

Farmaci biologici: la risposta è al
di fuori degli schemi tradizionali:
Clinico e Radiologo
di fronte ad una “nuova biologia”.

Dott.ssa Carlotta Sant'Ilmo

MAY 28, 2001

www.time.com AOL Keyword: TIME

TIME

THERE IS NEW **AMMUNITION**
IN THE WAR AGAINST
CANCER.
THESE ARE THE BULLETS.

Revolutionary new pills like **GLEEVEC**
combat cancer by targeting only the
diseased cells. Is this the breakthrough
we've been waiting for?



Cosa sono le Target therapies?

Per **Target therapies** si intende una **nuova generazione** di agenti antitumorali, disegnati per colpire **bersagli terapeutici** espressi dalla cellula tumorale, che rivestono un **ruolo** fondamentale nella **crecita del tumore** e nello sviluppo di **metastasi** a distanza, allo scopo di ottenere una **maggior specificità antitumorale**, con **riduzione della tossicità**, e di poter individualizzare il trattamento in base alle caratteristiche biologiche del tumore.

Chemioterapia



Bersaglio cellulare
aspecifico



Distruzione cellulare



Target therapy



Bersaglio cellulare
specifico



Inibizione crescita



SOPRAVVIVENZA CELLULARE

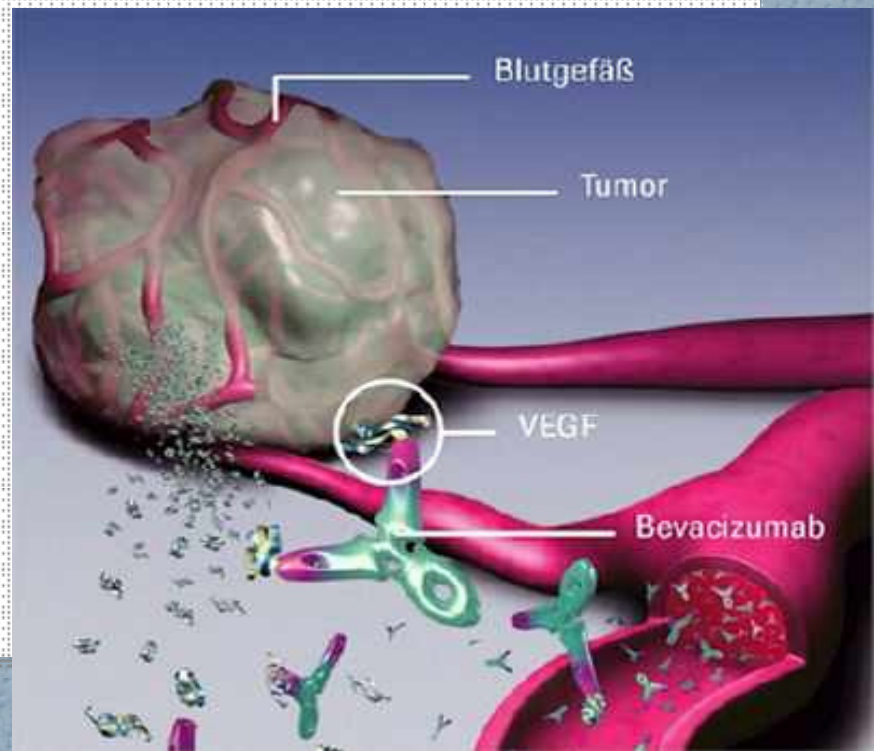
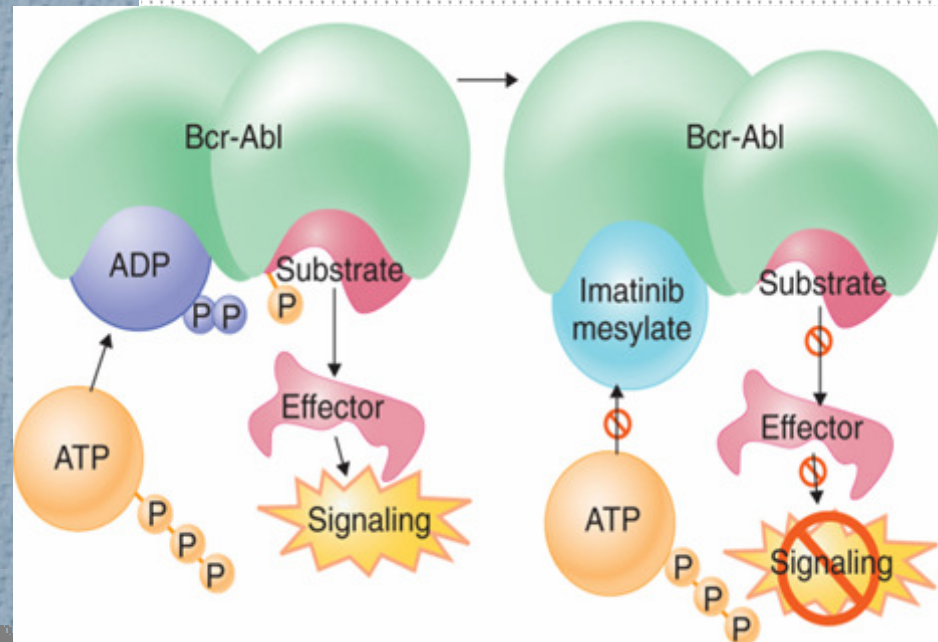
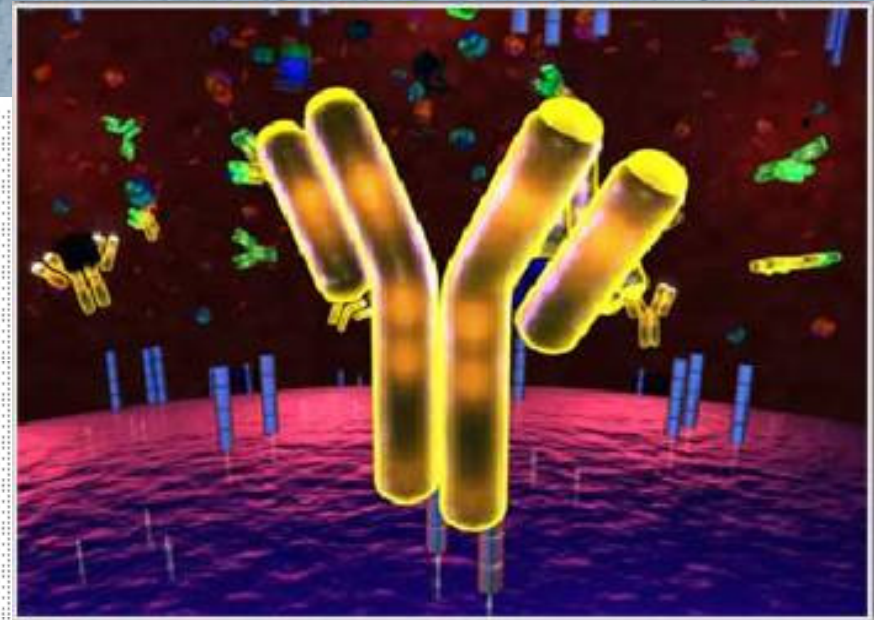
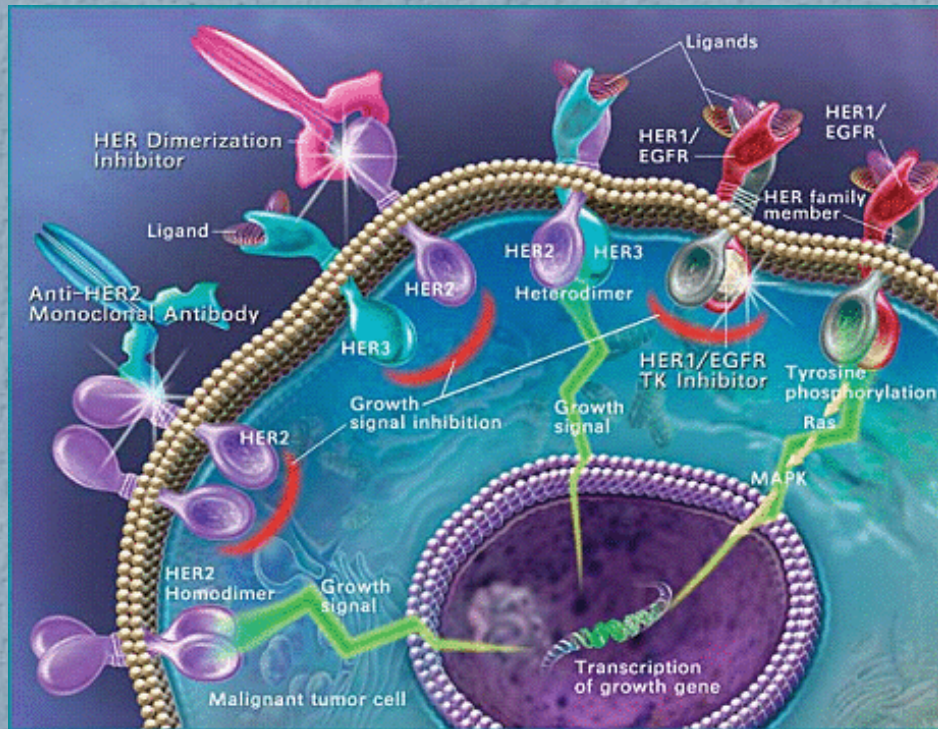
Il target ideale :

