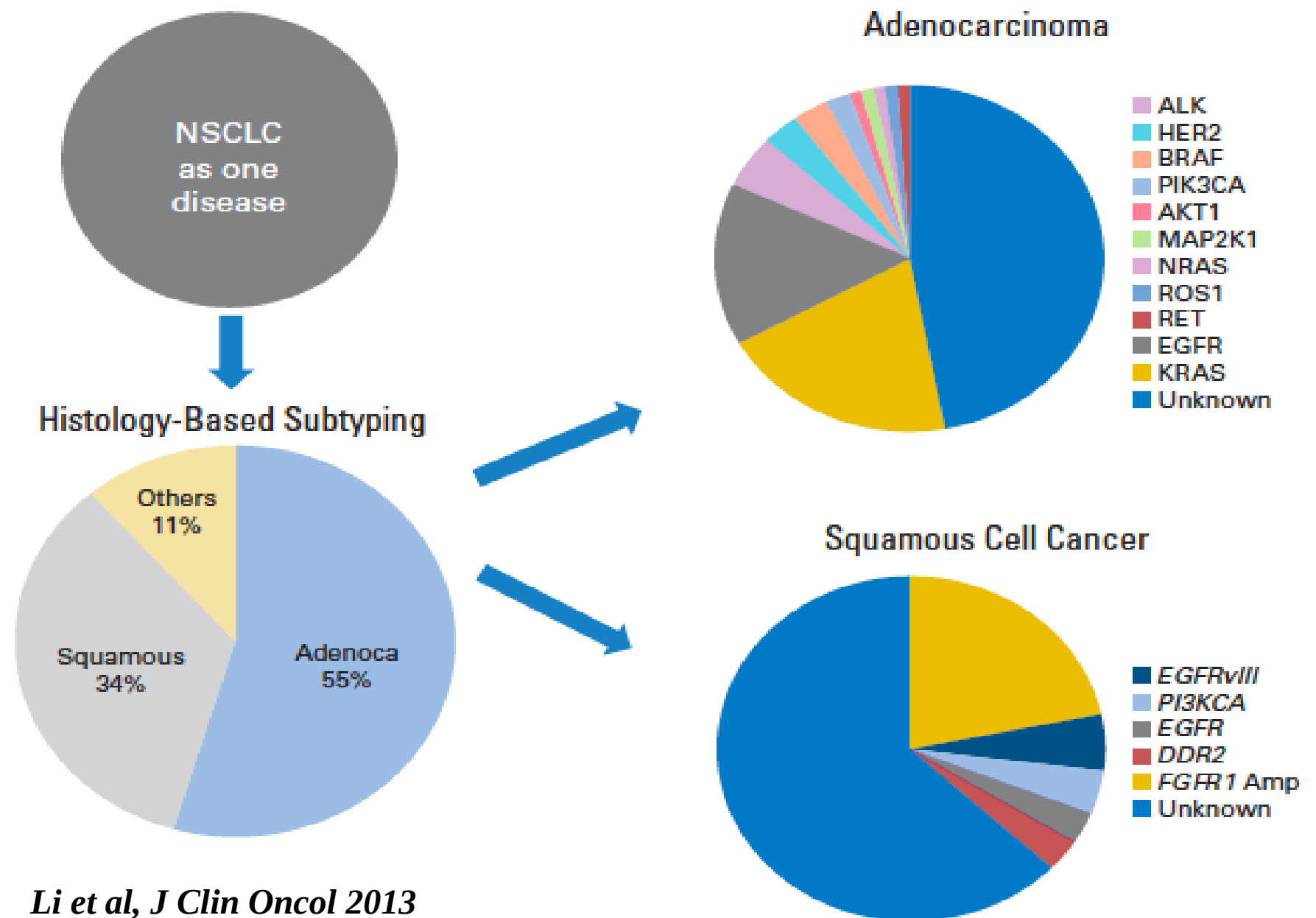


**Martedì dell'Ordine
Ordine dei Medici di Parma, 1.12.2015**

PDTA di Oncologia Toracica Nuove prospettive nel trattamento farmacologico

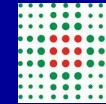
*Dott. Marcello Tiseo
Oncologia Medica
Coordinatore PDTA Oncologia Toracica
Azienda Ospedaliero-Universitaria Parma*



Mutazioni di EGFR

- Mutazioni attivanti con aumento dell'attività recettoriale indipendente dal ligando
- 90% riguardano esoni 19 (delezione) e 21 (LB58R)
- Incidenza globale: **10% caucasici**; 30-40% asiatici
- Popolazione: **never-smoker o light-smoker**
- Più frequenti nel sesso femminile
- Istotipo principale: **adenocarcinoma** (in particolare BAC non mucinoso)
- **Fattore altamente predittivo di risposta agli EGFR-TKIs**

