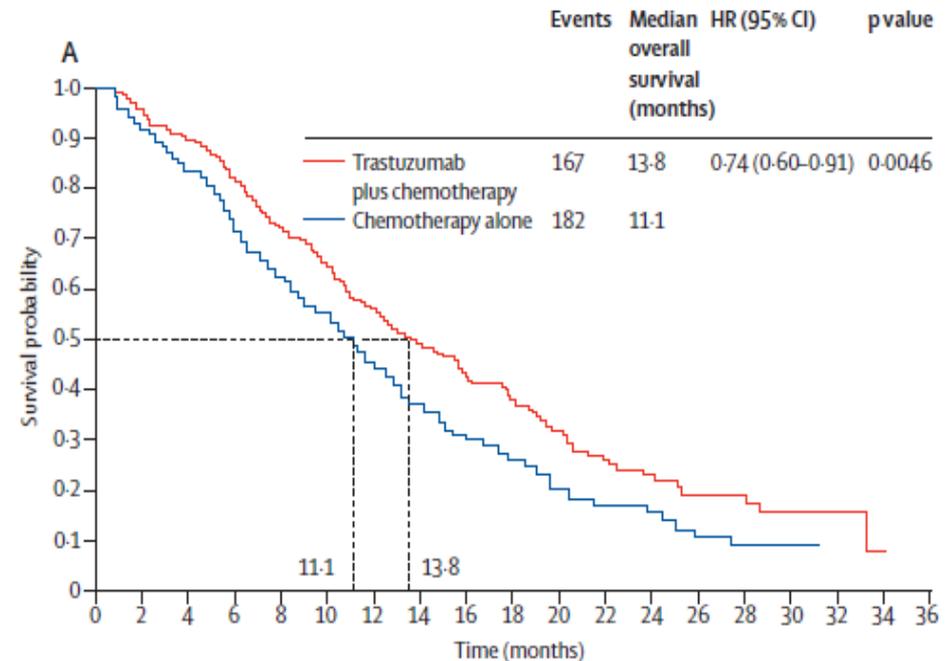
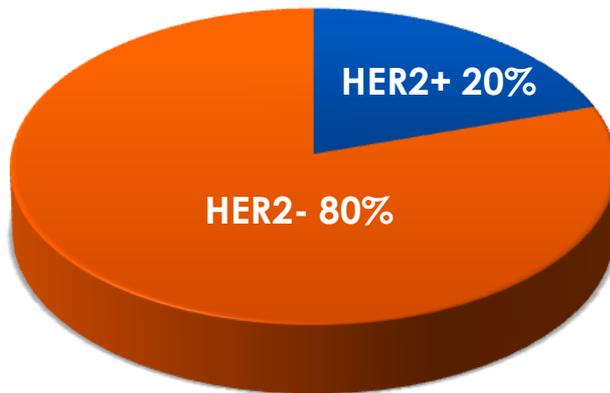
# Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente – **HER2 stomaco**

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

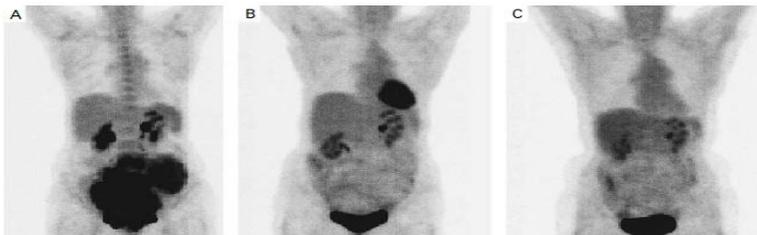
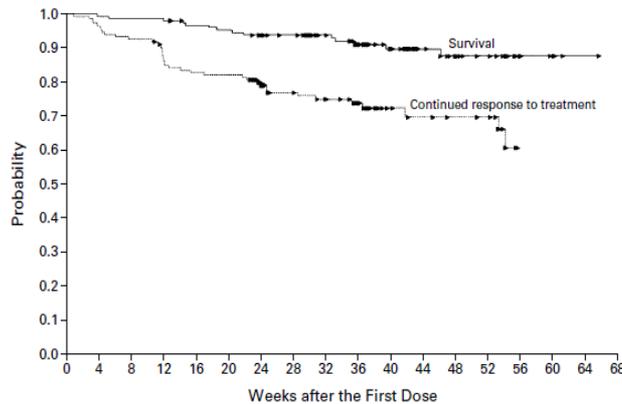
N Engl J Med, Vol. 347, No. 7 · August 15, 2002 · www.nejm.org

www.thelancet.com Vol 364 September 25, 2004

The New England Journal of Medicine

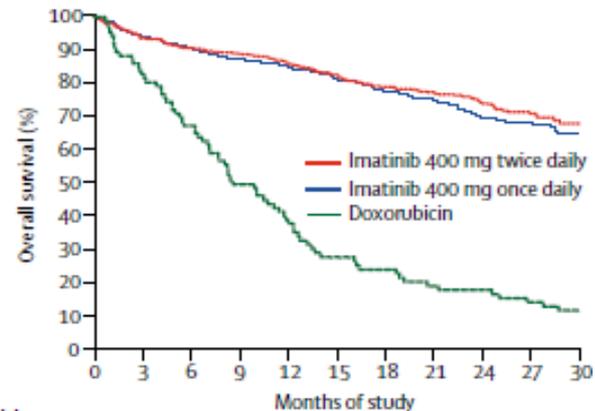
## EFFICACY AND SAFETY OF IMATINIB MESYLATE IN ADVANCED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

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\*



	Months of study										
Number at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
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**