- espresso in tutte le cellule tumorali,
- necessario e sufficiente a causare il tumore in modelli sperimentali,
- non espresso o non rilevante nella funzionalità di tessuti e organi vitali,
- facilmente determinabile nel singolo paziente,
- correlato alla risposta al trattamento e alla prognosi della malattia

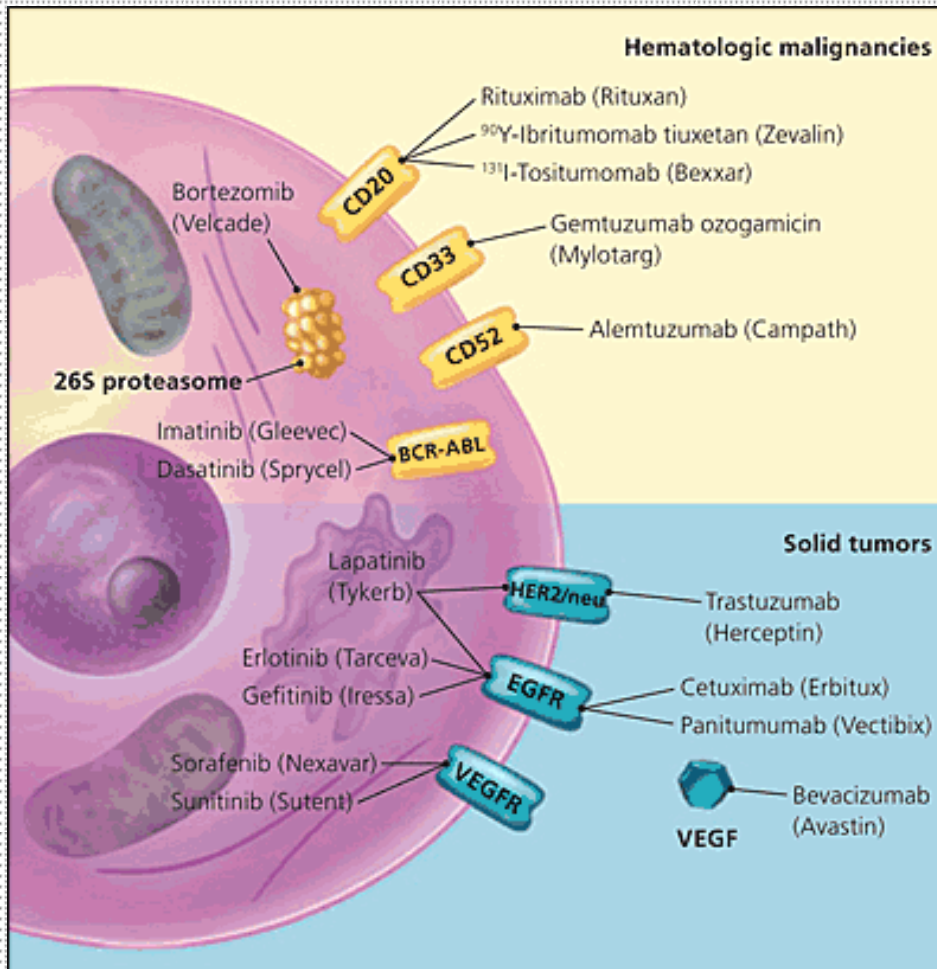
I Farmaci:

- Farmaci contro il recettore di crescita epiteliale
- Farmaci antiangiogenetici
- Antiproteine cellulari e/o piccole molecole
- Farmaci ormonali
- Altre molecole





Quali sono i target:



Anticorpi monoclonali
....gli “umab”

- Rituximab (→CD20)
- Trastuzumab (→HER2)
- Cetuximab (→EGFR)
- Bevacizumab (→VEGF)

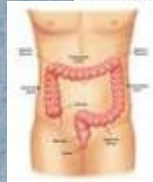
Inibitori della
trasduzione del segnale
...” gli “inib”

