

**V SESSIONE – Attualità in Oncologia Medica**  
Moderatori: C. Brunetti, F. Fanelli

**ATTUALITÀ  
NELLA TERAPIA INTEGRATA  
LOCOREGIONALE DELLE NEOPLASIE  
DELLE VIE AEREE DIGESTIVE SUPERIORI**

Coordinatori:  
Salvatore Pisconti, Alfredo Procaccini, Giovanni Silvano

**Taranto, 12-14 gennaio 2012**  
Grand Hotel Delfino

Grand Hotel Delfino  
Taranto, 12-14 gennaio 2012

# FARMACI BIOLOGICI

Antonio Rinaldi



# FARMACI BIOLOGICI



# FARMACI INTELLIGENTI



**FARMACI**  
**a**  
**BERSAGLIO**  
**MOLECOLARE**



# 1942, Golfo di Taranto

- Una nave americana affondò con esplosione di mostarda azotata a bordo per guerra chimica. I superstiti ebbero infezioni, anemie... Inspiegabili.
- Uno dei capi del servizio sanitario dell'esercito americano ( Rhodes del Memorial Hospital di N.Y.) colse il nesso e la potenziale applicazione oncologica.
- Nacque la **mecloretamina** contro alcuni linfomi, che inaugurò l'odierna **chemioterapia dei tumori**.





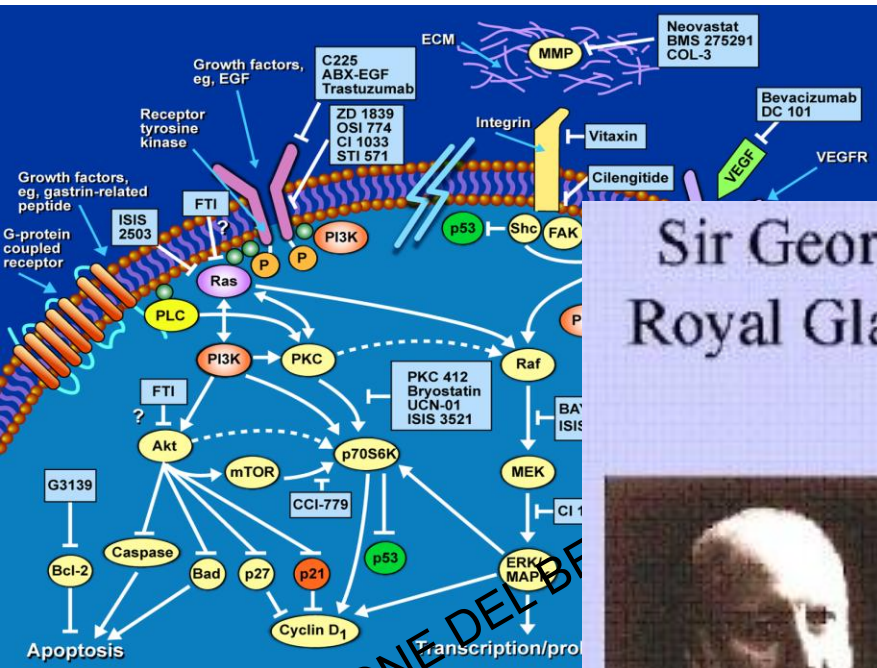
# 1942, Gol

- Una nave americana affondò con esplosione di mostarda azotata a bordo per guerra chimica. I superstiti ebbero infezioni, anemie... Inspiegabili.
- Uno dei capi del servizio sanitario dell'esercito americano (Rhodes del Memorial Hospital di N.Y.) colse il nesso e la potenziale applicazione oncologica.
- Nacque la **mecloretamina** contro alcuni linfomi, che inaugurò l'odierna **chemioterapia dei tumori**.

## Sviluppo storico della chemioterapia antineoplastica



# Targeted therapy



Anno

Target

Agenti

- 1896
- 1970

Source of E2  
Steroid receptors

- Ovariectomia per BC
- Tamoxifene
- Clodronate-Bonefos®
- Rituximab-Mabthera®
- Trastuzumab-Herceptin®
- Imatinib-Gleevec®
- Gefitinib-Iressa®
- Bevacizumab-Avastin®
- Cetuximab-Erbitux®
- Sunitinib-Sutent®
- Sorafenib-Nexavar®
- Dasatinib-Sprycel®
- Lapatinib-Tyverb®

Sir George T. Beatson and the  
Royal Glasgow Cancer Hospital  
1896



IDENTIFICAZIONE DEL BR



# PROLIFERAZIONE NEOPLASTICA

- 1. Attivazione permanente di geni inducenti la mitosi**
  - 2. Attivazione permanente di geni inibenti l'apoptosi**
  - 3. Inattivazione permanente di geni inibenti la mitosi**
  - 4. Inattivazione permanente di geni inducenti l'apoptosi**
  - 5. Inattivazione di geni che mantengono l'integrità del genoma**
- } Proto-oncogeni/Oncogeni**
- } Geni oncosoppressori**
- } (Geni caretakers)**

**Mutazioni puntiformi**  
**Amplificazione genica**  
**Traslocazioni cromosomiche**  
**Inserzioni (anche virali)**  
**Inversioni**  
**Delezioni**



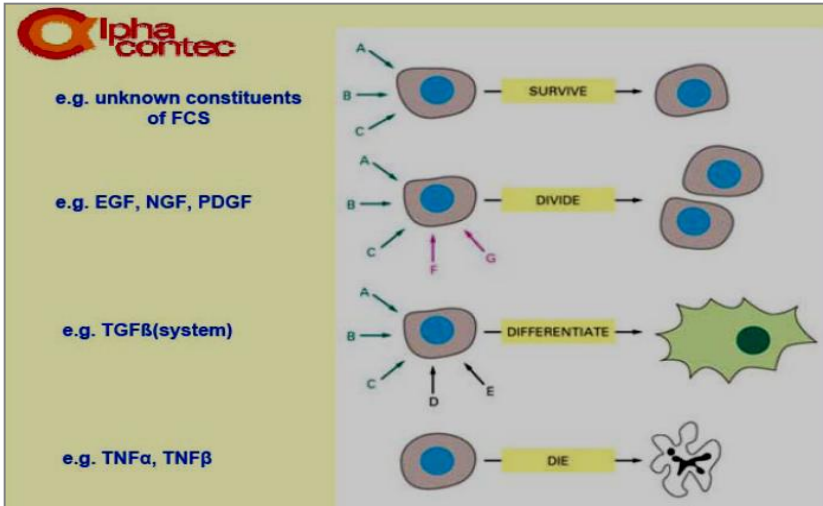


# ONCOGENI e ONCOSOPPRESSORI

Inibizione mutazionale di geni...

Attivazione mutazionale di geni...