Progression-free survival in EGFR mutation positive and negative patients



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma

EGFR mutation positive

EGFR mutation negative

- Tasso di risposte doppio
- PFS doppio
- Effetto rapido, migliore controllo dei sintomi
- Effetto indipendente da età, PS, comorbidità
- Minore tossicità
- Somministrazione orale

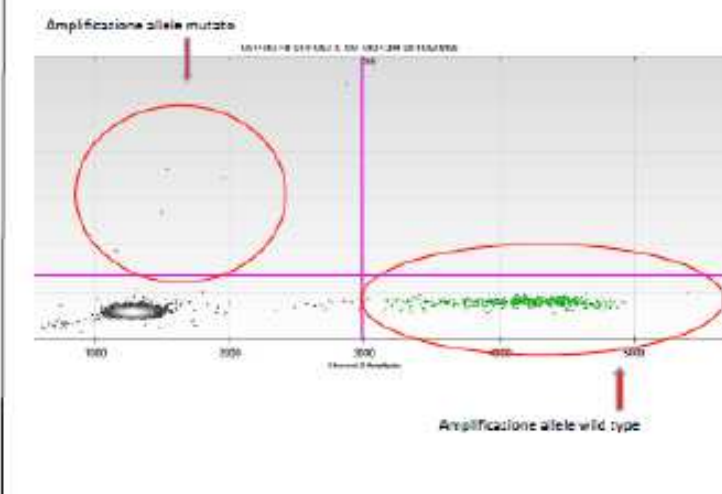
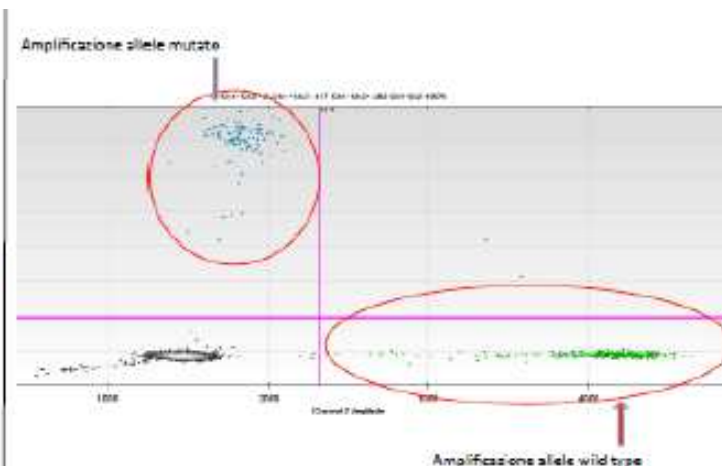
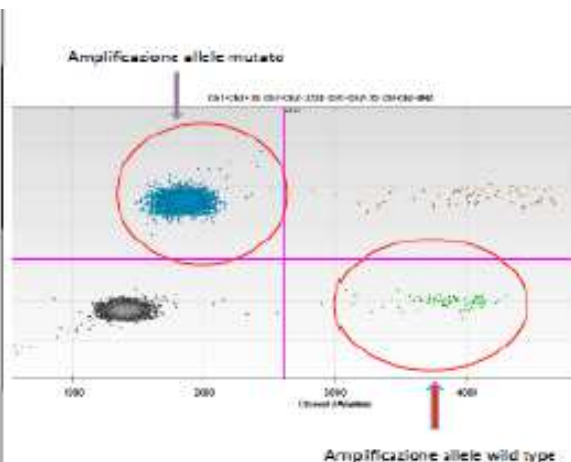
ITT population
Cox analysis with covariates

Mok et al, NEJM 2009

Mutazioni di EGFR e TKIs: stato dell'arte 2015

- ◆ **Netto impatto in sopravvivenza: 2-3 anni**
- ◆ **8 studi random di I linea vs CT**
 - TKI > CT in RR (60-70%), PFS (9-13 mesi), QoL
- ◆ **3 TKIs in I linea (Gefitinib, Erlotinib, Afatinib)**
 - non disponibili confronti diretti di fase III
- ◆ **Efficacia in qualunque linea di terapia**
- ◆ **Tossicità peculiari** (diarrea e tossicità cutanea)
- ◆ **Instaurarsi di resistenza: differenti meccanismi e diverse potenziali strategie**

