

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

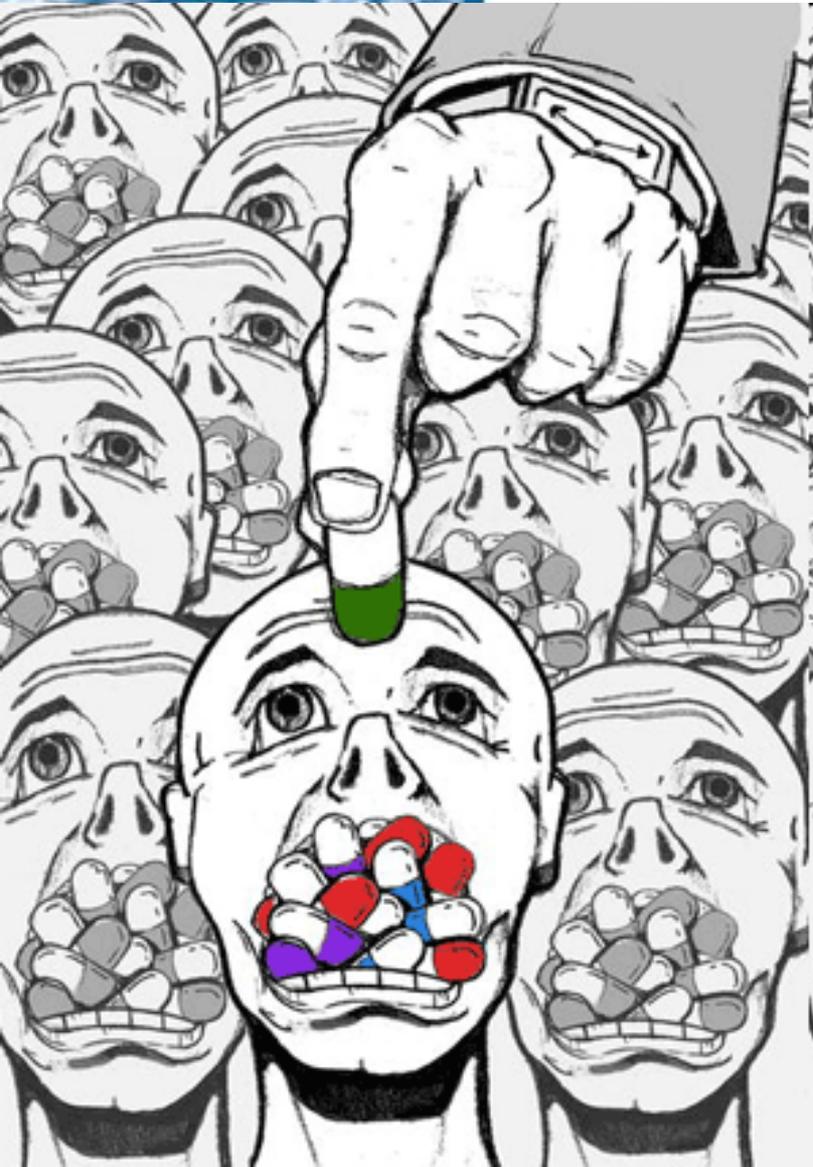
Grand Hotel Delfino
Taranto, 12-14 gennaio 2012

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**.





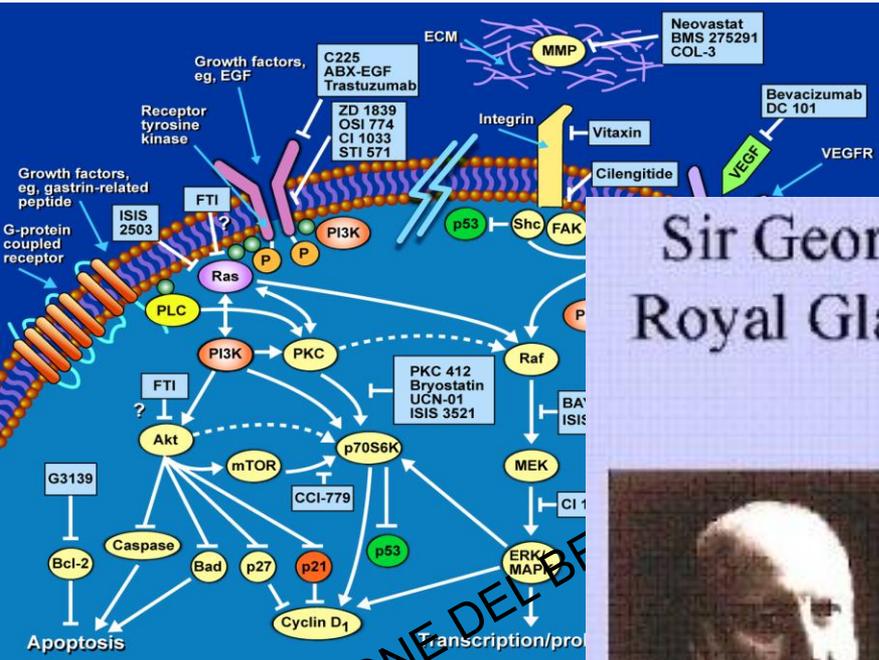
1942, Gol

- 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	Source of E2	Ovariectomia per BC
1970	Steroid receptors	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

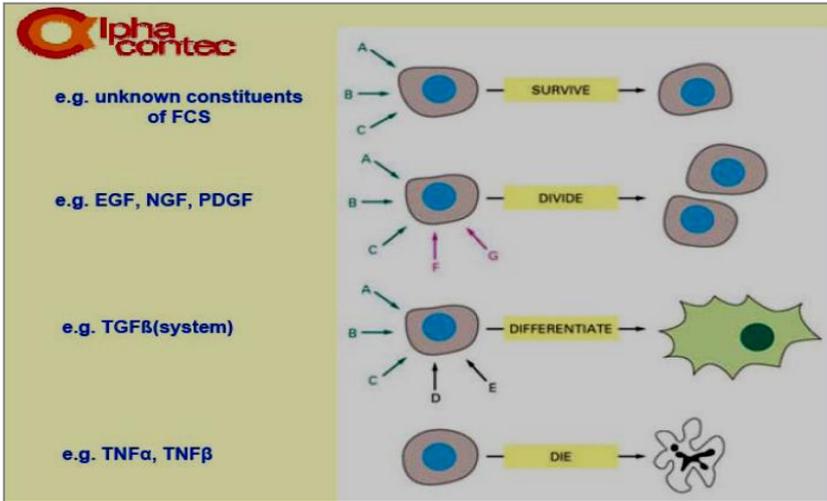


ONCOGENI e ONCOSOPPRESSORI

Inibizione mutazionale di geni...

Attivazione mutazionale di geni...