# Proliferazione, differenziazione e morte cellulare sono regolate da molecole segnalatorie

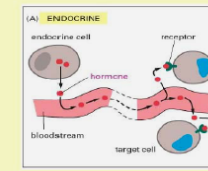


## MOLECOLE SEGNALATORIE

### Segnalazione endocrina

Endocrine regulation of cell growth

Insulin  
glucagon  
hCC  
prolactin



© 1998 by Alberts, Bray, Johnson, Lewis, Raff, Roberts, Water

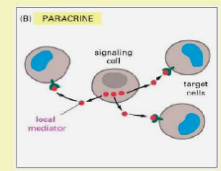
TASANO  
Alberts 12/2005

Holger Bräker  
Cell cycle, oncogenes & tumor markers

### Segnalazione paracrina

Paracrine regulation of cell growth or differentiation

e.g. FGF7 in breast  
EGF family (differentiation)



© 1998 by Alberts, Bray, Johnson, Lewis, Raff, Roberts, Water

TASANO  
Alberts 12/2005

Holger Bräker  
Cell cycle, oncogenes & tumor markers

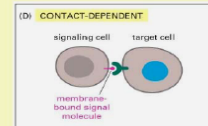
### Segnalazione per contatto cellula-cellula

Contact-dependent regulation of cell growth

contact inhibition  
(not in tumor cells)

e.g. for corneal endothelial cells  
(after loss of contact TGFβ2)

e.g. FAK (focal adhesion kinase)



© 1998 by Alberts, Bray, Johnson, Lewis, Raff, Roberts, Water

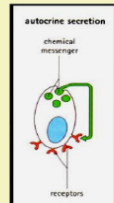
TASANO  
Alberts 12/2005

Holger Bräker  
Cell cycle, oncogenes & tumor markers

### Segnalazione autocrina

Autocrine regulation of cell growth

e.g. interleukin 8 for ovarian cancer  
granulin for colorectal cancer  
heparin-binding EGF-like growth factor for urothelial cells

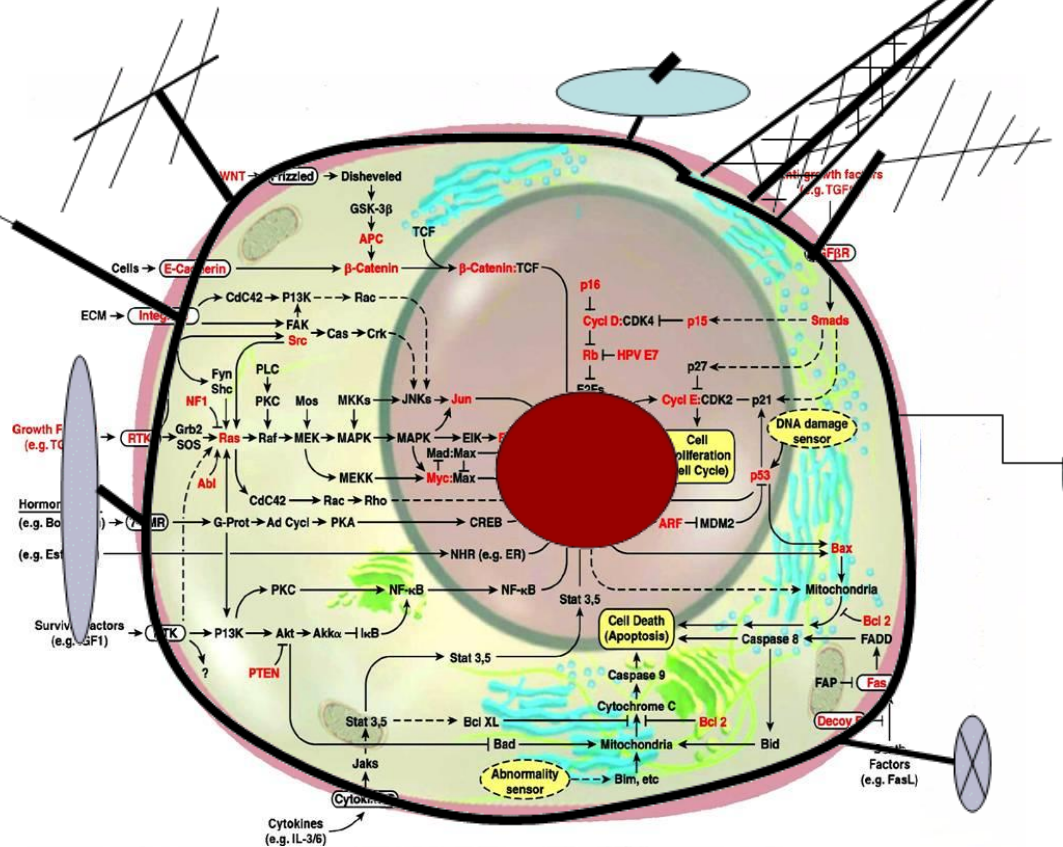


Stevens & Lowe 2nd, p. 231

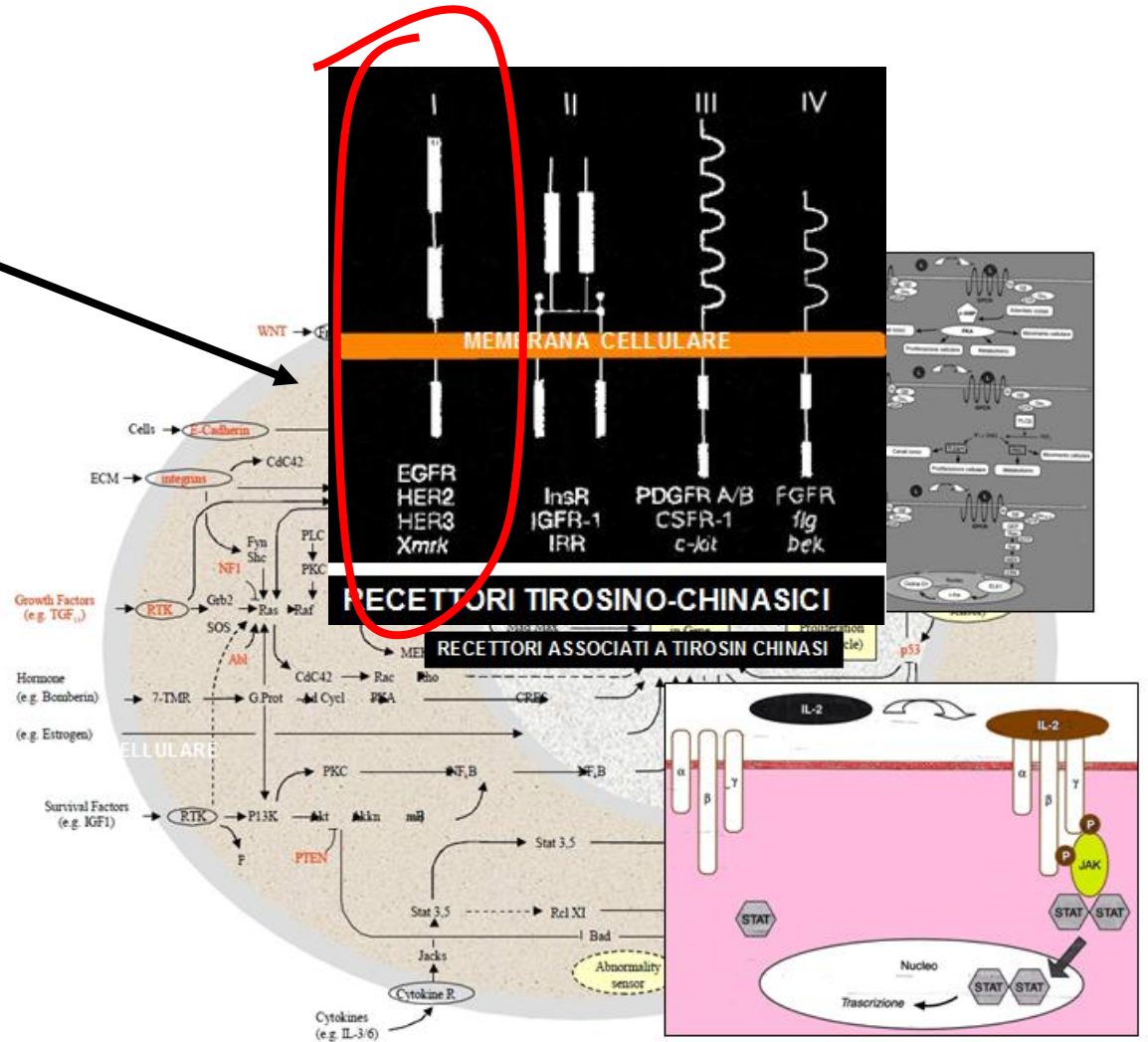
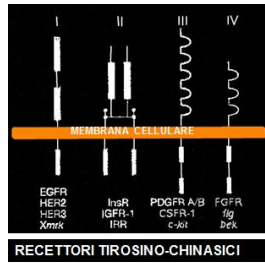
TASANO  
Alberts 12/2005