- Imatinib mesilato (→ bcr-abl -, c-kit-, PDGF-TKs)
- Gefitinib (→ EGFR-TK)
- Erlotinib (→ EGFR-TK)
- Sorafenib, Sunitinib (→VEGFR)

Le novità mediche nei tumori



Mammella: Herceptin, Lapatinib, TDM1, Pertuzumab, eribulina, Everolimus



Intestino: Bevacizumab, Cetuximab, Panitunumab, inibitori del Kras m, perifosine



Polmone: Iressa, Tarceva, Crizotinib



Prostata: Abiraterone, Provenge, Cabazitaxel



Rene: Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Everolimus, Temsirolimus

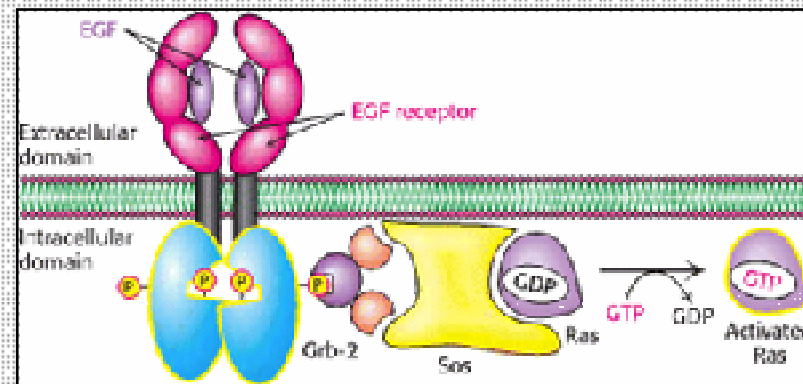


Melanoma: Vemurafenib (braf inibitore), Ipilimumab, Masitinib, Nilotinib

EGFR

*Prodotto dell'oncogene C-erbB
E' il capostipite di una famiglia di
recettori comprendente 4 membri:
EGFR (o HER1), HER2, HER3, HER4.
E' presente sulla superficie delle cellule
normali (in particolare epiteliali)
Iperespressione e iperattivazione: eventi
cruciali per la trasformazione
neoplastica.*

Strategia terapeutica:
BLOCCO del Recettore



Razionale nella scelta della famiglia EGFR/HER

- 90% di tutti i tumori solidi esprime almeno 1 membro della famiglia erbB
- 60% dei tumori umani contiene un'anormalità in questa famiglia di recettori che contribuisce al fenotipo maligno
- L'espressione dei recettori/ligandi correla con l'invasività, la metastatizzazione, la cattiva prognosi e la sopravvivenza più breve

EGFR è frequentemente iperespresso :

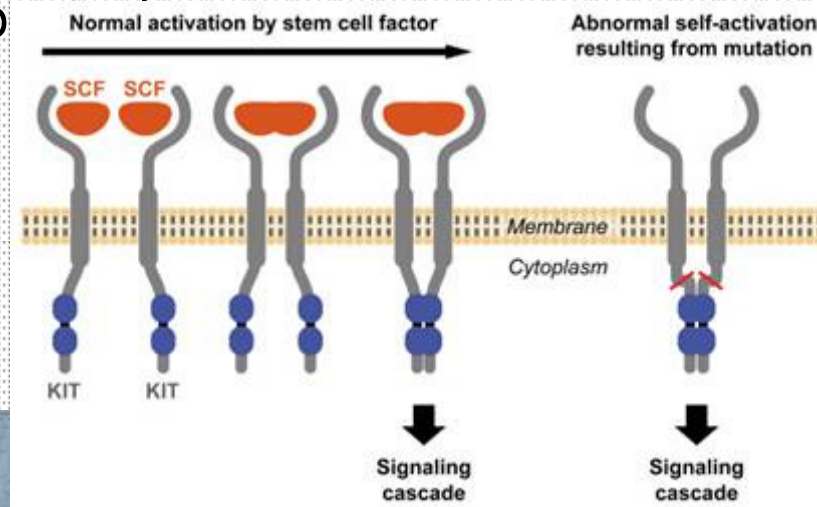
- Colorectal cancer (advanced) 75-82%
- Lung cancer (NSCLC) 40-91%
- Head & neck cancer (SCCHN) 90-100%
- Gastric cancer 33-74%
- Ovarian cancer 35-70%

C-KIT

Recettore transmembrana con attività tirosinchinasica,
espresso in tessuti differenti

Lega il Stem Cell Factor (SCF).