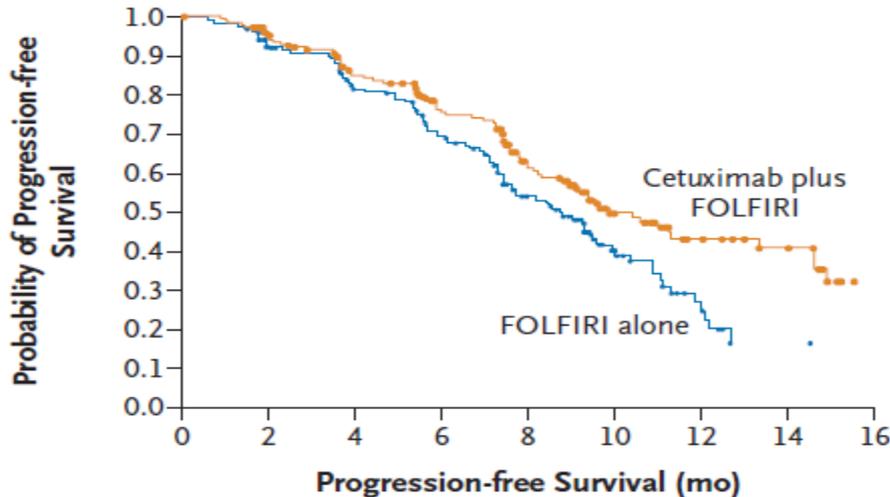


N ENGL J MED 360:14 NEJM.ORG APRIL 2, 2009

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>

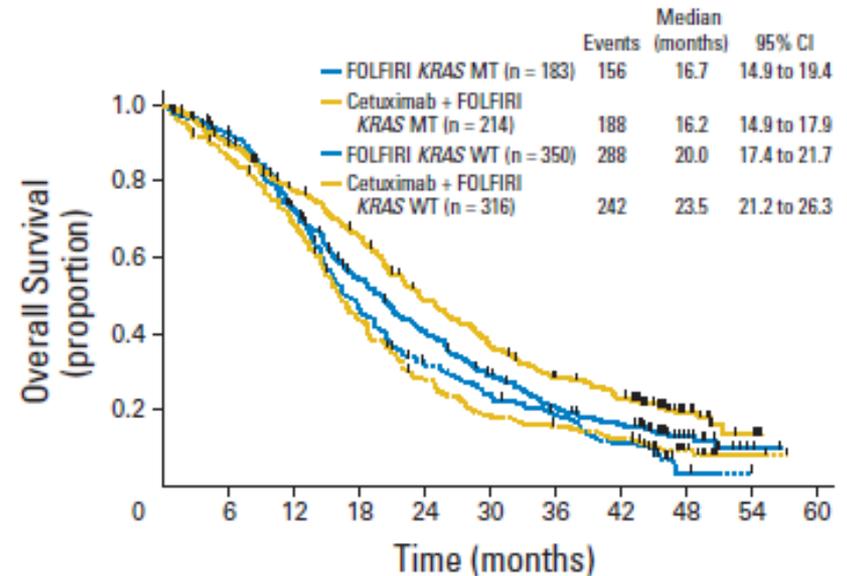
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

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 Gasteihausberg, Linz, Austria; University Hospital Köln, Köln, Germany; University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden, Germany; Merck KGaA, Darmstadt, Germany; and the University Hospital of Groningen, Groningen, The Netherlands.

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

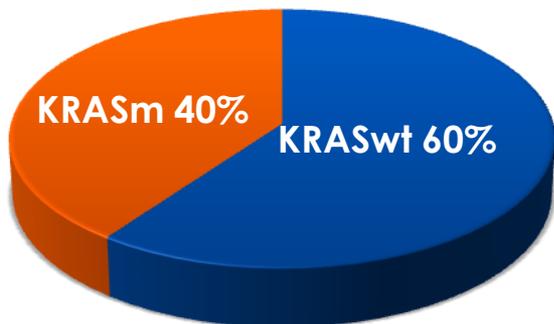


# Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente – KRAS colon-retto

VOLUME 28 · NUMBER 31 · NOVEMBER 1 2010

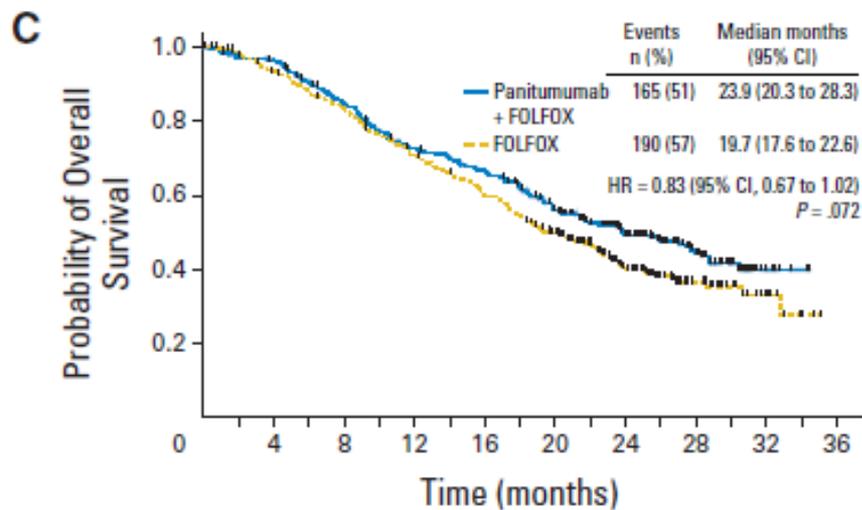
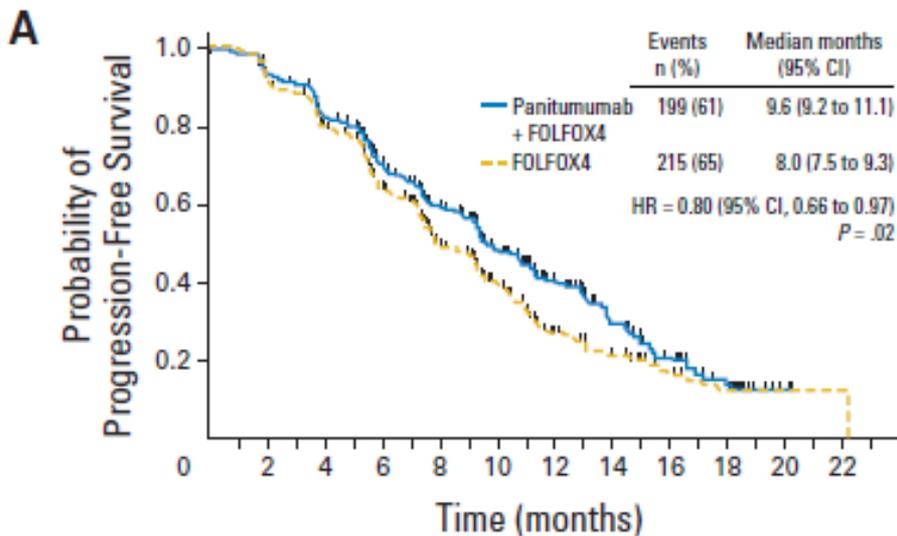
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