Proliferazione, differenziazione e morte cellulare sono regolate da molecole segnalatorie

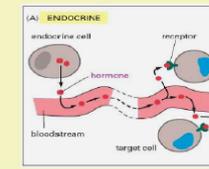


MOLECOLE SEGNALATORIE

Segnalazione endocrina

Endocrine regulation of cell growth

Insulin
glucagon
hCC
prolactin



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

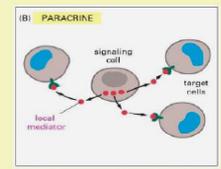
TASANO
Alberts 12/2005

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, Walter

TASANO
Alberts 12/2005

Holger Bräker
Cell cycle, oncogenes & tumor markers

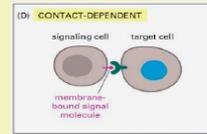
Segnalazione per contatto cellula-cellula

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, Walter

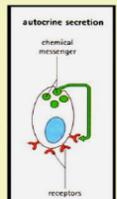
TASANO
Alberts 12/2005

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

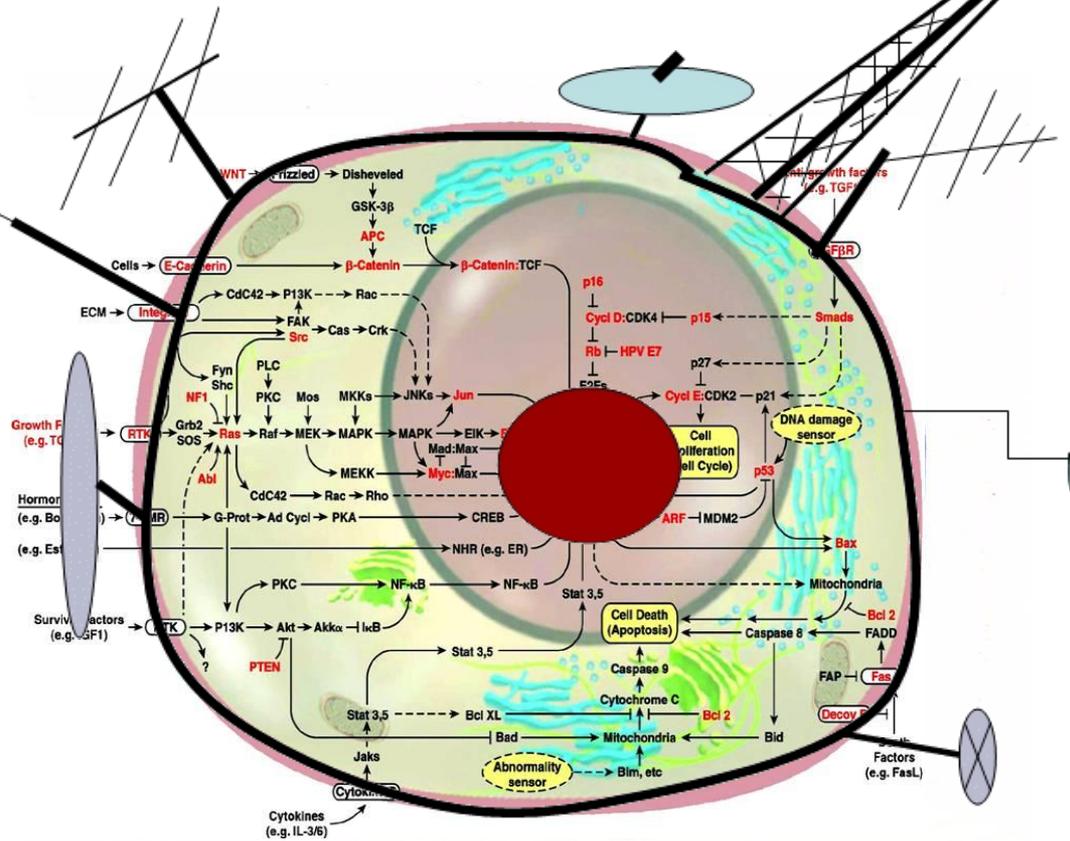


Stevens & Lowe 2nd, p. 231

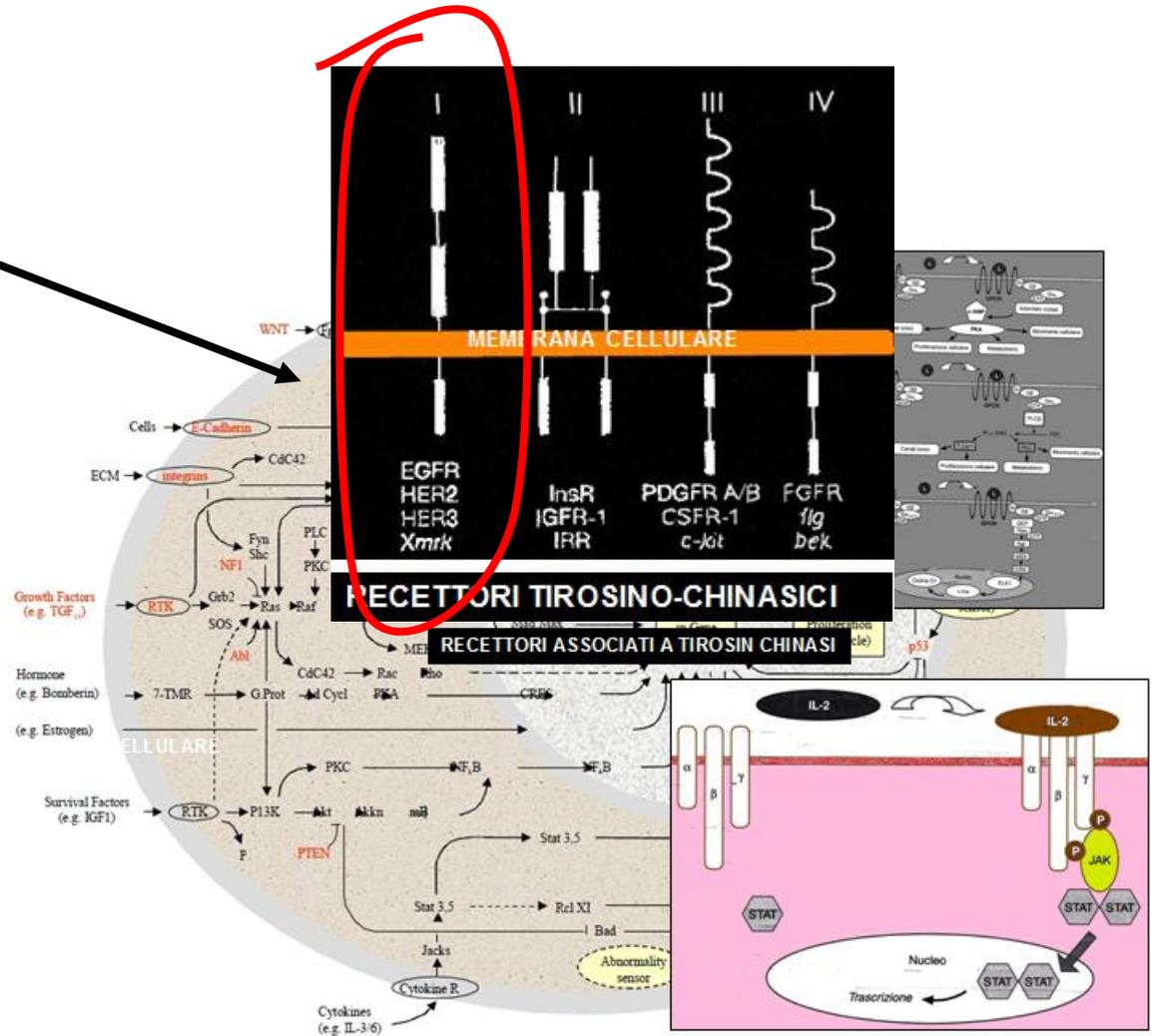
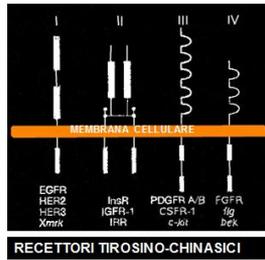
TASANO
Alberts 12/2005