Il recettore c-kit è frequentemente mutato ed attivato nei GIST.
Dopo il legame tra ligando SCF e porzione extracellulare del
recettore c-kit, si attivano i processi che attivano le vie di
trasmissione del segnale che conducono lo stimolo di
proliferazione e differenziazione cellulare. Un'alterata
espressione di c-kit potrebbe stimolare anche la neoangiogenesi
ed inibire l'ap



IMATINIB mesylate (STI571)

Piccola molecola

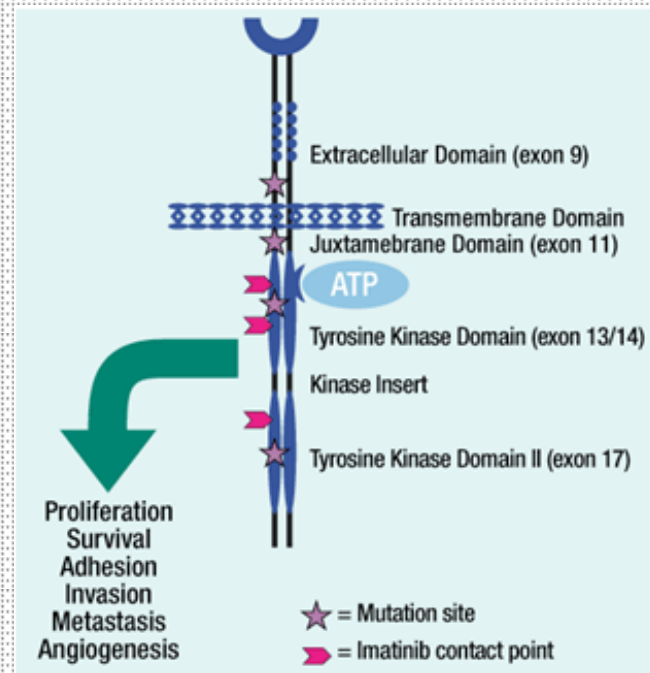
Inibitore specifico della tirosinchinasi di c-kit,
Inizialmente sviluppato per la capacità di inibire
la TK ibrida BCR-ABL nella leucemia mieloide cronica,
inibisce l'attività tirosinchinasica del recettore del PDGF
per competizione con ATP nel sito di legame con la tirosina.

E' indicato per il trattamento di pazienti adulti con tumori stromali del
tratto gastro-intestinale (GIST) maligni non operabili e/o metastatici,
positivi al Kit (CD 117).



MUTAZIONI E RISPOSTA

KIT exon 11 = good response to Gleevec
KIT exon 9 = intermediate response
KIT exon 13/17 = sensitive to Gleevec in vitro
PDGFRA exon 12 = sensitive to Gleevec in vitro
PDGFRA exon 18 = poor response
Wild Type = poor response



Antiangiogenetici

Angiogenesi: formazione di nuovi vasi

Nel tumore solido > 1-2 mm di diametro i processi di diffusione passiva non sono più sufficienti a far arrivare ossigeno e nutrienti alle cellule tumorali.

lo stimolo ipossico determina > dell'hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), che a sua volta regola la trascrizione di una varietà di geni correlati all'angiogenesi e promuove l'espressione del gene del VEGF.

L' > VEGF → stimola la genesi delle cellule endoteliali, favorendone la sopravvivenza (inibendo l'apoptosi), la migrazione e la differenziazione, e mobilitano progenitori endoteliali dal midollo nel circolo periferico.



I farmaci antiangiogenetici agiscono solo su vasi in formazione!!!!

Gli antiangiogenetici

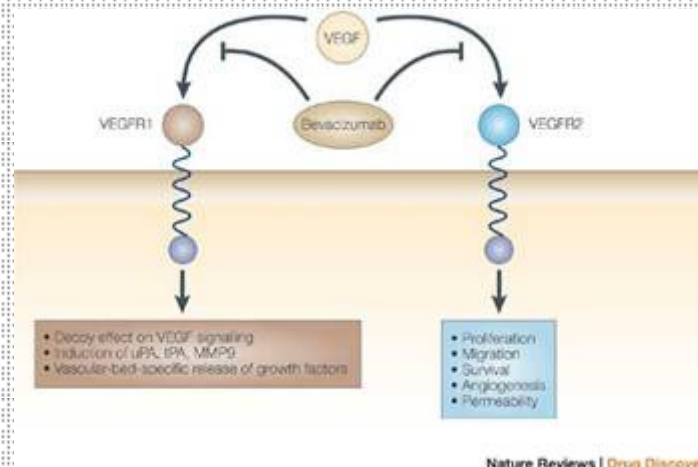
1971 – J.Folkman sostenne che la crescita tumorale e le metastasi dipendono dall'angiogenesi e che si poteva curare il tumore bloccando l'angiogenesi.