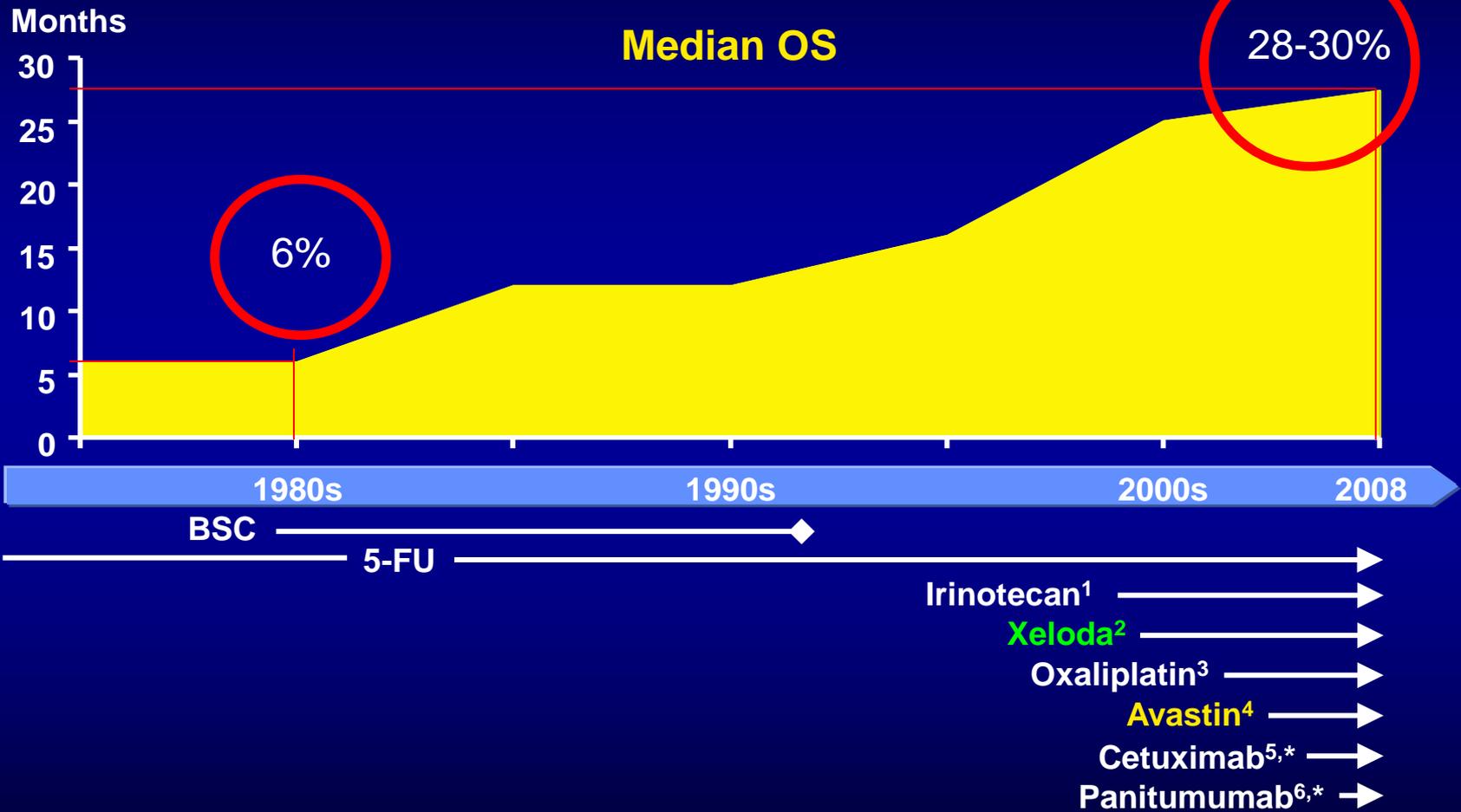


Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study

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



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



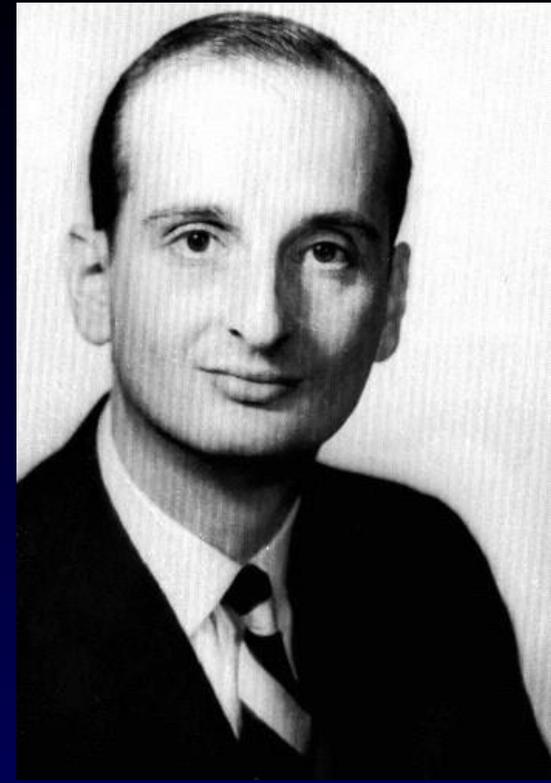
BSC = best supportive care  
 OS = overall survival  
 \*Pending OS data

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

# 1971

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

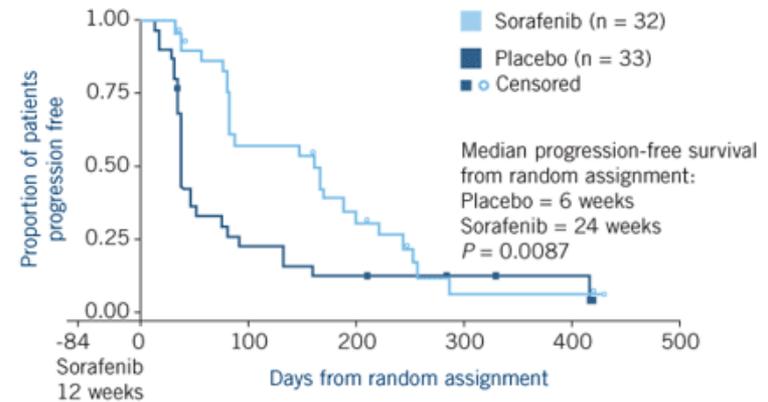
... con gli anni si comprende che una neoplasia, nelle sue fasi iniziali è limitata ad un 'piccolo' numero di cellule e in genere non è vascolarizzata. In questa fase il tumore è quiescente. Con la formazione di nuovi vasi il tumore si sviluppa



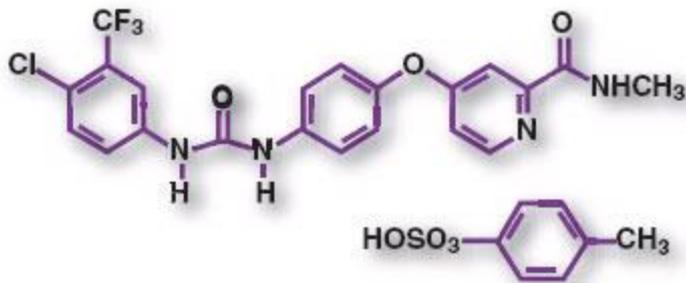


3.1

### 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](#)

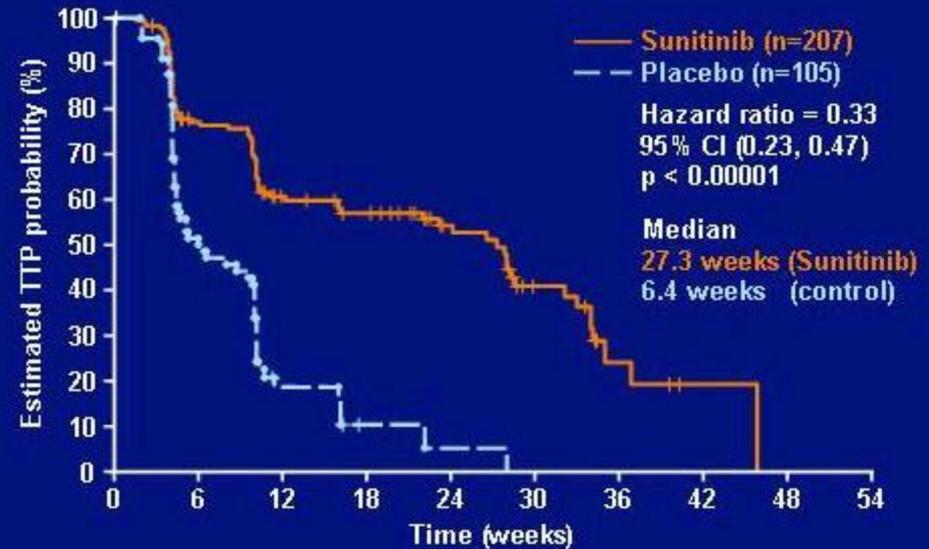


Sorafenib Tosylate (Nexavar)