Holger Bräker
Cell cycle, oncogenes & tumor markers

Proliferazione, differenziazione e morte cellulare sono regolate da molecole segnalatorie



RECEPTORI AD ATTIVITA' ENZIMATICA INTRINSECA



RECETTORI AD ATTIVITA' ENZIMATICA INTRINSECA

ALTERAZIONI GENETICHE CONGENITE e/o ACQUISITE

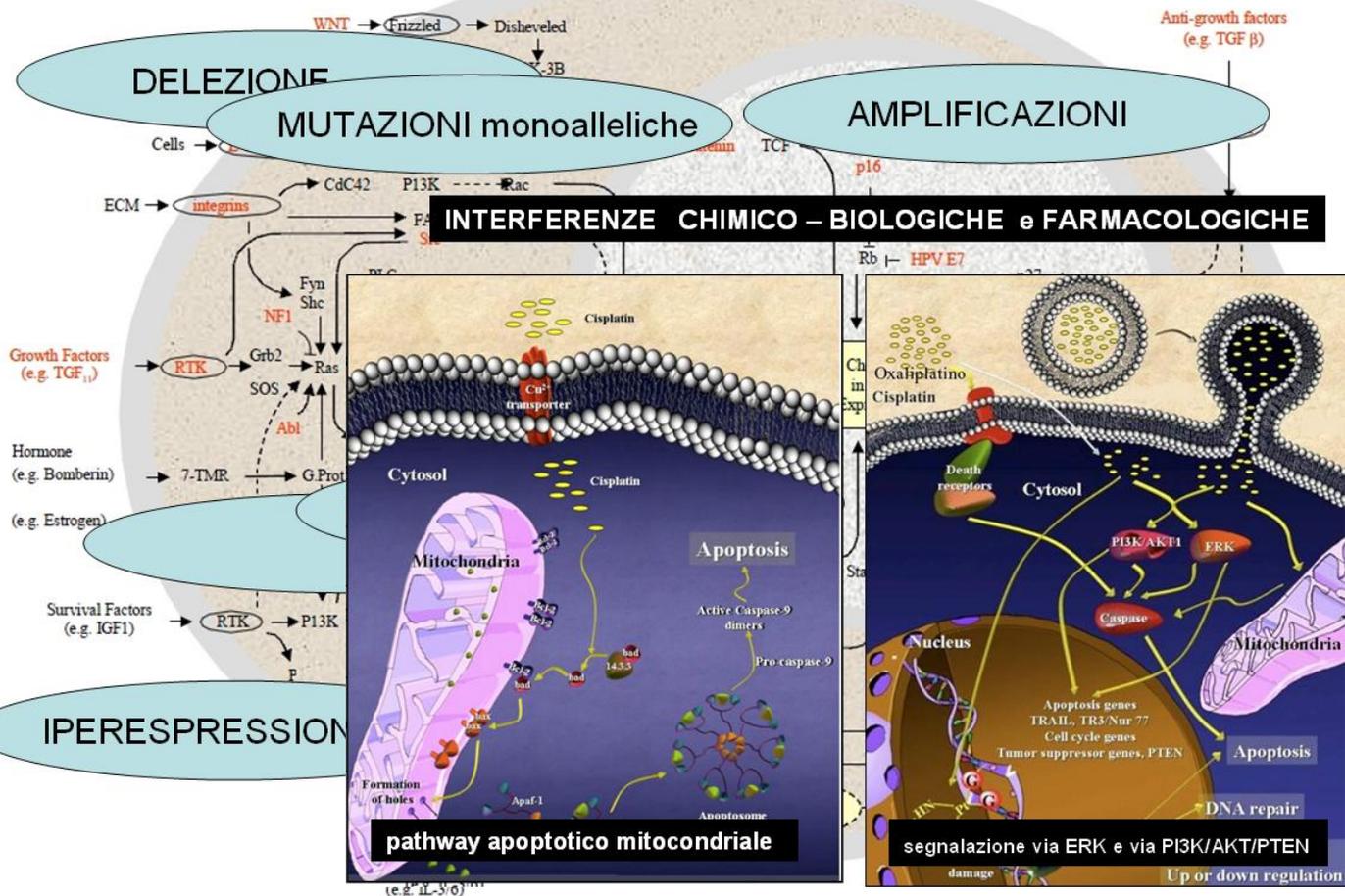
DELEZIONE

MUTAZIONI monoalleliche

AMPLIFICAZIONI

INTERFERENZE CHIMICO - BIOLOGICHE e FARMACOLOGICHE