Cellule tumorali e interstiziali producono fattori pro- angiogenetici che stimolano la formazione di nuovi vasi intorno alla massa tumorale come supporto nutrizionale

Il bilancio tra fattori pro-angiogenetici e anti- angiogenetici e' sempre in positivo nel sito del tumore

VEGF

- è il più potente e specifico fattore mitogeno per le cellule endoteliali
 - è un fattore di sopravvivenza per le cellule dei vasi neoformati;
 - induce aumento della permeabilità vasale, facilitando immissione delle cellule neoplastiche nel torrente circolatorio.
- Il farmaco più importante di questa categoria è il **Bevacizumab**, un Ab monoclonale che si lega a VEGF impedendo il legame di VEGF con il suo recettore

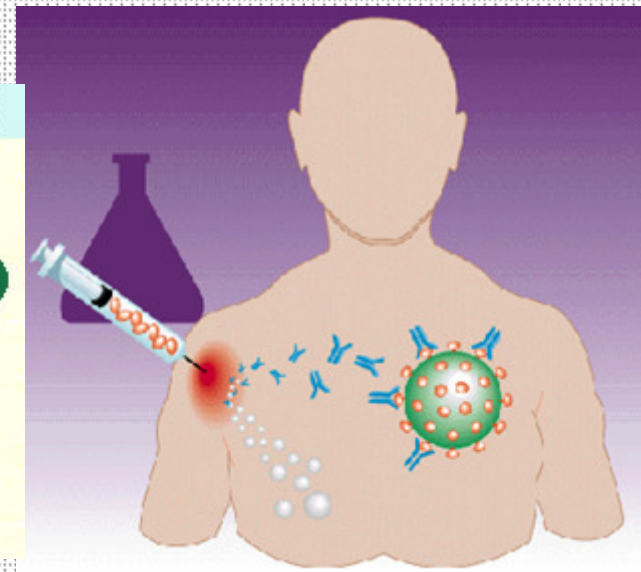
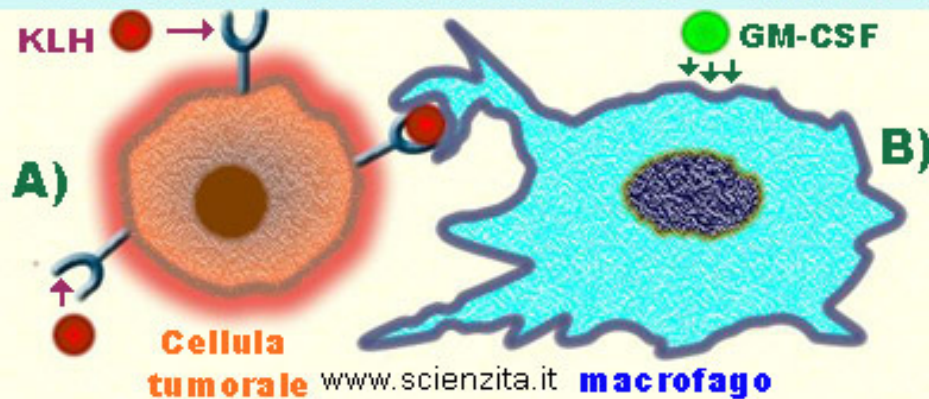




VACCINI

Per *vaccinazione* si intende un tipo di trattamento che ha lo scopo di indurre una reazione immunitaria specifica contro l'antigene somministrato.
antigeni tumorespecifici => colpire selettivamente la cellula tumorale evitando danni ai tessuti sani.