# Attività di Sorafenib nel carcinoma renale



## Time to Tumor Progression



Attività di Sunitinib nel carcinoma renale

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

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

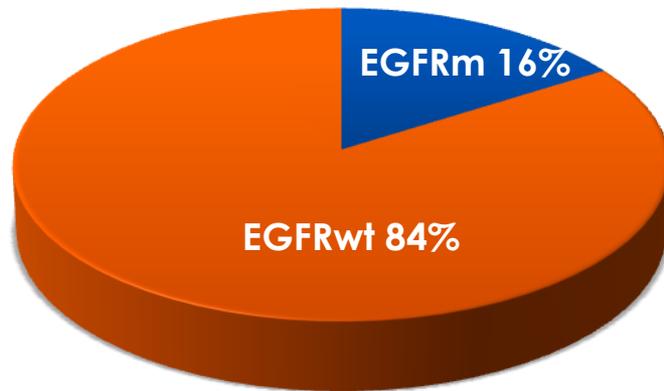
ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 3, 2009

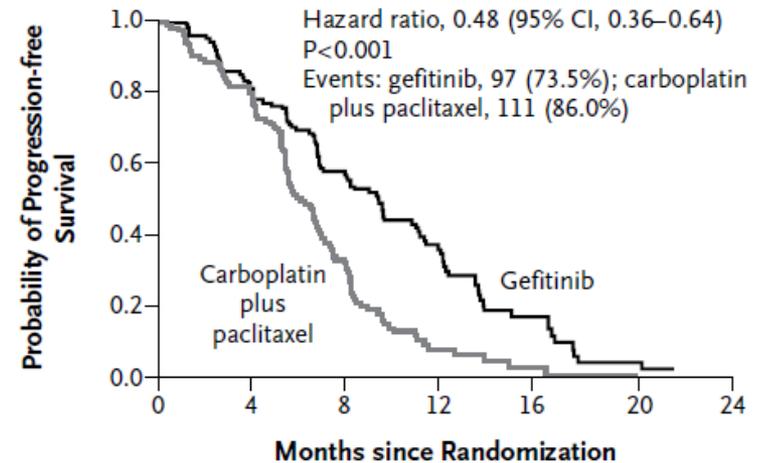
VOL. 361 NO. 10

## 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



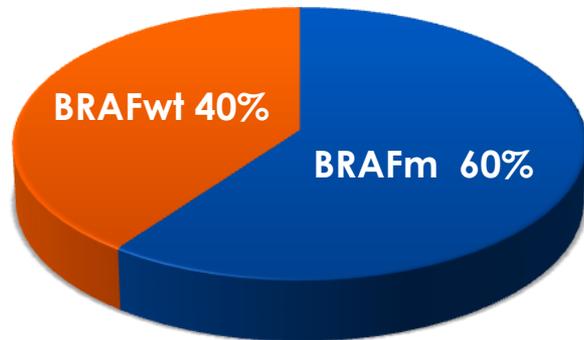
#### No. at Risk

	0	4	8	12	16	20	24
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

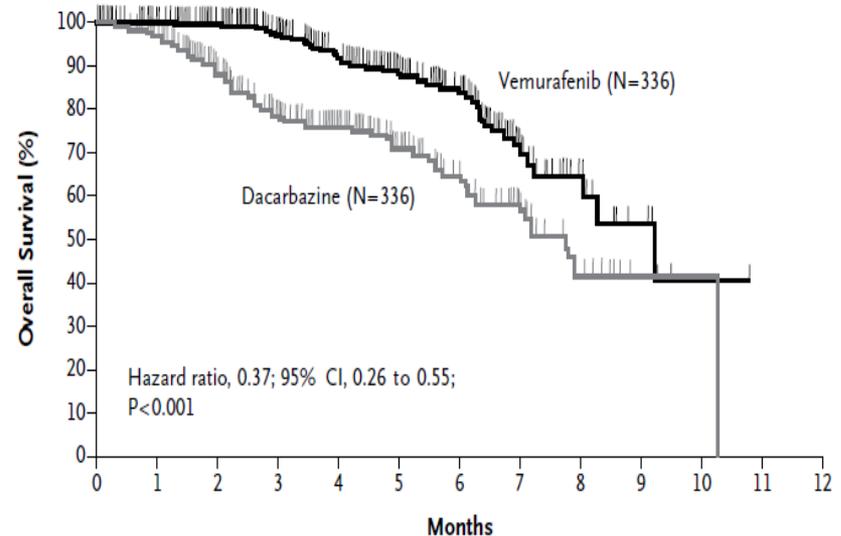
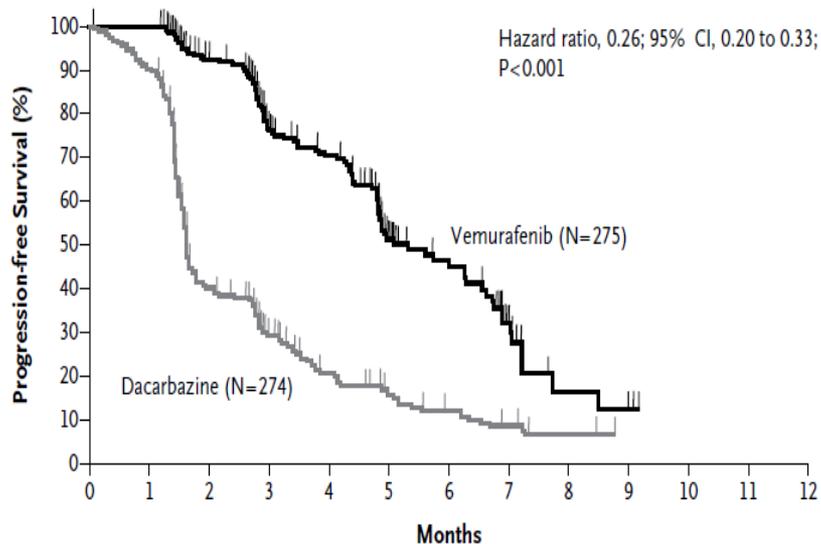
N Engl J Med 2011.