Holger Bräker  
Cell cycle, oncogenes & tumor markers

# Proliferazione, differenziazione e morte cellulare sono regolate da molecole segnalatorie



# RECEPTORI AD ATTIVITA' ENZIMATICA INTRINSECA



# RECCETTORI AD ATTIVITA' ENZIMATICA INTRINSECA

ALTERAZIONI GENETICHE CONGENITE e/o ACQUISITE

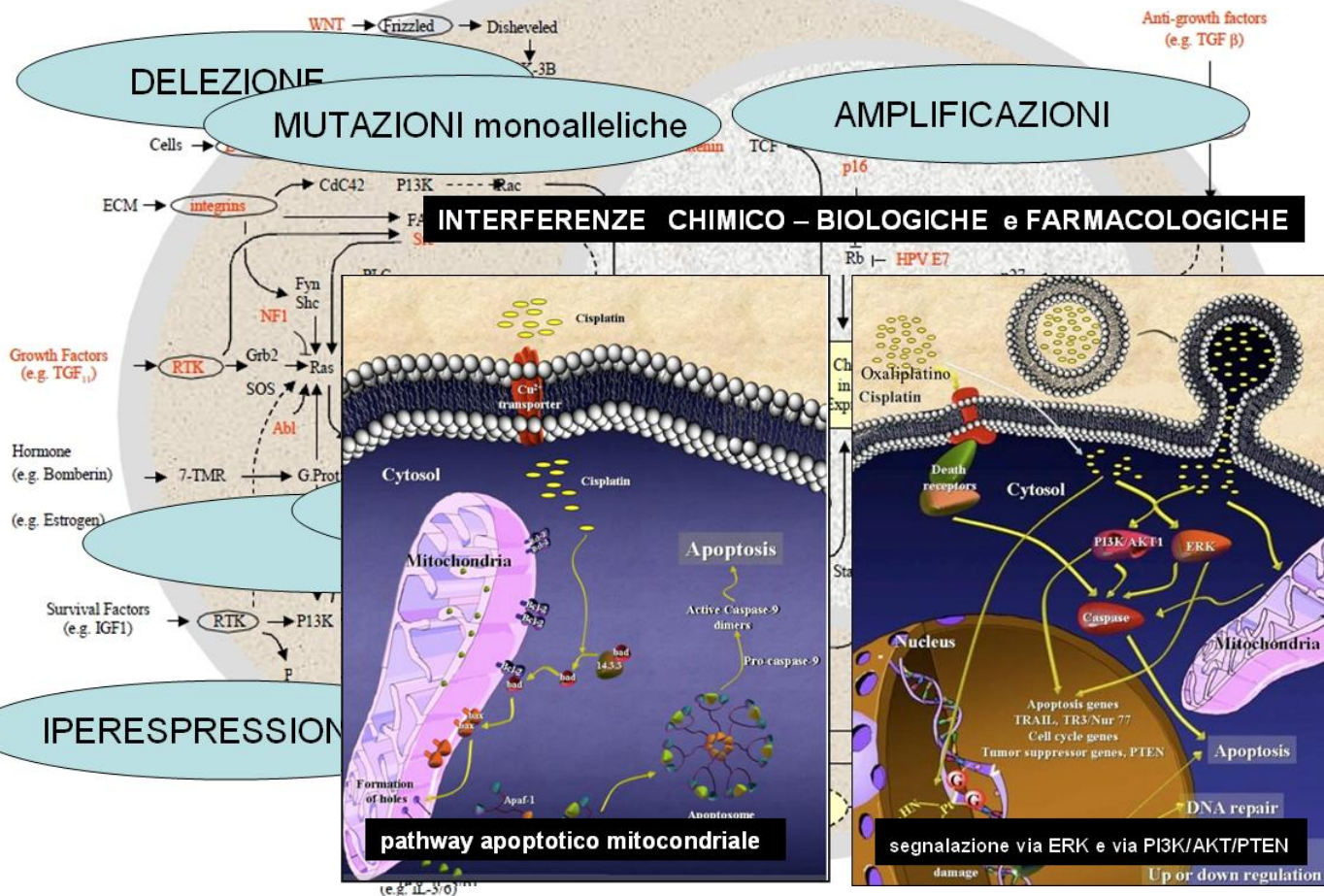
DELEZIONE

MUTAZIONI monoalleliche

AMPLIFICAZIONI

INTERFERENZE CHIMICO - BIOLOGICHE e FARMACOLOGICHE

IPERESPRESSIONE



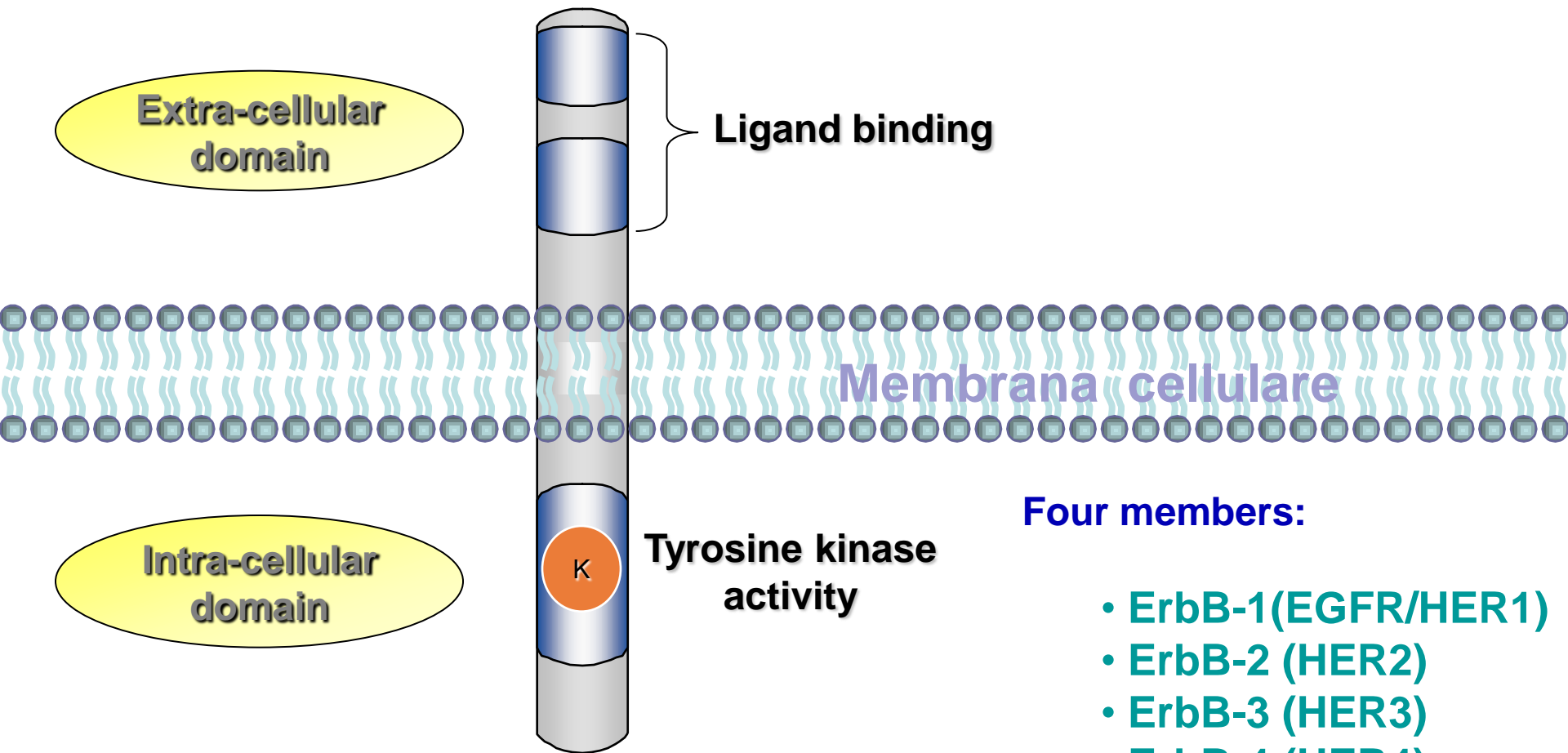
pathway apoptotico mitocondriale

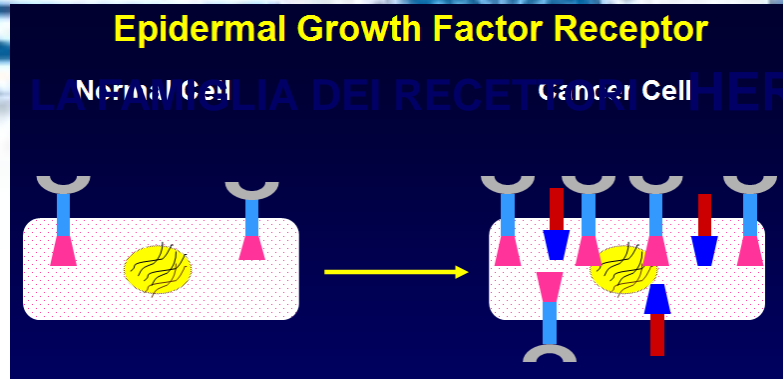
segnalazione via ERK e via PI3K/AKT/PEN



DEATH RECEPTORS

# LA FAMIGLIA DEI RECETTORI HER





EGF

TGF $\alpha$

Amfiregulina

$\beta$  - cellulina

HB-EGF

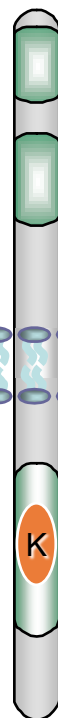
Epiregulina