IPERESPRESSIONE



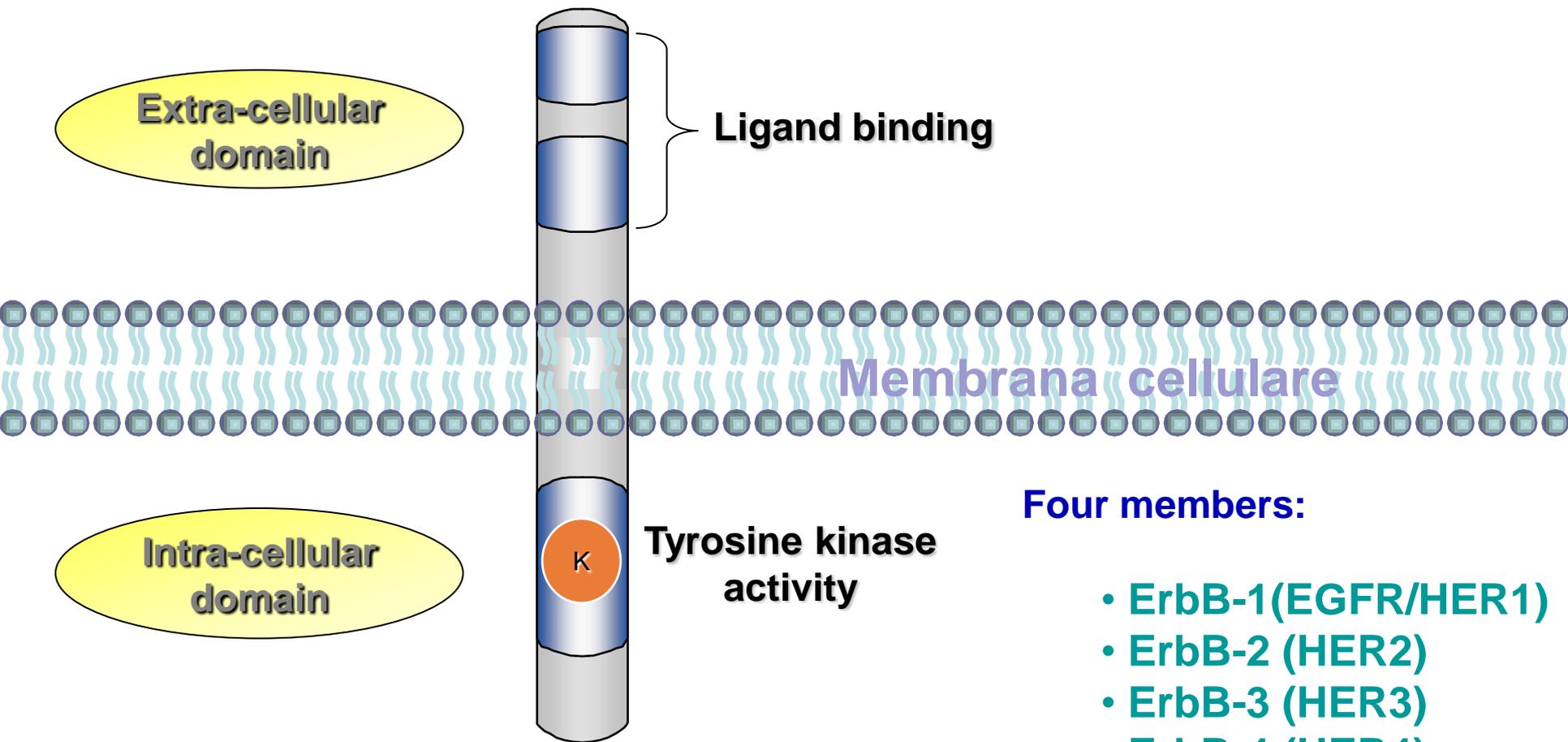
pathway apoptotico mitocondriale

segnalazione via ERK e via PI3K/AKT/PDEN

DEATH RECEPTORS

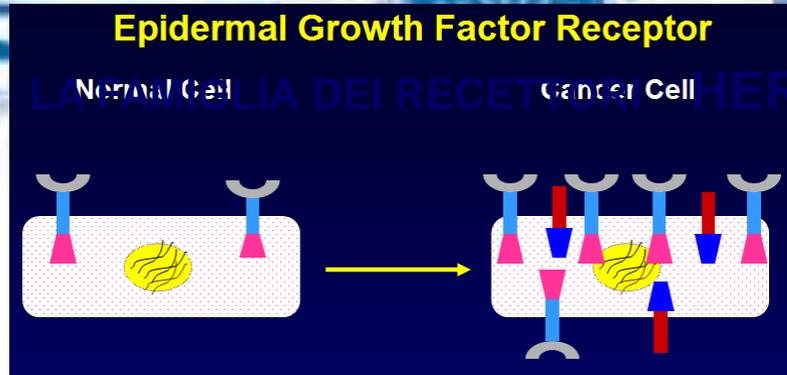


LA FAMIGLIA DEI RECETTORI HER



Four members:

- ErbB-1(EGFR/HER1)
- ErbB-2 (HER2)
- ErbB-3 (HER3)
- ErbB-4 (HER4)



EGF

TGF α

Amfiregulina

β - cellulina

HB-EGF

Epiregulina



HER 1

EGFR

?