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

# Cosa cambia nell' Oncologia del III millennio ?

- **Epidemiologia**

- Aumento dell'incidenza
  - Riduzione della mortalità

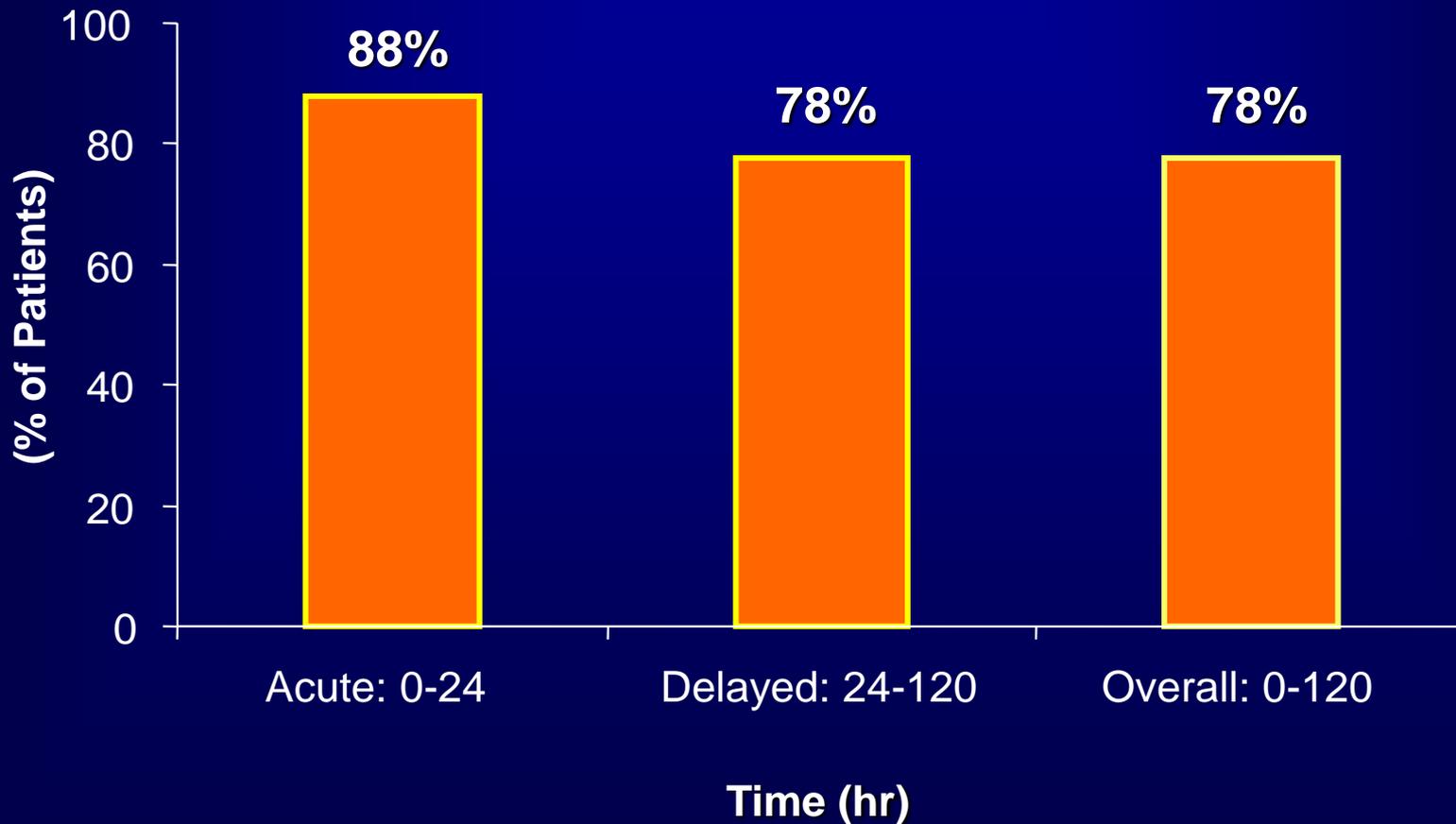
- **La Terapia**

- 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 terapeutiche**
  - i costi
  - il concetto di novità terapeutica
  