HER 1

EGFR

?



HER 2

neu

Ereguline



HER 3

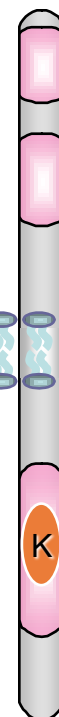
NRG2

NRG3

NRG4

Ereguline

$\beta$  - cellulina



HER 4

**TGF $\alpha$ : Transforming Growth Factor**

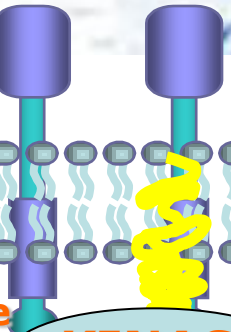
**Amferegulina**

**EGFR**

**EGF: Epidermal Growth Factor**

Una delle principali vie molecolari attivate dall'EGFR è quella di Ras.

**fosforilazione/attivazione intracellulare**



Membr

**KINASI**

attivazione di Akt, serina/treonina chinasi con forte mTOR

attivazione antiapoptoica

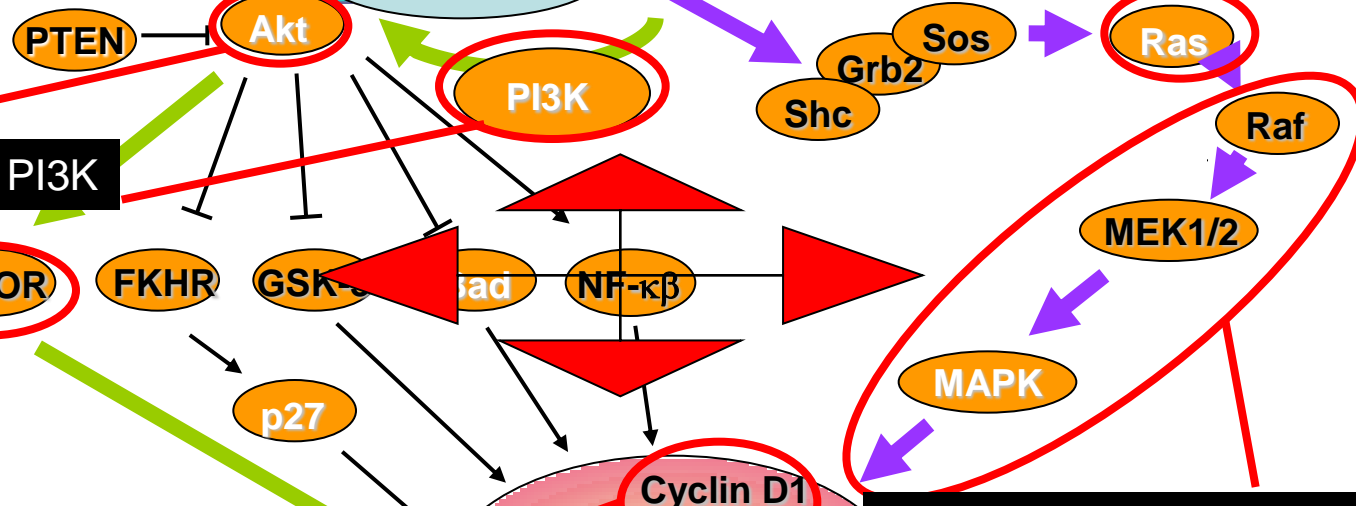
**TRASDUZIONE DEL**

Il risultato dell'attivazione di questa via molecolare è l'espressione di varie proteine nucleari, inclusa la ciclina D1 (necessaria per il passaggio G<sub>1</sub>-S nel ciclo cellulare).