HER 2

neu

Ereguline



HER 3

NRG2

NRG3

NRG4

Ereguline

β - cellulina



HER 4

TGF α : Transforming Growth Factor

Amferegulina

EGFR

EGF: Epidermal Growth Factor

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

fosforilazione/attivazione intracellulare

KINASI

attivazione di Akt, serina/treonina chinasi con forte mTOR

attivazione antiapoptoica

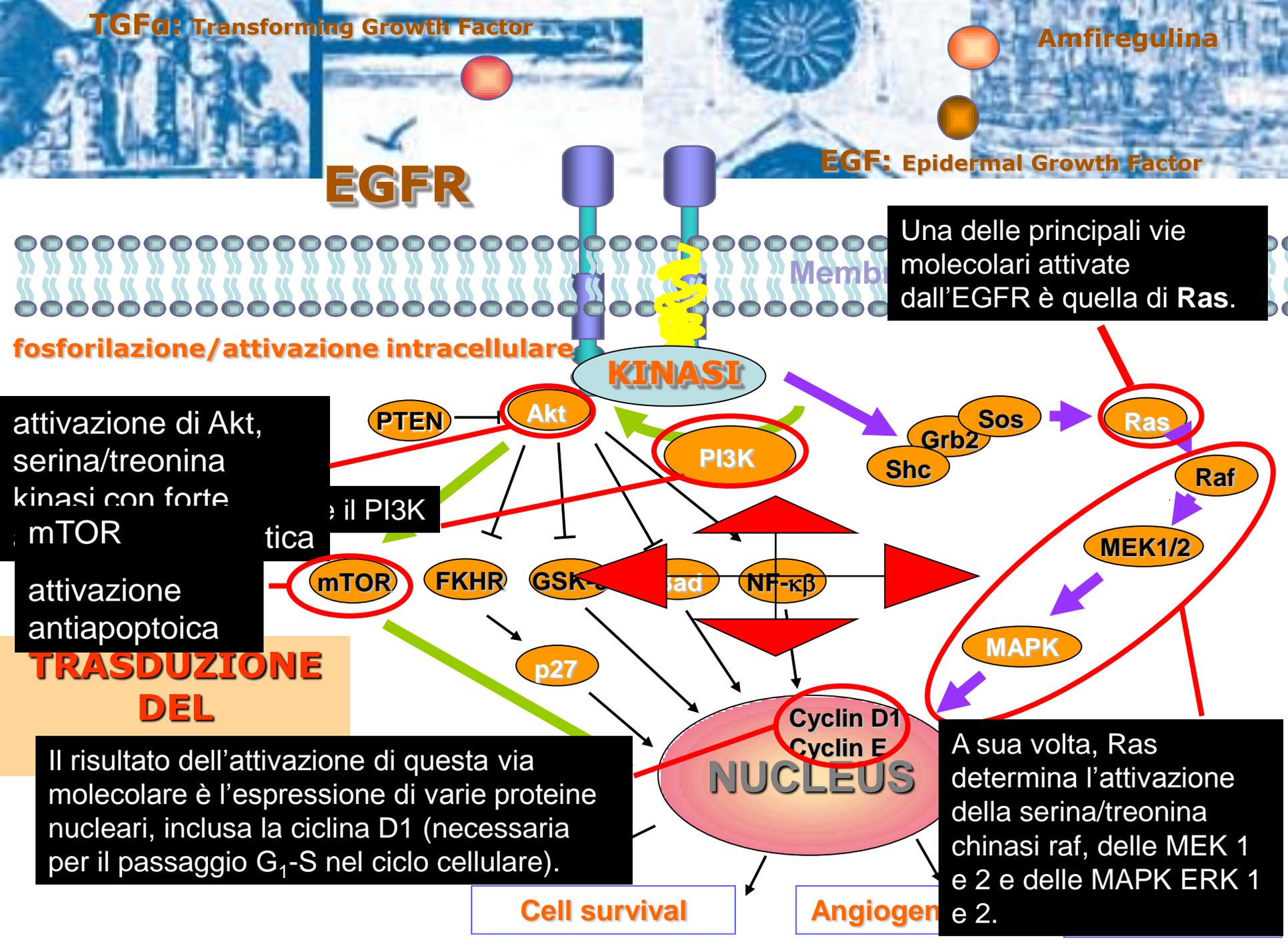
TRASDUZIONE DEL

Il risultato dell'attivazione di questa via molecolare è l'espressione di varie proteine nucleari, inclusa la ciclina D1 (necessaria per il passaggio G₁-S nel ciclo cellulare).

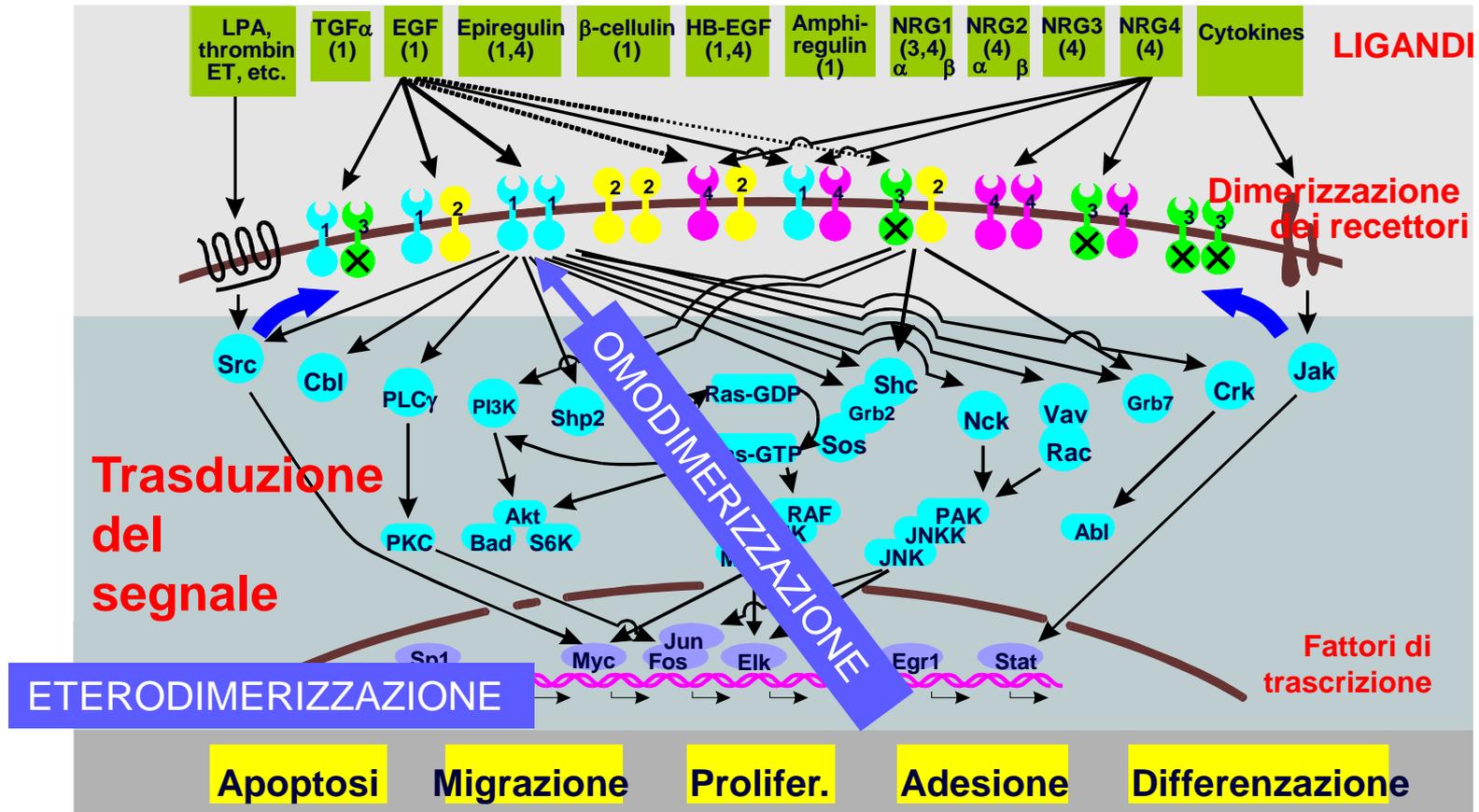
A sua volta, Ras determina l'attivazione della serina/treonina chinasi raf, delle MEK 1 e 2 e delle MAPK ERK 1 e 2.