  - conclusioni
  - il presente e il passato
  - la mission dell'Oncologia

# Palonosetron + Aprepitant + Dexamethasone Complete Response



# Fattori di crescita ematopoietici

**G-CSF**



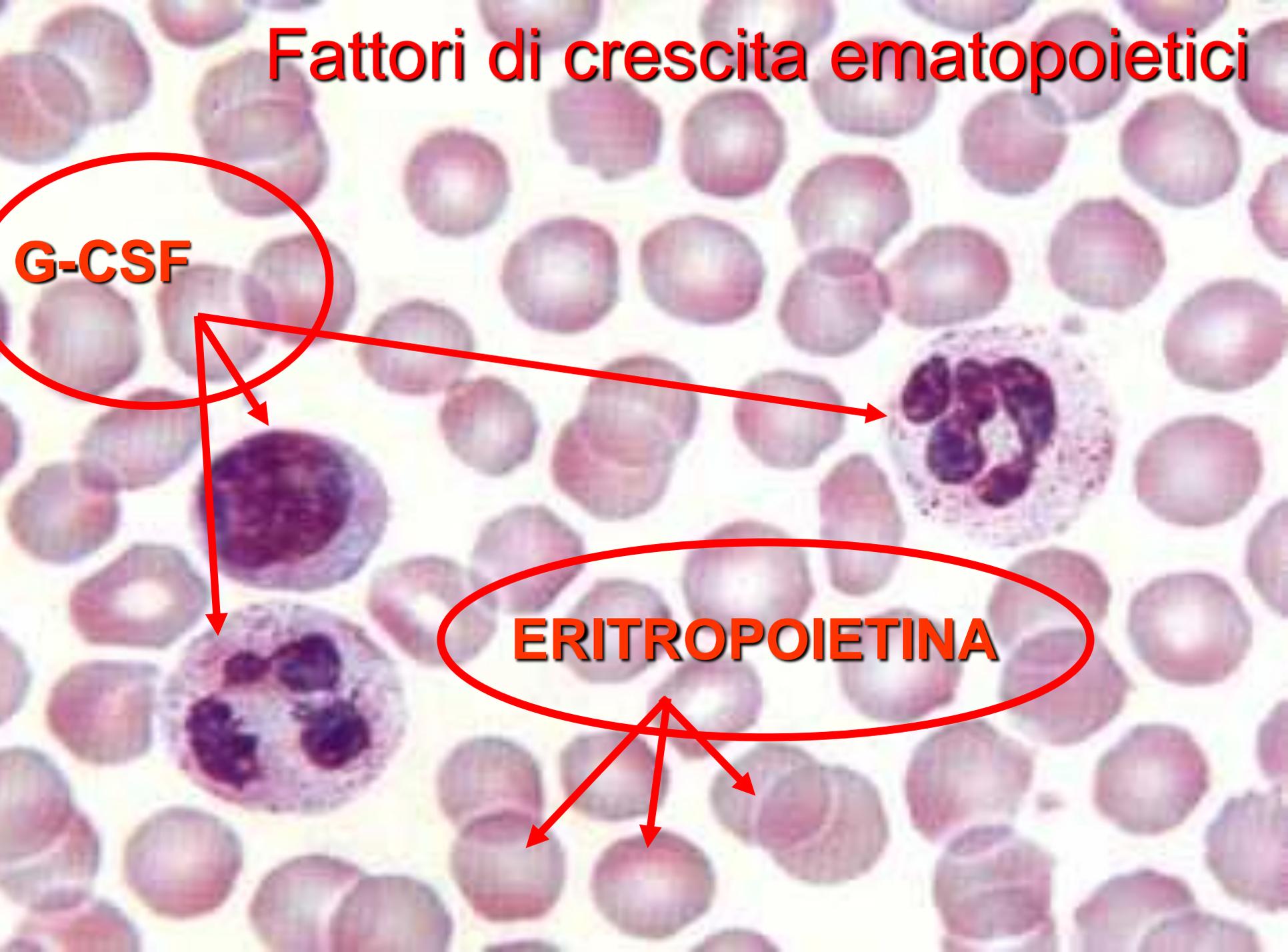
**ERITROPOIETINA**



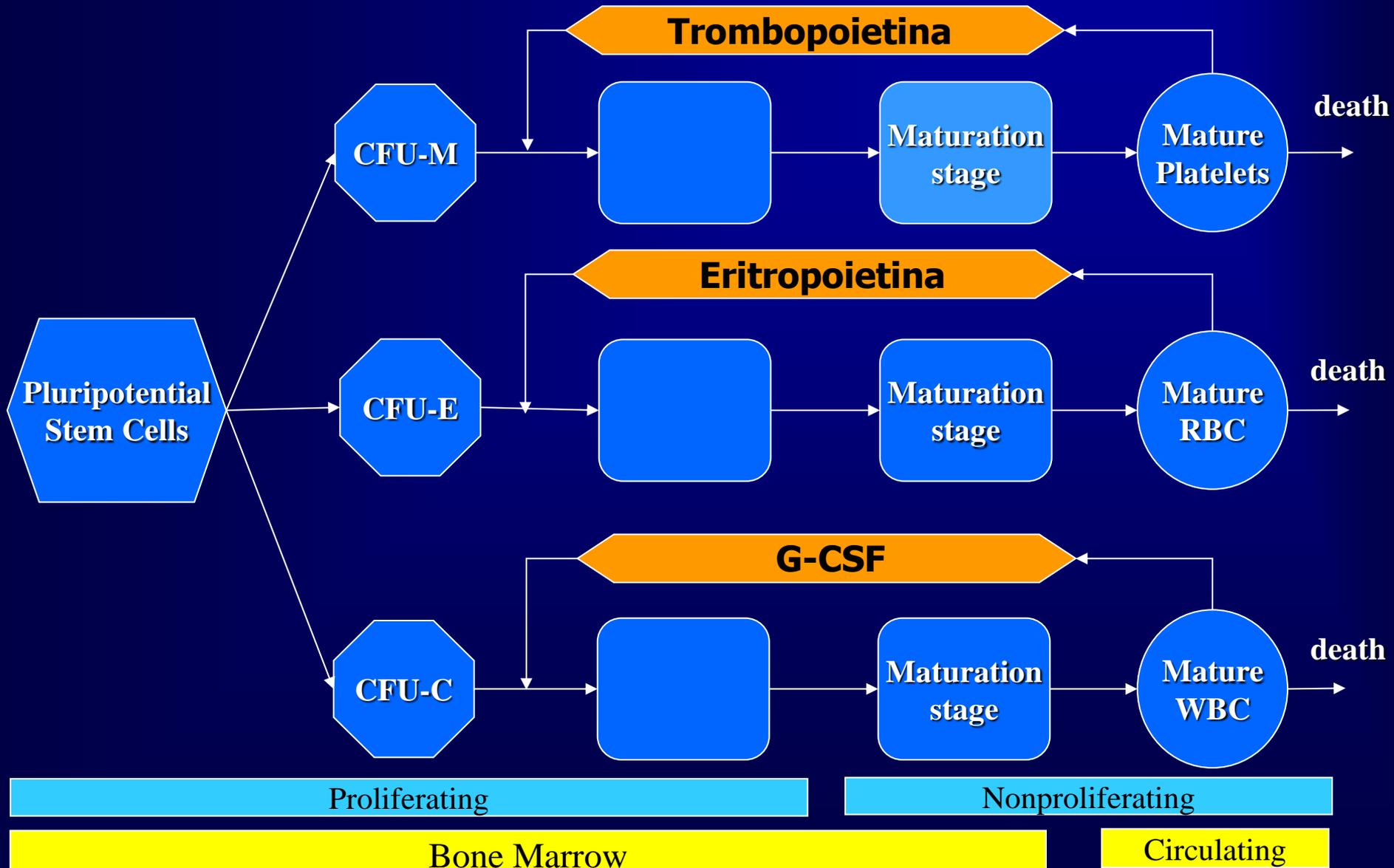
# Fattori di crescita ematopoietici

**G-CSF**

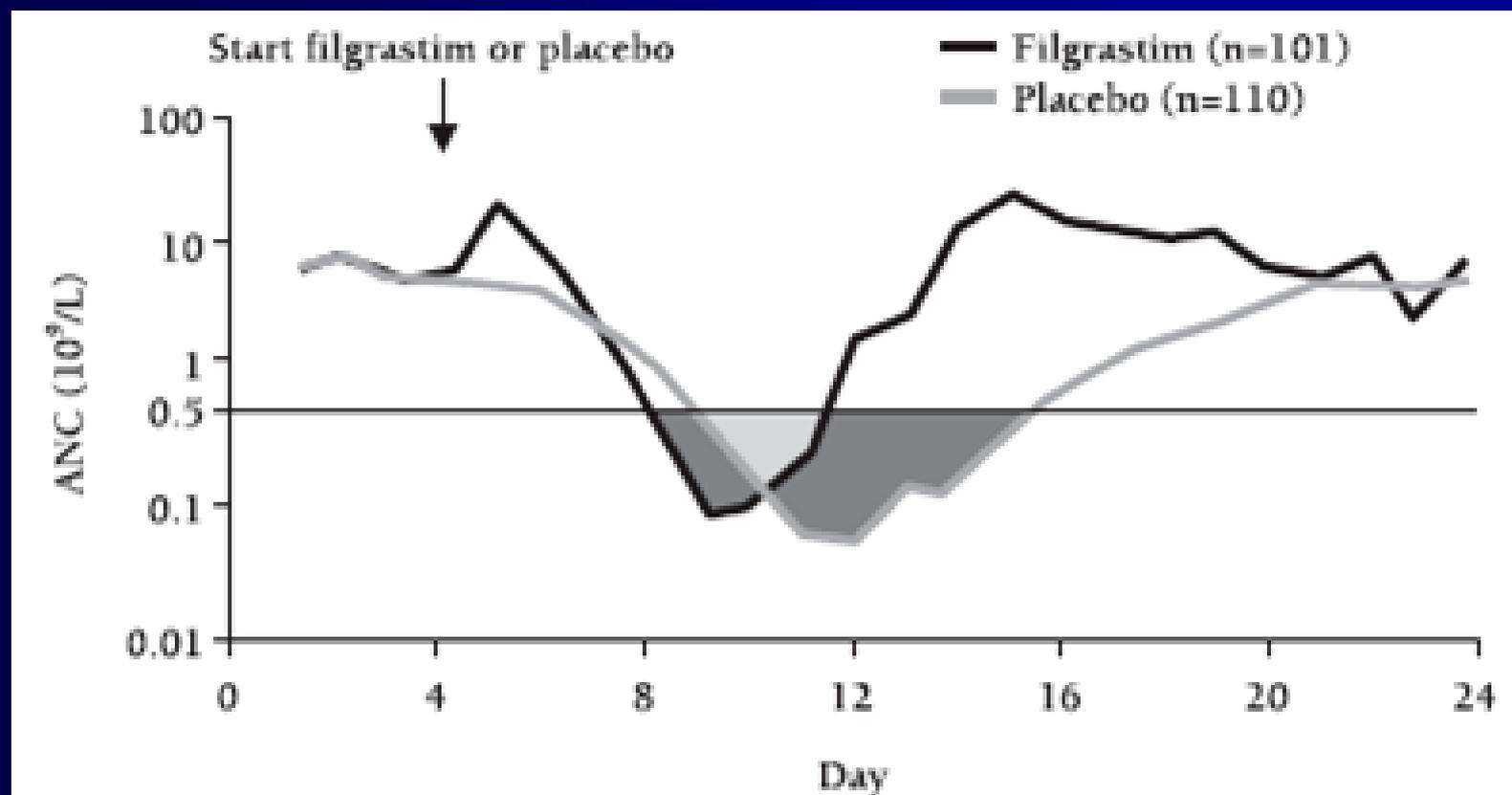
**ERITROPOIETINA**



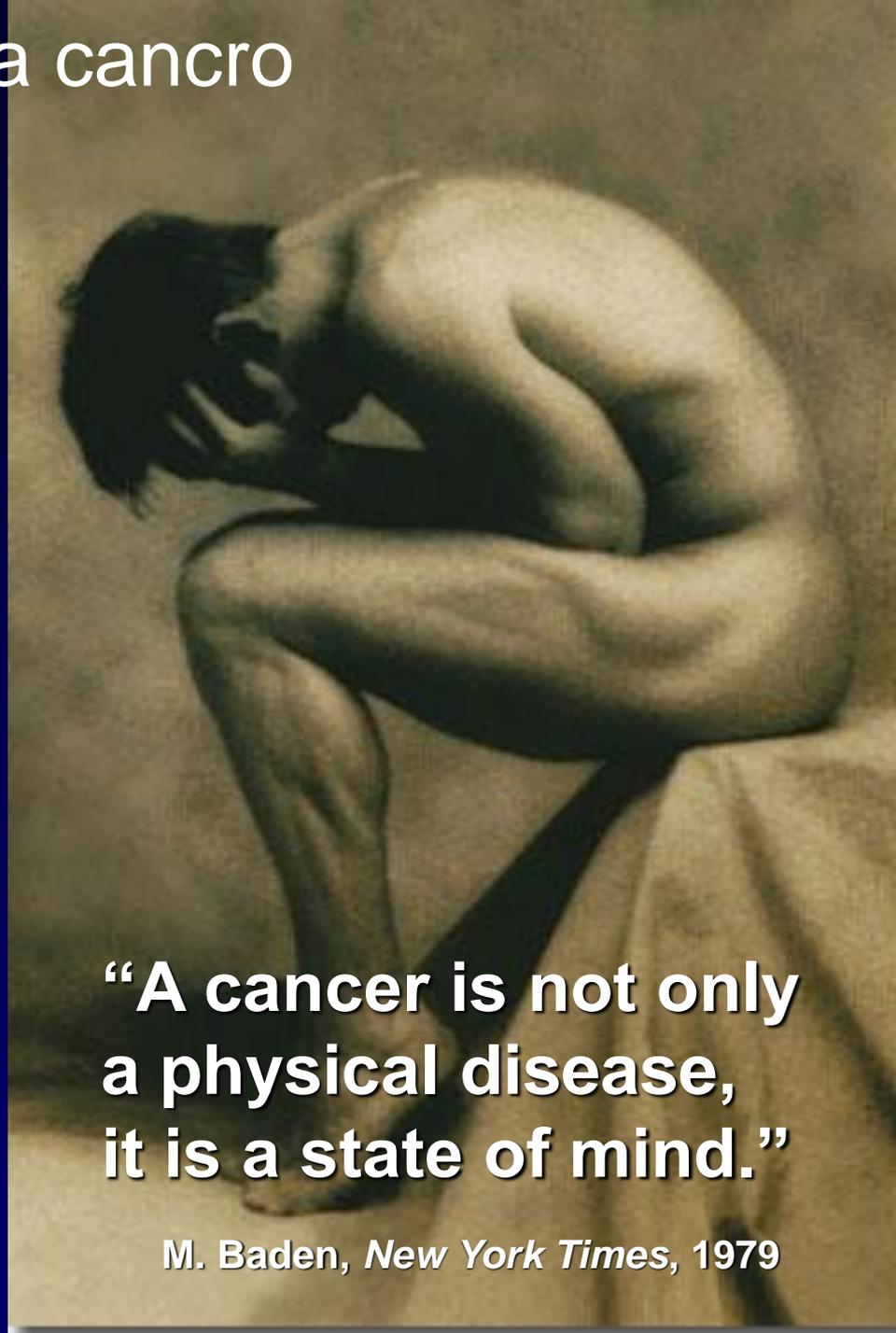