**Cell survival**

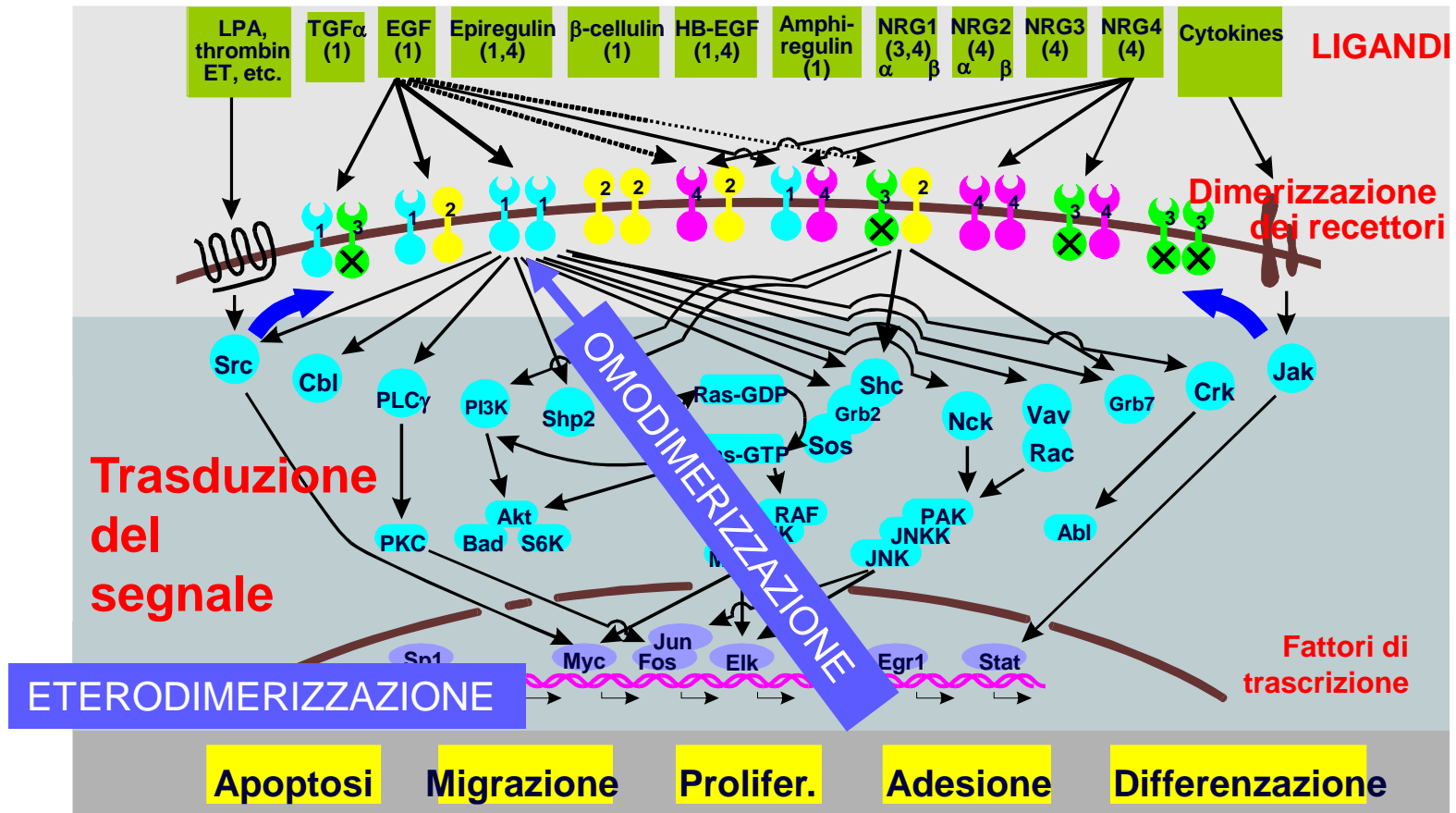
**Angiogen**

A sua volta, Ras determina l'attivazione della serina/treonina chinasi raf, delle MEK 1 e 2 e delle MAPK ERK 1 e 2.





# OMO ed ETRODIMERIZZAZIONE





## ANTICORPI MONOCLONALI

- CETUXIMAB (→ HER1)
- PANITUMUMAB (→ HER1)
- TRASTUZUMAB (→ HER2)
- RITUXIMAB (→ CD20)
- BEVACIZUMAB (→ VGF)

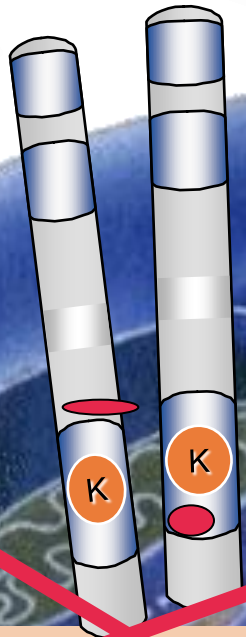
## INIBITORI TRASDUZIONE DEL SEGNALE

- IMATINIB (→ bcr-abl, c-kit, PDGF-TK)
- GEFINITIB (→ EGFR-Tk)
- ERLOTITIB (→ EGFR-Tk)
- LAPTATINIB (→ HER2/HER1)
- SUNITINIB (→ PDGFR, KIT, RET, CSF1R, FLT3)
- SORAFENIB (→ C-RAF e B-RAF, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFRbeta)
- EVEROLIMUS (→ mTOR)
- TEMSIROLIMUS (→ mTOR)

“UMAB”

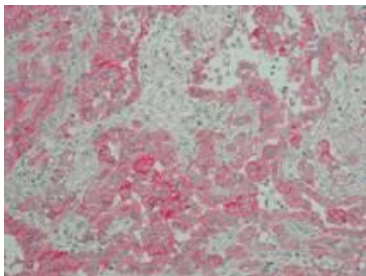
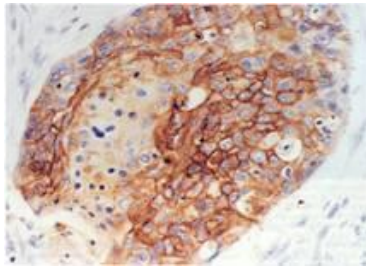
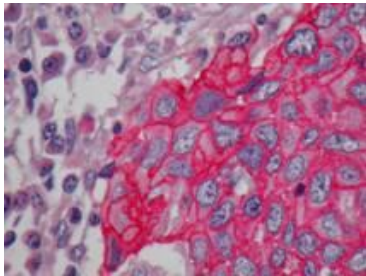
e

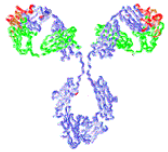
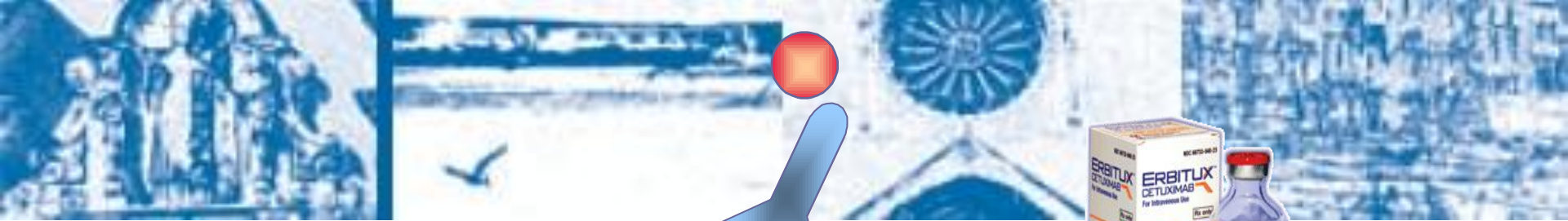
“INIB”



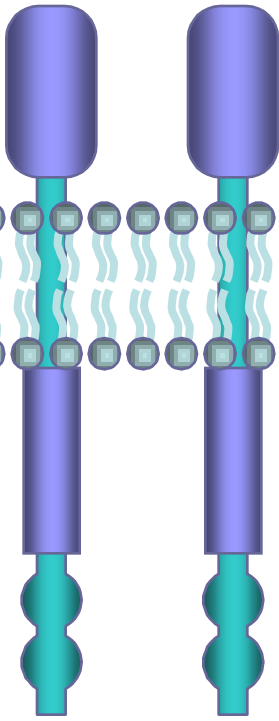
~~TRASDUZIONE DEL SEGNALE~~

# ESPRESSIONE EGFR

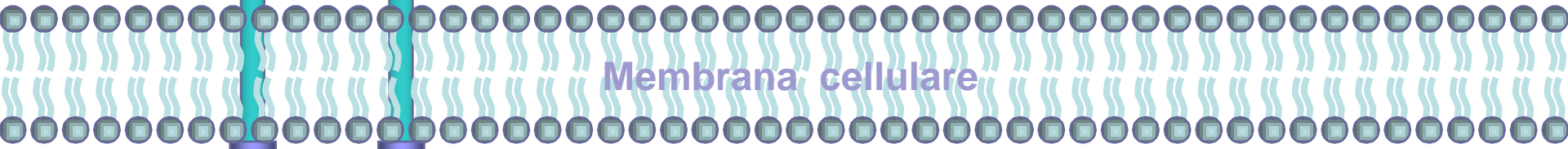
	<b>Percentage of Tumors Expressing EGFR</b>	<b>References</b>
 Colon	25% - 86%	Salomon (1995); Goldstein (2001) Saltz (2001); Cunningham (2004)
 Head and neck	95% - 100%	Salomon (1995); Grandis (1996)
 Pancreatic	30% - 89%	Salomon (1995); Uegaki (1997); Abbruzzese (2001)
NSCLC	40% - 80%	Salomon (1995); Fontanini (1998); Rusch (1997)
Renal carcinoma	50% - 90%	Salomon (1995); Yoshida (1997)
Breast	14% - 91%	Klijn (1992); Beckman (1996); Bucci (1997); Walker (1999)
Ovarian	35% - 70%	Salomon (1995); Bartlett (1996); Fischer-Colbrie (1997)
Glioma	40% - 63%	Salomon (1995); Rieske (1998); Watanabe (1996)
Bladder	31% - 48%	Salomon (1995); Chow (1997)