Cell survival

Angiogen



OMO ed ETRODIMERIZZAZIONE





ANTICORPI MONOCLONALI

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

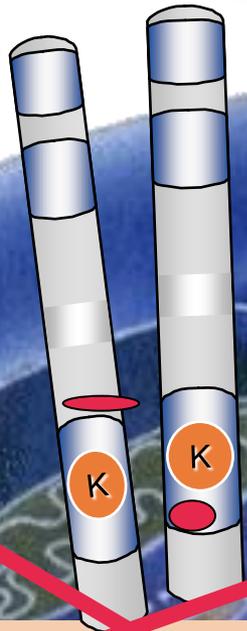
INIBITORI TRASDUZIONE DEL SEGNALE

- 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”

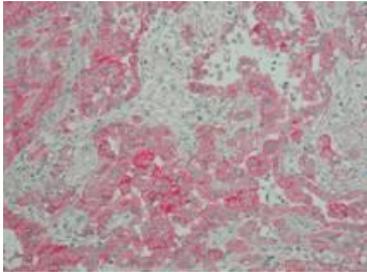
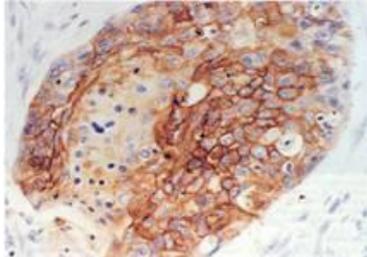
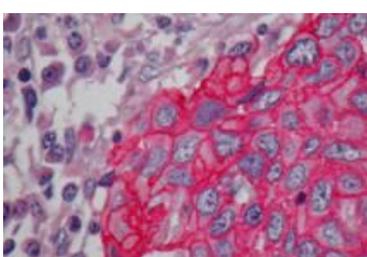
e

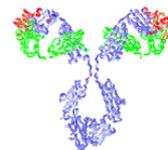
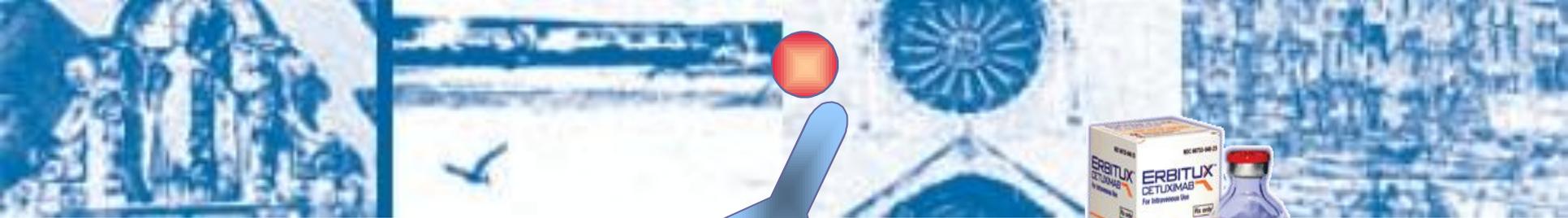
“INIB”



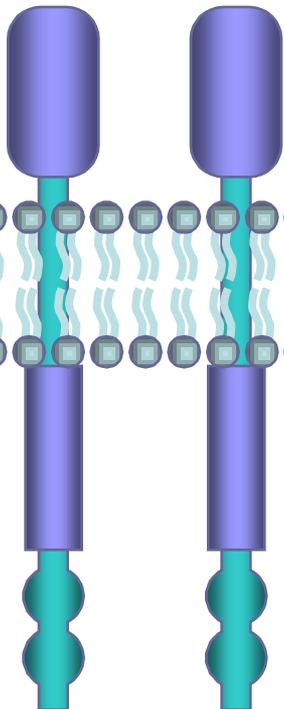
~~TRASDUZIONE DEL SEGNALE~~

ESPRESSIONE EGFR

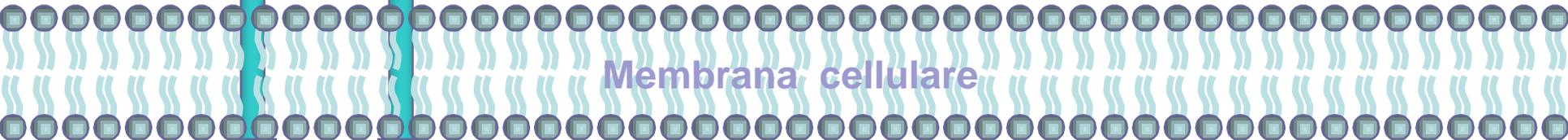
	Percentage of Tumors Expressing EGFR	References
 Tumor Type Colon	25% - 86%	Salomon (1995); Goldstein (2001) Saltz (2001); Cunningham (2004)
 Head and neck	95% - 100%	Salomon (1995); Grandis (1996)
 Pancreatic	30% - 89%	Salomon (1995); Uegaki (1997); Abbruzzese (2001)
NSCLC	40% - 80%	Salomon (1995); 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