# Haematopoietic Regulation



## Effetti del filgrastim sui neutrofili durante il primo ciclo di CT



# Il dolore da cancro



**“A cancer is not only  
a physical disease,  
it is a state of mind.”**

M. Baden, *New York Times*, 1979

# Il dolore...

..... È controllabile

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

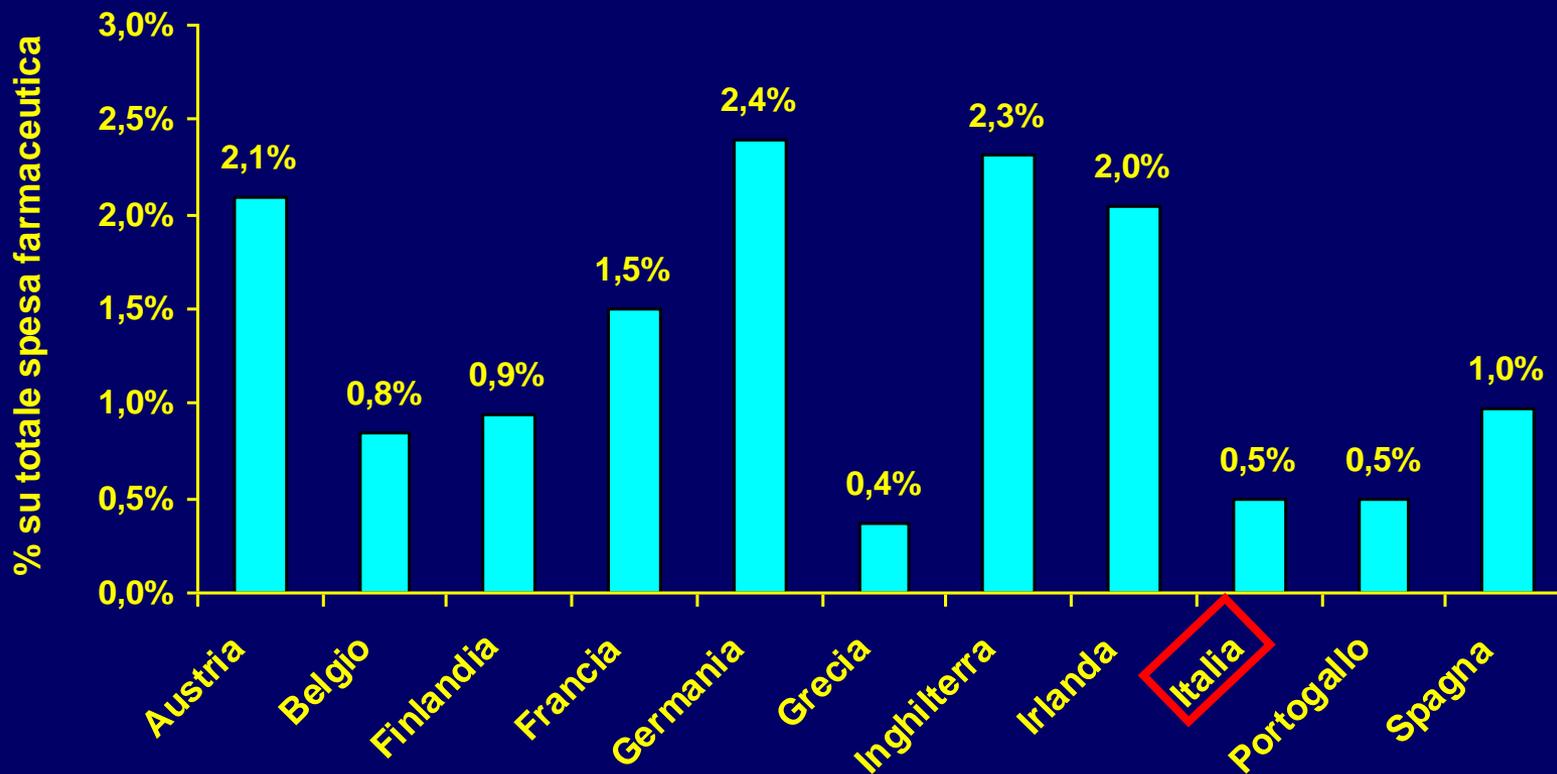
# Prevalenza del dolore neoplastico

- **Prevalenza media in qualunque stadio (23 studi)**  
**48%** (range 38-100%)