**EGFR**



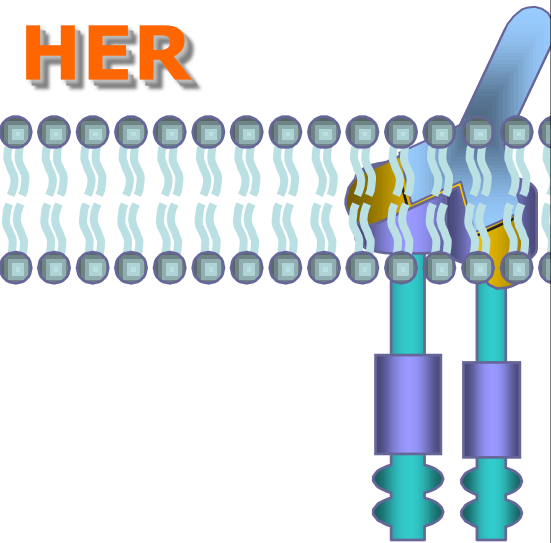
Membrana cellulare





# BIOLOGIA → BIOTECNOLOGIA

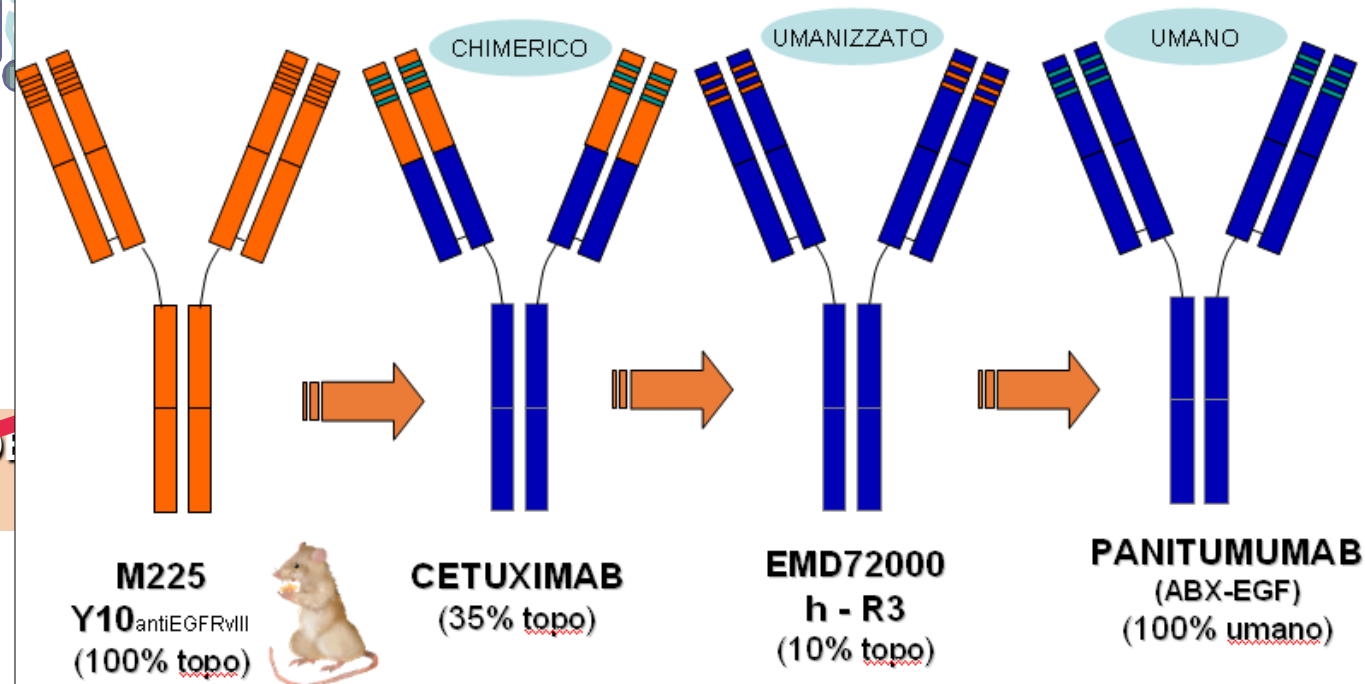
## HER



~~TRASDUZIONE DEL SEGNALE~~

## Anti HER1

- I pazienti trattati con M225 in FASE I svilupparono reazioni da Ab anti-TOPO
- Ha portato allo sviluppo of cetuximab, human-mouse chimeric antibody.



## IL CETUXIMAB E' IL PRIMO AGENTE BIOLOGICO ENTRATO NELLA PRATICA CLINICA COME AGENTE PALLIATIVO

tumori “a cellule squamose” della testa e del collo

Nel carcinoma localmente avanzato in combinazione con radioterapia

Nel tumore recidivante o metastatico in associazione a chemioterapia “a base di platino”



INDICAZIONI



## PRESUPPOSTI TEORICI

Praticamente tutti HNSCC iperesprimono l'**EGFR** e non esprimono MUTAZIONI

Rubin Grandis J, Melhem MF, Gooding NOI, et al. Natl Cancer Inst 1998; 90:824-832.

95% **KRAS** wild type

Licitra L, R Mesia, Rivera F, et al. Ann Oncol, in corso di stampa.

Yarbrough WG, Costa C., Witsell DL, et al. Laringoscopio 1994; 104:1337-1347.

Cetuximab ha una modesta attività palliative nei platino-refrattari

Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. J Clin Oncol 2005; 23:5568-5577

### STUDIO REGISTRATIVO

**EXTREME** trial randomizzato

Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al.

442 pz R / M HNSCC

New Engl J Med 2008; 359:1116-1127

PF o CBF + / - cetuximab

Nessuna precedente terapia per la malattia ricorrente o metastatica.

Nessun cross-over avvenuto tra i gruppi

# EXTREME

Tabella 2. Randomizzati selezionati studi di fase III di regimi contenenti cisplatino per i pazienti con recidiva o Testa metastatico e carcinoma del collo cellule squamose

Autori (y)	Numero di soggetti	Gruppi di trattamento	Tempo di risposta (%)	Sopravvivenza mediana globale (mo)	Riferimento
Jacobs et al. (1992)	249	Cisplatino + 5-FU	32 <sup>*</sup>	5,5	16
		Cisplatino	17	5,0	
		5-FU	13	6,1	
Forastiere et al. (1992)	227	Cisplatino + 5-FU	32 <sup>*</sup>	6,6	20
		Carboplatino + 5-FU	21	5,0	
		Cisplatino	10	5,6	
Clavel et al. (1994)	382	CABO <sup>†</sup>	34 <sup>*</sup>		17
		Cisplatino + 5-FU	31	6,7 <sup>‡</sup>	
		Cisplatino	15		
Gibson et al. (2005)	218	Cisplatino + 5-FU	27	8,7	23
		Cisplatino + paclitaxel	26	8,1	
Burtneß et al. (2005)	117	Cisplatino + cetuximab	26 <sup>*</sup>	9,2	45
		Cisplatino + placebo	10	8,0	
Vermorken et al. (2008)	442	Platinum + 5-FU + cetuximab <sup>†</sup>	36 <sup>*</sup>	10,1 <sup>§</sup>	46
		Platinum + 5-FU	20	7,4	

Abbreviazioni: 5-FU, 5-fluorouracile; CABO, cisplatino, metotrexato, bleomicina e vindesine.