COME AGISCE CONTRO IL TUMORE



I nostri studi:

MAGRIT: studio di fase III, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo per valutare l'efficacia del prodotto immunoterapico antitumorale antigene-specifico recMAGE-A3 + AS15 somministrato come terapia adiuvante in pz con NSCLC MAGE-A3 positivo operabile

IMA 901: studio di fase III, randomizzato per valutare se la vaccinazione terapeutica con IMA 901, può prolungare l'OS in pazienti con RCC metastatico o localmente avanzato, quando aggiunto a terapia standard di prima linea con Sunitinib

PRAME: studio fase I/II in aperto per valutare la sicurezza e l'attività clinica di dosi crescenti dell'agente immunoterapico antitumorale antigene-specifico recPRAME+AS15 come prima linea con melanoma metastatico, PRAME positivo

I criteri RECIST rappresentano lo standard di valutazione di risposta al trattamento in studi clinici su farmaci antitumorali¹

- La risposta parziale è definita come *tumor shrinkage* pari al 30%
 - ⇒ Un *tumor shrinkage* del < 30% è un risultato positivo per il paziente. Il controllo del tumore potrebbe essere un *endpoint* clinicamente più rilevante²
- Si basa sulle risposte agli agenti antitumorali citotossici
 - ⇒ Potrebbe non essere appropriato per valutare la risposta alle *targeted therapies* (differente meccanismo d'azione)
- Non si misurano le necrosi tumorali
 - ⇒ Le *targeted therapies* possono determinare necrosi tumorale piuttosto che *tumor shrinkage*³

1. Therasse P, et al. J Natl Cancer Inst 2000; 92:205–16

2. Nygren P, et al Acta Oncologia 2008; 47:316–29

3. Abou-Alfa G, et al. J Clin Oncol 2006;24:4293–300

Come valutare la risposta al trattamento nell'era delle targeted therapies?

I criteri RECIST e la loro più recente revisione non tengono conto di:

- Tecniche di *imaging* funzionale come la PET o la RMN
- Valutazione anatomica volumetrica del tumore

Necessità di nuove metodiche di immagine atte a studiare la vascolarizzazione e la necrosi tumorale



Angiografia RMN



**FDG-PET
DCE-US
DCE-MRI**

Choi Criteria

Response	Definition
Complete response	Disappearance of all lesions No new lesions
Partial response	A decrease in size of 10% or more or a decrease in tumor density (HU) of 15% or more on CT No new lesions No obvious progression of non-measurable disease
Stable disease	Does not meet criteria for complete response, partial response, or progression No symptomatic deterioration attributed to tumor progression
Progression of disease	An increase in tumor size of 10% or more and does not meet criteria of partial response by tumor density (HU) on CT New lesions New intratumoral nodules or increase in the size of existing intratumoral tumor nodules

Choi H, et al. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183:1619-1628.

Choi H. et al., JCO 25:1753-59 2007

Risposta tumorale a Imatinib con CT e PET in 40 pz affetti da GIST metastatico

172 lesioni valutate con RECIST

Valutazione size e HU (coefficiente di densità) con CT

Valutazione con PET (FDG) di SUV_{max}

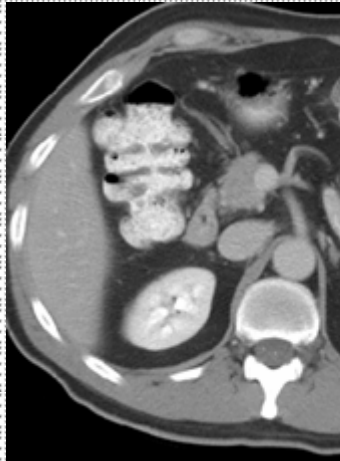
Confronto CT e PET e risposta tumorale e TTP.

RECIST : 17 su 40 pz (il 43%) risponde

Choi Criteria (new CT criteria): 32 su 40 pz rispondono al farmaco : l'80%

New CT criteria: riduzione media > del 10% in tumor size e e >15 % medio di riduzione di HU correlano con buona risposta.

=> **SOTTOSTIMA DEI RECIST**



CT Evaluation of the Response of Gastrointestinal Stromal Tumors After Imatinib Mesylate Treatment: A Quantitative Analysis Correlated with FDG PET Findings

[Haesun Choi¹, Chuslip Charnsangavej¹, Silvana de Castro Faria¹, Eric P. Tamm¹, Robert S. Benjamin², Marcella M. Johnson³, Homer A. Macapinlac¹ and Donald A. Podoloff¹](#)

Dec, 2004



CRITERI DI RISPOSTA IMMUNOCORRELATI

'Guidelines for Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors:
Immune-Related Response Criteria'

Wolchock et al, Clin Cancer Res 2009

Valutazione al basale:

$$\text{Massa Tumorale Totale} = SPD^*_{\text{lesioni index}^*}$$

Valutazione alla 12° settimana e successive:

$$\text{Massa Tumorale Totale} = SPD^*_{\text{lesioni index}^*} + SPD^*_{\text{nuove lesioni misurabili}^*}$$