- **Prevalenza media in fase avanzata (27 studi)**  
**74%** (range 53-100%)

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

## Consumo dei farmaci oppiacei in Europa (2004)



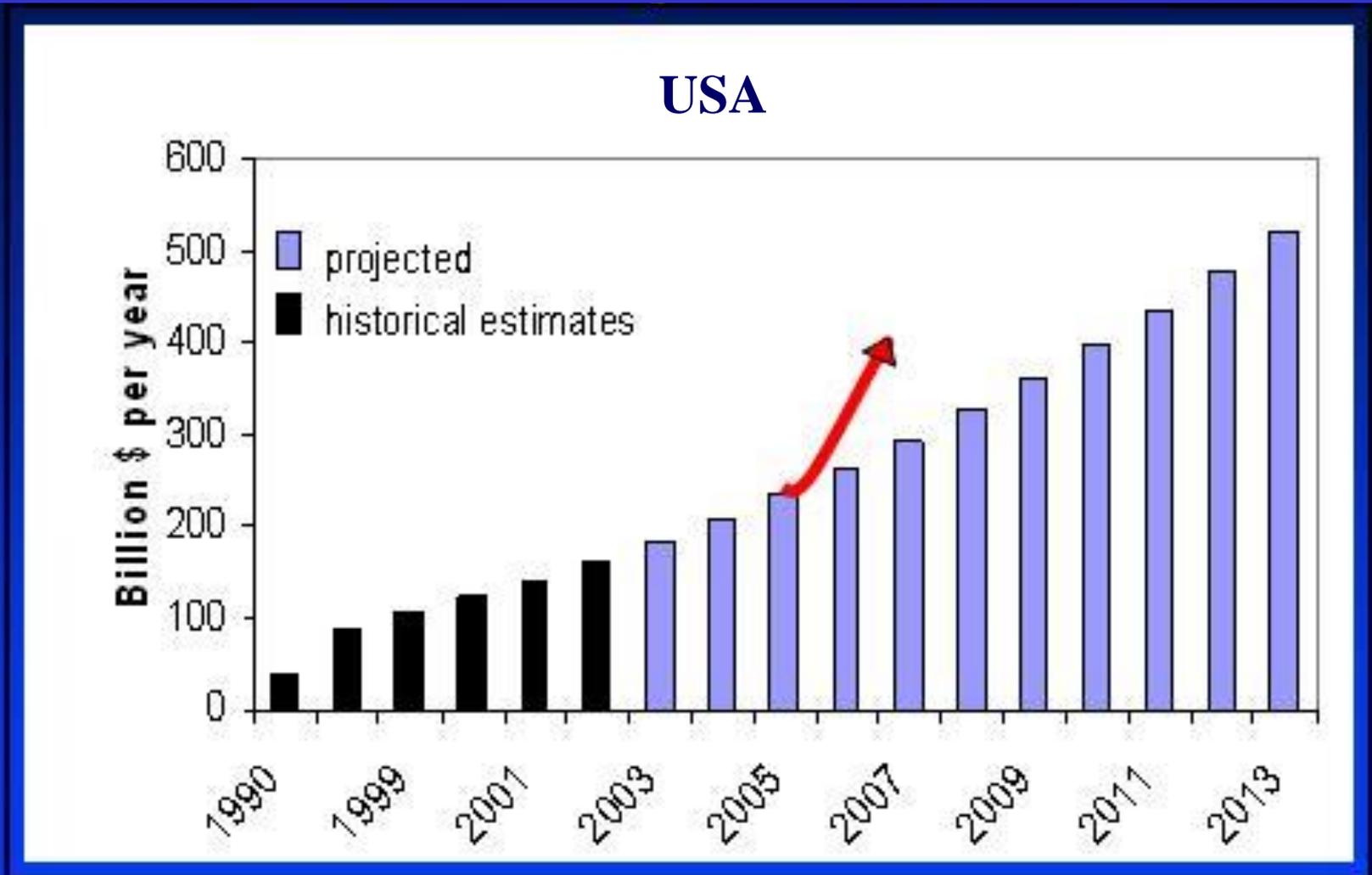
# Il dolore...

..... È controllabile

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

# **L'inevitabile ambivalenza del concetto di novità**

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



US Pharmacist: 2005 : Cancer costs Americans an estimated \$107 billion each year

# Tu servicio de salud es gratuito ... pero cuesta

Atención Primaria de Salud

- Una consulta: 25,32 pesos
- Una interconsulta: 32,50 pesos
- Ingreso en el hogar: 8,53 pesos



*Consultorio del Médico  
y la Enfermera de la Familia*

# **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....

- 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.*

# Le ambivalenze della novità terapeutiche....

- L'industria farmaceutica è rimasta la sola a fare ricerca farmacologica attirata dal business delle nuove terapie.
- Più molecole per le stesse malattie, più farmaci simili in un regime di concorrenza spietato
- I nuovi farmaci sono il frutto di una ricerca impegnativa quanto costosa che il sistema sanitario occidentale non può permettersi ancora a lungo.

- Nei paesi in via di sviluppo queste nuove terapie non hanno mercato.
- Nei paesi del terzo mondo le priorità sanitarie sono altre ben prima delle target therapy.
- In occidente una cura con le target therapy impone **che si stornino risorse cospicue** (rimborso dietro risultato) da altre esigenze..
- **La ricerca della cura personalizzata deve andare di pari passo con la ricerca delle risorse necessarie** per garantire la cura stessa e questo renderà sempre più difficile far quadrare i conti.

# Quale futuro... prossimo ?

- **Prevenire i tumori prevenibili**
  - Lotta al fumo e agli inquinanti ambientali
  - Vaccini x tumori causati da infezioni
- **Curare i tumori curabili**
  - specifici programmi di diagnosi precoce
- **Sostenere chi convive con il cancro**
  - Programmi sociali di sostegno e terapie palliative
- **Accelerare la ricerca di cure per i tumori attualmente incurabili**
  - Accelerando lo sviluppo di terapie economicamente accessibili e realmente vantaggiose per i pazienti di tutto il mondo

# Indispensabilità .....

“L’Oncologia Medica è un’arma strategica indispensabile nella lotta contro i tumori, non già perché guarisce sempre, ma perché sempre si prende cura del malato.”

(Rosy Bindi 17/12/98)



**1 APRILE 2009**

*ore 14.30 - 17*

*presso la sala di attesa  
del Day Hospital Oncologia  
Vi aspettiamo*

**Per ritrovare il sorriso e la gioia di piacersi**