<sup>\*</sup> Tassi di risposta più elevate sono risultate statisticamente significative.

<sup>†</sup> In entrambi i bracci, la sostituzione di carboplatino per il cisplatino è stato consentito, a discrezione dello sperimentatore. Nel braccio sperimentale, manutenzione cetuximab è stato concesso fino alla progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

<sup>‡</sup> La sopravvivenza globale è stata 29 settimane (6,7 mesi) per l'intero studio, senza differenze significative tra i gruppi.

<sup>§</sup> Maggiore sopravvivenza globale è stata statisticamente significativa.

L'aggiunta di **CETUXIMAB** alla doppietta di platino è stato associato a miglioramenti significativi in tutti i risultati:

**tasso di risposta  
(36% vs 20%)**

**sopravvivenza libera da  
progressione  
(5,6 vs 3,3 mesi)**

**sopravvivenza globale  
(10,1 vs 7,4 mesi)**





# CETUXIMAB e TAXANI

## **cetuximab + TXL e CBDCA sett.**

mostrato un'attività incoraggiante in 1° linea

Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ et al. J Clin Oncol 2010; 28:8-14.

## **cetuximab + TXT**

tasso di risposta di solo il 12% in platino-refrattarie

Klinghammer K, M Knödler, Schmittel A, et al. Clin Cancer Res 2010; 16:304-310

# NUOVE TERAPIE

ALTRI **antiEGFR**

**PANITUMUMAB**



**MATUZUMAB**

**NIMOTUZUMAB**

**ZALUTUMUMAB**



Vari - STUDI in corso

# NUOVE TERAPIE

Targeting per il **dominio tirosin-chinasico di EGFR** rimane una strategia sperimentale di grande interesse in HNSCC

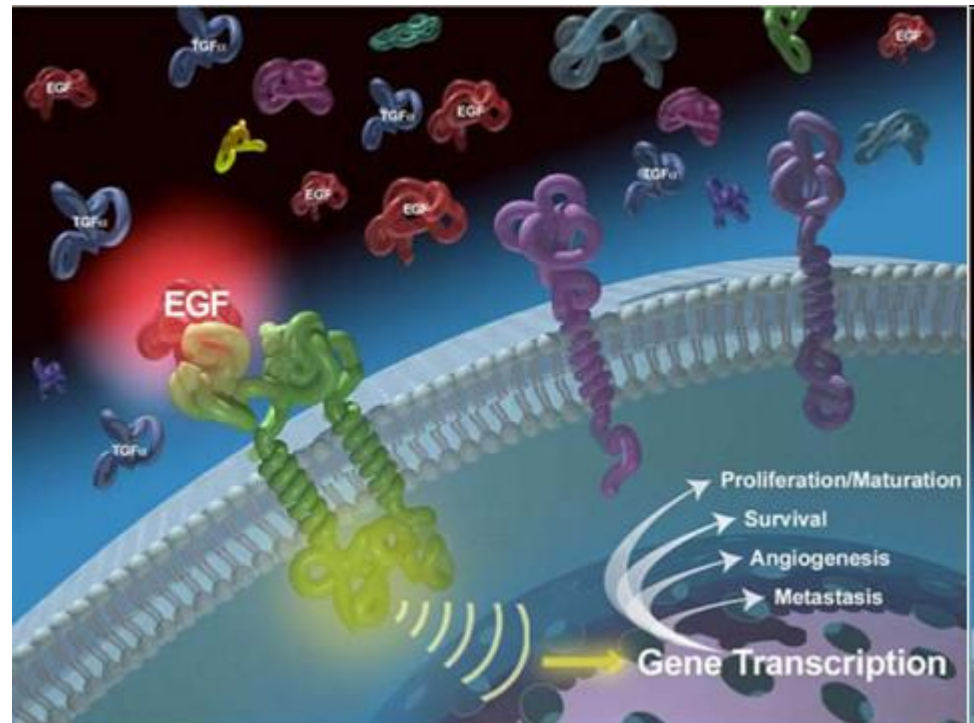
**Gefitinib, 500 mg / die**  
tasso di risposta, 10,6%,

**Erlotinib 150 mg / die**  
tasso di risposta del 4,3%

EE Cohen, Rosen F, Stadler WM, et al. J Clin Oncol 2003;  
21:1980-1987.

Stewart JWS, Cohen MER, Licitra L, et al. J Clin Oncol 2009;  
27:1864-1871.

Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, et al. erlotinib, J Clin  
Oncol 2004; 22:77-85.



# NUOVE TERAPIE

Targeting per il **VEGF** (vascular endothelial growth factor)

## **SUNITINIB** e **SORAFENIB**

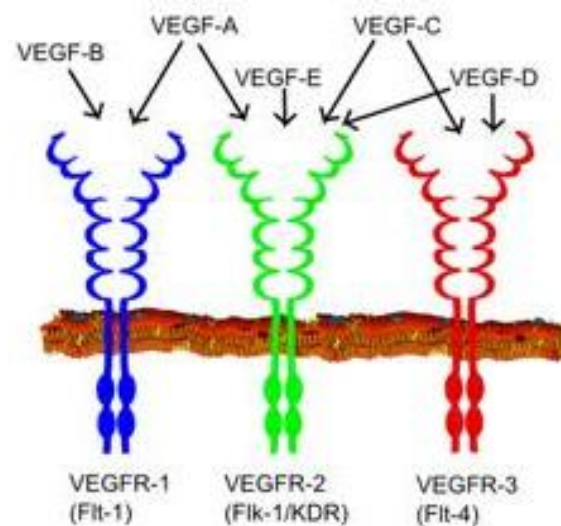
non ha fornito prove convincenti

Machiels J-PH, Henry S, Zanetta S, et al. J Clin Oncol 2010; 28:21-28.

Williamson SK, Luna J, CH Huang, et al. J Clin Oncol 2010; 28:3330-3335.

**CT +/- BEVACIZUMAB** nei pazienti con R / M HNSCC è in corso

(ECOG 1305).



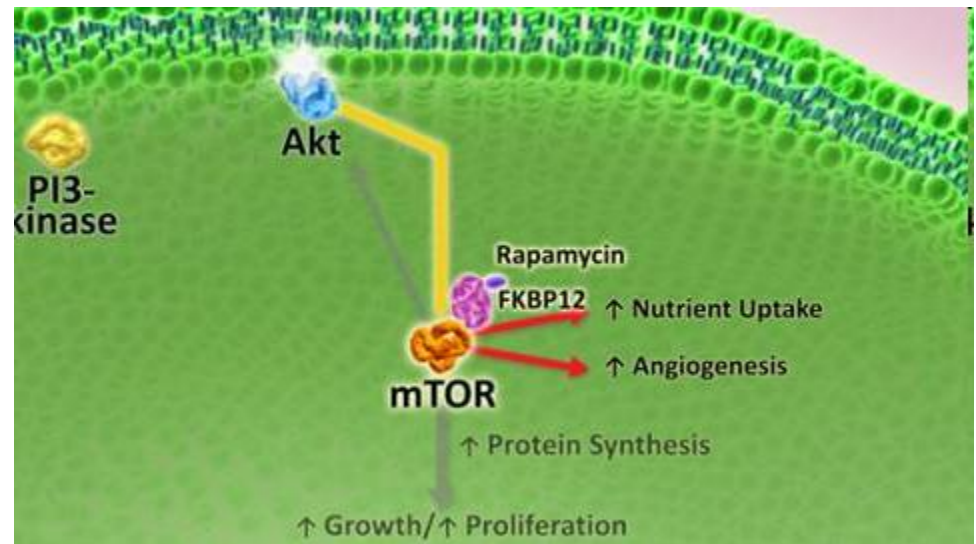
# NUOVE TERAPIE

**inibitori di mTOR (TEMSIROLIMUS EVEROLIMUS )**

sensibilizzare le cellule tumorali alla chemioterapia platino e taxani,

Beuvink I, Boulay A, Fumagalli S, et al. Cellular 2005;  
120:747-759.