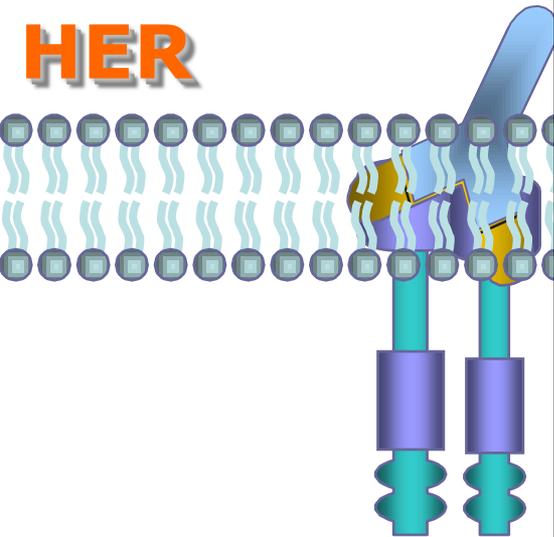
Membrana cellulare





BIOLOGIA → BIOTECNOLOGIA

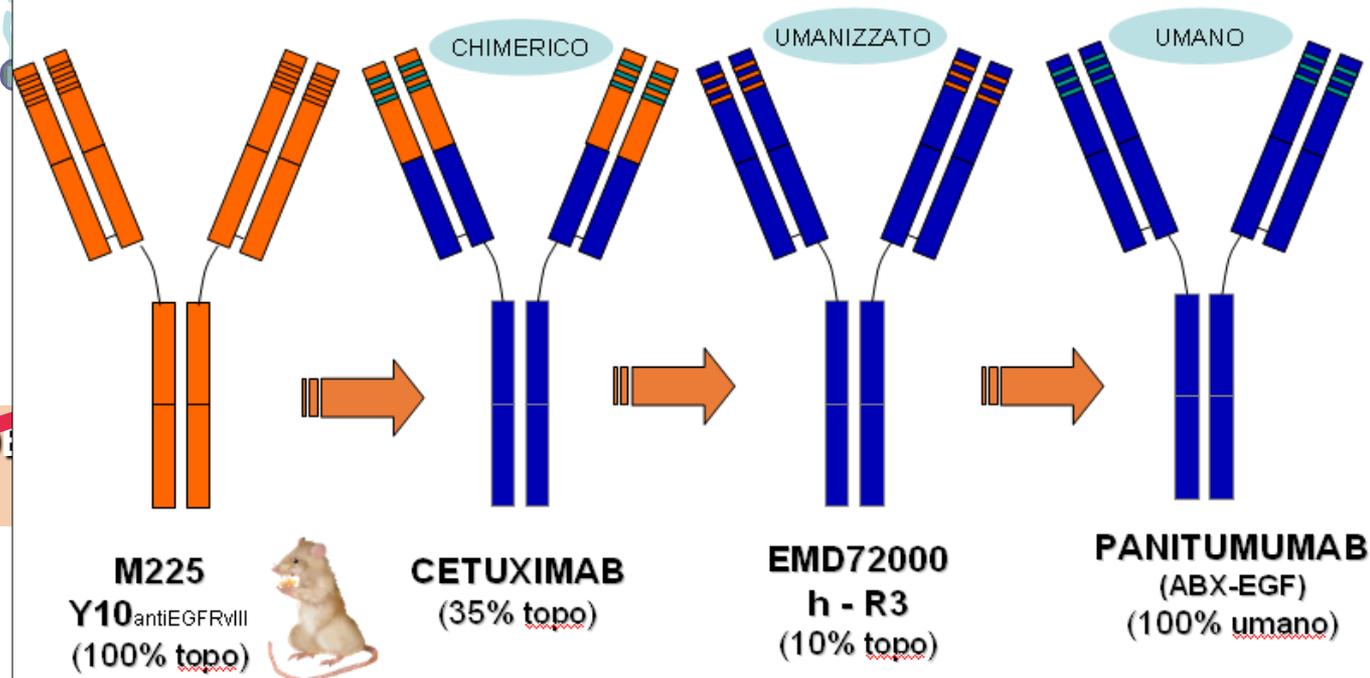
HER



~~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. Laringoscopia 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 [*]	5,5	16
		Cisplatino	17	5,0	
		5-FU	13	6,1	
Forastiere et al. (1992)	227	Cisplatino + 5-FU	32 [*]	6,6	20
		Carboplatino + 5-FU	21	5,0	
		Cisplatino	10	5,6	
Clavel et al. (1994)	382	CABO [†]	34 [*]		17
		Cisplatino + 5-FU	31	6,7 [‡]	
		Cisplatino	15		
Gibson et al. (2005)	218	Cisplatino + 5-FU	27	8,7	23
		Cisplatino + paclitaxel	26	8,1	
Burtner et al. (2005)	117	Cisplatino + cetuximab	26 [*]	9,2	45
		Cisplatino + placebo	10	8,0	
Vermorken et al. (2008)	442	Platinum + 5-FU + cetuximab [†]	36 [*]	10,1 [§]	46
		Platinum + 5-FU	20	7,4	

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

^{*} Tassi di risposta più elevate sono risultate statisticamente significative.

[†] 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.

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

[§] 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

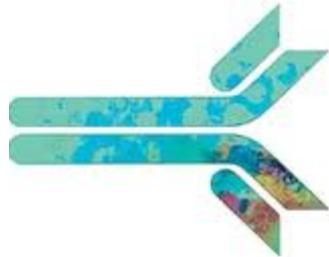
tasso di risposta di solo il 12% in platino-refrattarie

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

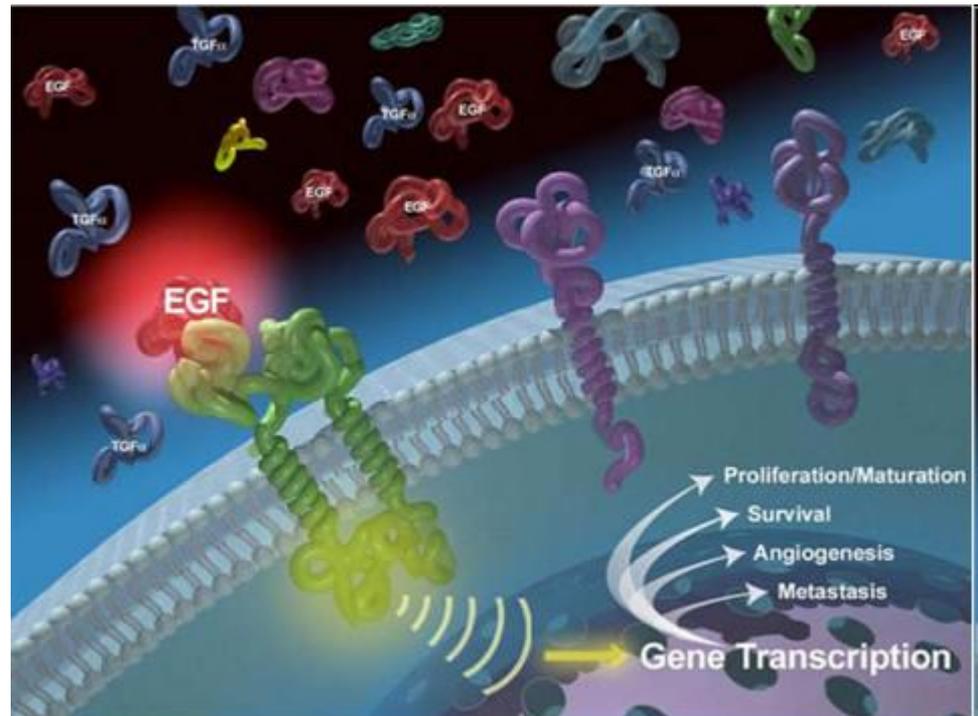
Gefitinib, 500 mg / die
tasso di risposta, 10,6%,

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**

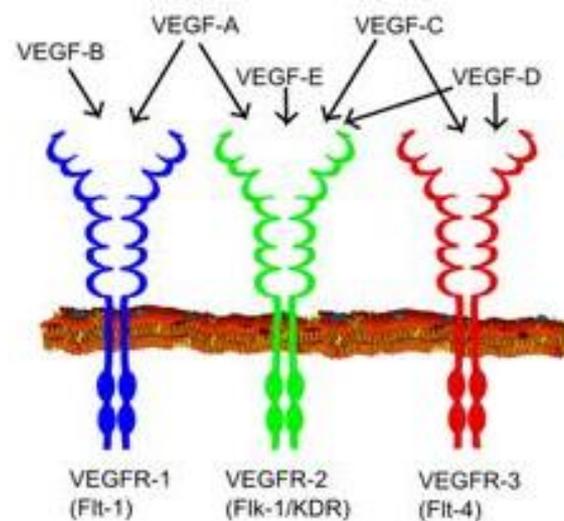
non ha fornito prove convincenti

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).