PUNTI CRITICI DEI NUOVI CRITERI IMMUNOCORRELATI RISPETTO AI CRITERI WHO:

- ✓ La **valutazione della risposta tumorale** viene effettuata sulla base delle *lesioni misurabili (sia index che nuove)*, che costituiscono la massa tumorale totale;
- ✓ La comparsa di una **nuova lesione** *non indica necessariamente una progressione di malattia*; se si tratta di una nuova lesione misurabile deve essere inclusa nel calcolo della massa tumorale totale per la valutazione della risposta;
- ✓ *Le nuove lesioni non misurabili e le lesioni non index sono prese in considerazione solamente al fine di confermare o escludere una risposta completa.*

CRITERI DI RISPOSTA IMMUNOCORRELATI

Nuove lesioni misurabili ($\geq 5 \times 5$ mm)	Incluse nella massa tumorale totale
Nuove lesioni non misurabili ($< 5 \times 5$ mm)	Da sole non indicano progressione (ma escludono irCR*)
Lesioni non-index	Contribuiscono a definire irCR* (necessaria la totale scomparsa)
irCR*	Scomparsa di tutte le lesioni (index e non-index) ed assenza di nuove lesioni (misurabili e non) in 2 osservazioni consecutive effettuate ad almeno 4 settimane di distanza
irPR*	Diminuzione $\geq 50\%$ della massa tumorale totale rispetto al basale in 2 osservazioni effettuate ad almeno 4 settimane di distanza
irSD*	Diminuzione fino al 50% della massa tumorale totale rispetto al basale oppure aumento fino al 25% della massa tumorale totale rispetto al nadir*
irPD*	Aumento $\geq 25\%$ della massa tumorale totale rispetto al nadir* in 2 osservazioni consecutive effettuate ad almeno 4 settimane di distanza

Nadir Minimo valore misurato della massa tumorale totale

SPD SPD: Somma dei Prodotti dei Due maggiori Diametri Perpendicolari di tutte le lesioni Index

Lesioni Index 5 lesioni per organo (fino a 10 lesioni viscerali e 5 lesioni cutanee)

Nuove Lesioni Misurabili $\geq 5 \times 5$ mm; fino a 5 nuove lesioni per organo (5 nuove lesioni cutanee e 10 lesioni viscerali)

Evolution of Response: Patient Example



Screening

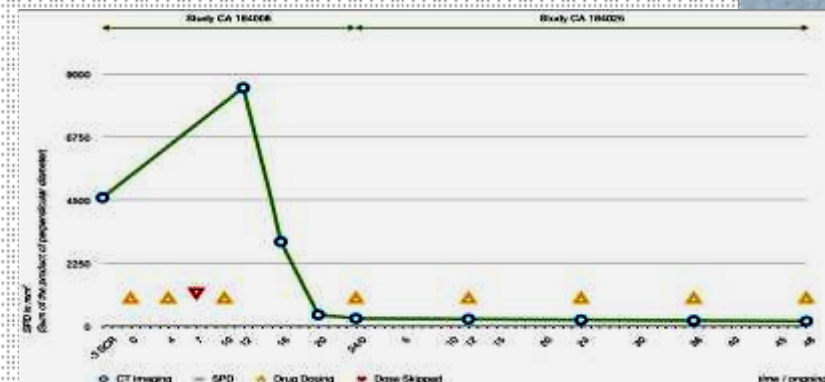


Week 12
Initial increase in
total tumour burden
(mWHO PD)



Week 16
Responding

Week 96
Durable & ongoing response
without signs of IRAEs



Courtesy of K. Harmankaya, Vienna

Centralità del paziente ...



Worth¹⁰⁰⁰.com

Criteri clinici

- **Esame obiettivo**
- **Performance status**
- **Sintomi tumore-correlati**
- **Perdita di peso**
- **Consumo di analgesici**
- **Qualità di vita del paziente**



CONCLUSIONI:

- ***Cercare, in collaborazione con i Colleghi Radiologi, di rivalutare nel migliore dei modi il paziente in terapia con farmaci a target molecolare sfruttando le nuove tecniche diagnostiche.***
- ***Confermare a 4 settimane ogni PD quando trattiamo con i nuovi immunoterapici***
- ***In assenza di una sicura progressione obiettiva, i criteri clinici che depongono per un beneficio per il paziente, devono sempre orientare verso la prosecuzione del trattamento con l'agente target in corso***



**Grazie per
l'attenzione....**