Aissat N, Le Tourneau C, A Ghoul, et al. Cancer  
C.Pharmacol 2008; 62:305-313.





# Cilengitide

nuova classe di terapie anti-tumore in fase di sperimentazione

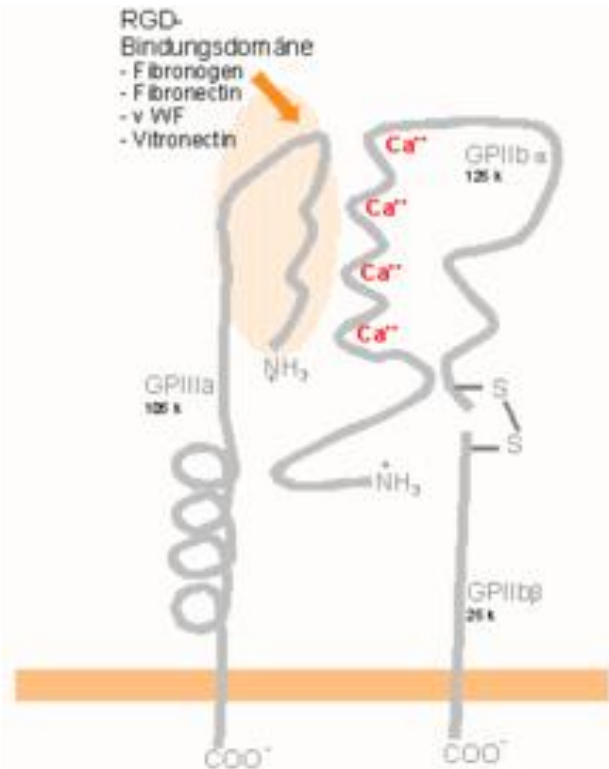
## INIBITORI INTEGRINA

In STUDIO

NSCLC

GLIOBLASTOMI

SCCHN



Le integrine sono eterodimeri obbligati con 2 distinte catene : subunità  $\alpha$  e  $\beta$

Le due funzioni principali :

Adesione della cellula alla MEC (matrice Extra Cellulare).  
Trasduzione del segnale dalla MEC alla cellula.

ADVANTAGE Fase II, randomizzato

Cilengitide + cisplatino, 5-FU e Cetuximab

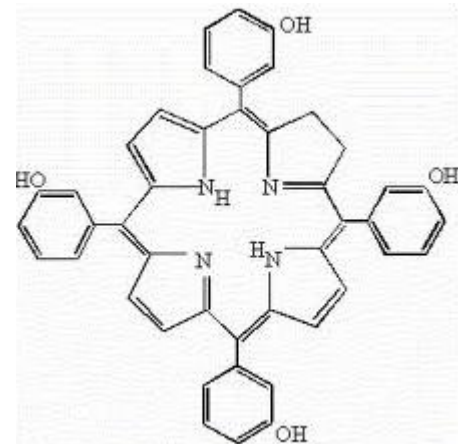
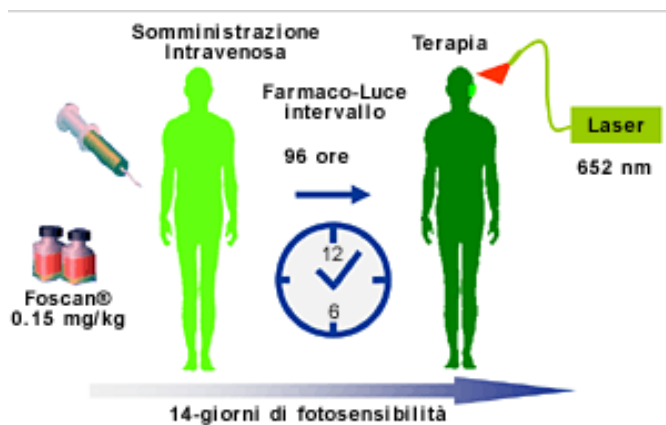
# TERAPIA FOTODINAMICA DEI TUMORI TESTA-COLLO



AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

REGISTRO DEI FARMACI ONCOLOGICI SOTTOPOSTI A MONITORAGGIO

**FOSCAN** - HNSCC in fase avanzata che hanno fallito precedenti terapie e non sono adatti ad un trattamento di radioterapia, chirurgia o chemioterapia sistemica.



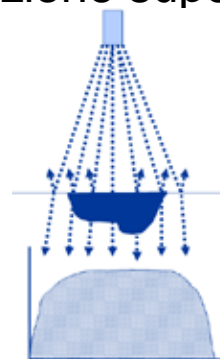
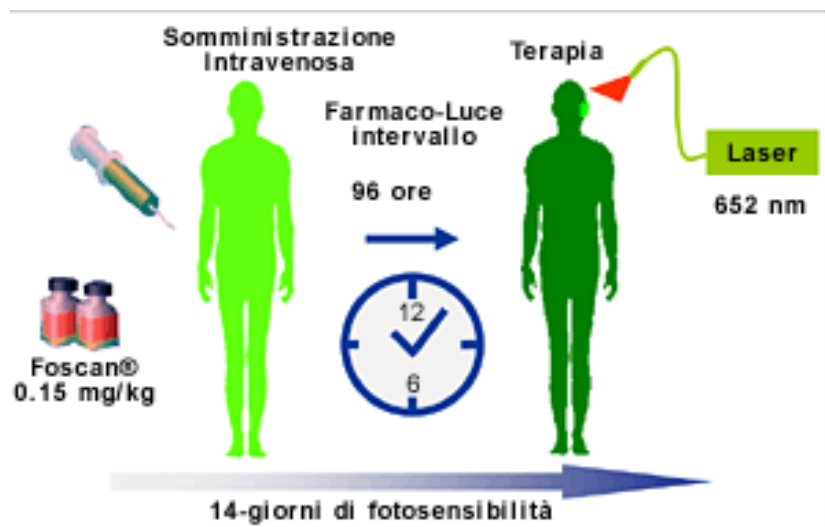
TEMOPORFIN





## TERAPIA FOTODINAMICA DEI TUMORI TESTA-COLLO

Se la lesione non supera 2 cm di profondità  
→ l'illuminazione superficiale.



Per lesioni maggiori →  
terapia fotodinamica interstiziale (IPDT)  
con fibre ottiche



Si tratta di 5 mm oltre al margine tumorale





**CURCUMA** aumenta l'efficacia della chemioterapia a base di PLATINO

[Sensitization of Head and Neck Cancer to Cisplatin Through the Use of a Novel Curcumin Analog; Archives of Otolaryngology - head & Neck Surgery, Vol. 137 No. 5, May 2011](#)



La CURCUMA inibisce la funzione di una proteina STAT3, che nell'82% dei pazienti con tumori di testa e collo raggiunge livelli elevati



grazie