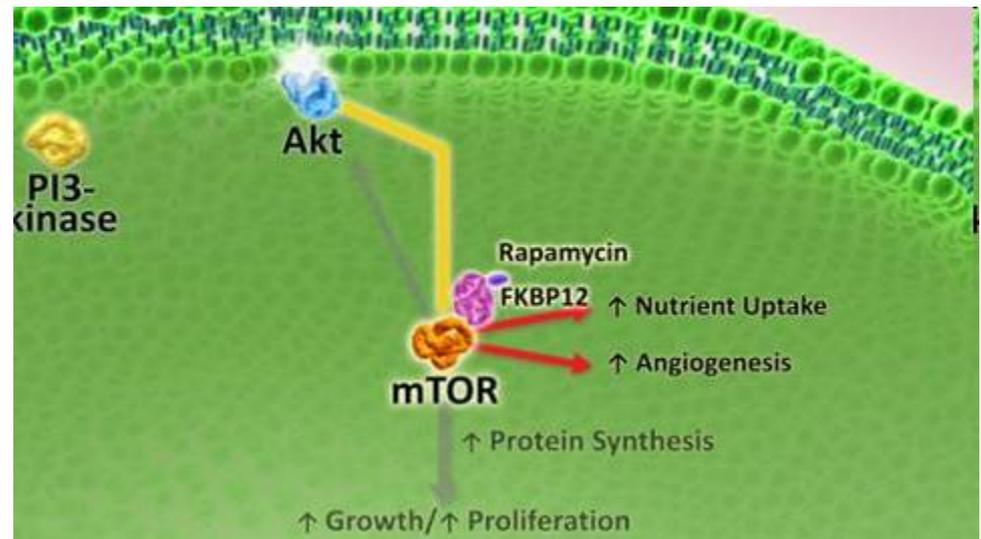
NUOVE TERAPIE

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

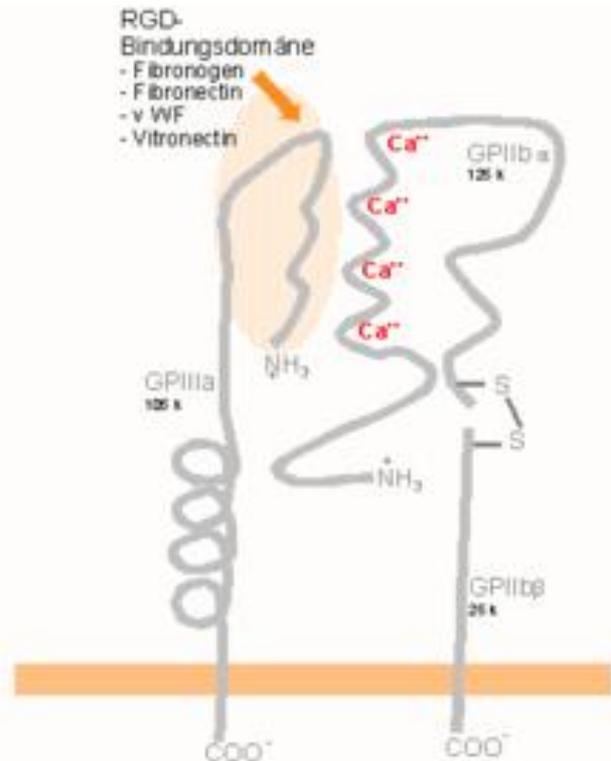
INIBITORI INTEGRINA

In STUDIO

NSCLC

GLIOBLASTOMI

SCCHN



Le integrine sono eterodimeri obbligati con 2 distinte catene : subunità α e β

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

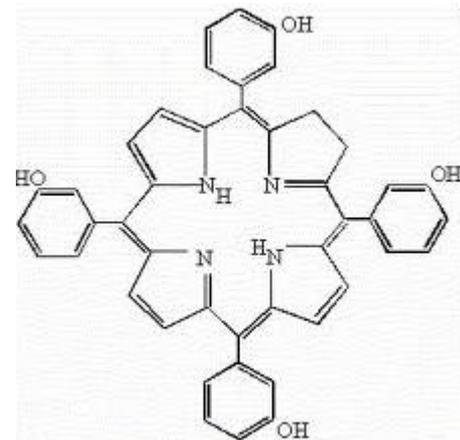
TERAPIA FOTODINAMICA DEI TUMORI TESTA-COLLO



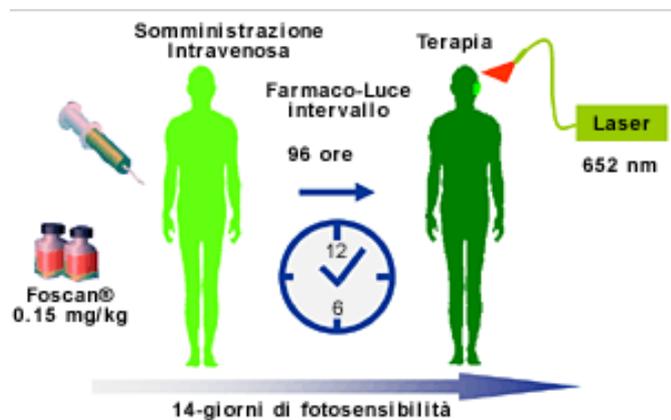
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

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.



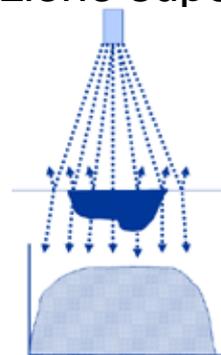
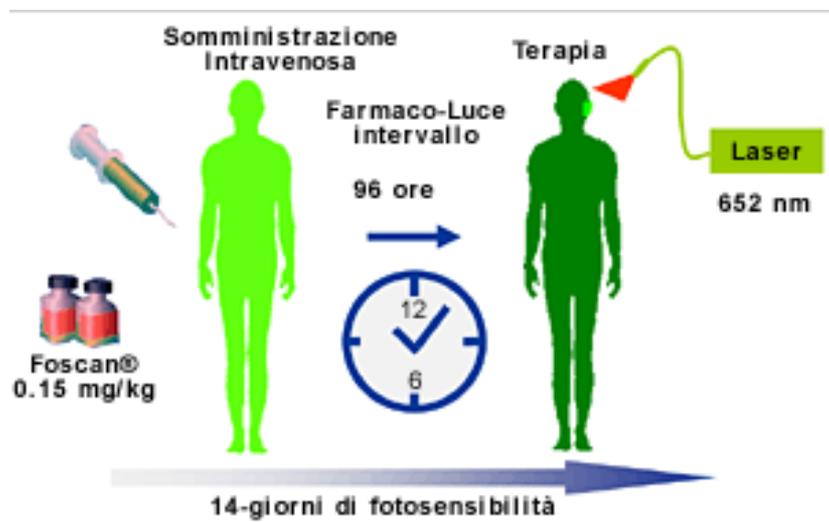
TEMOPORFIN





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