Paziente con ADK EGFR L858R + con T790M, in risposta a AZD9291 (dopo Gefitinib per 2 anni e CT per 6 cicli)

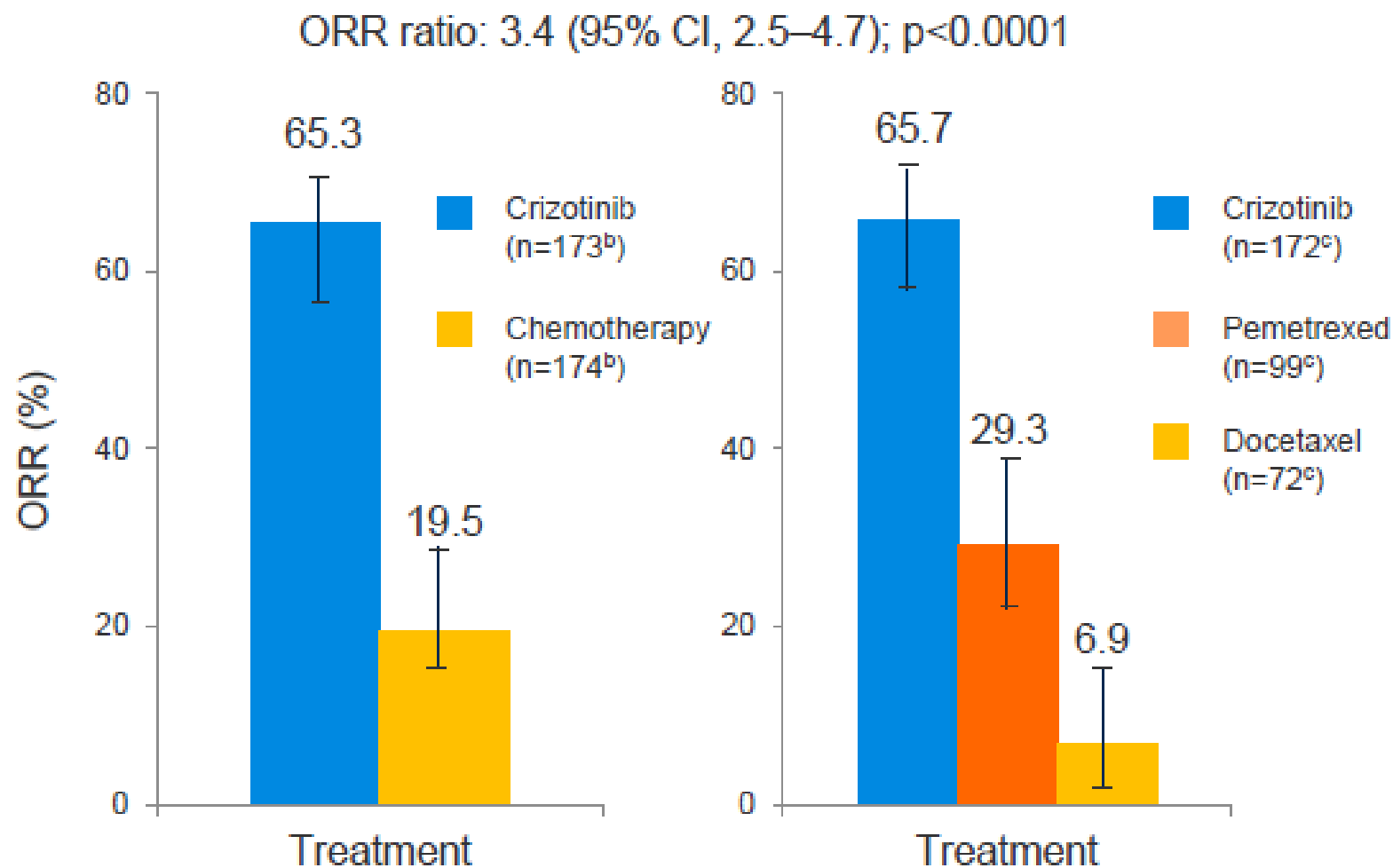


ALK rearrangements: clinico-pathologic characteristics

- ◆ Global incidence: ~ **5%**; + EML4-ALK translocation
- ◆ Determination with FISH (and with IHC)
- ◆ **++ never-smoker or light-smoker; ++ young pts**
- ◆ Similar incidence in Caucasians and Asiatic pts
- ◆ **++ adenocarcinoma** with acinar o solid patterns (in particular signet ring-type cells)
- ◆ In general mutually exclusive with EGFR/K-ras mut
- ◆ Data of higher response to pemetrexed

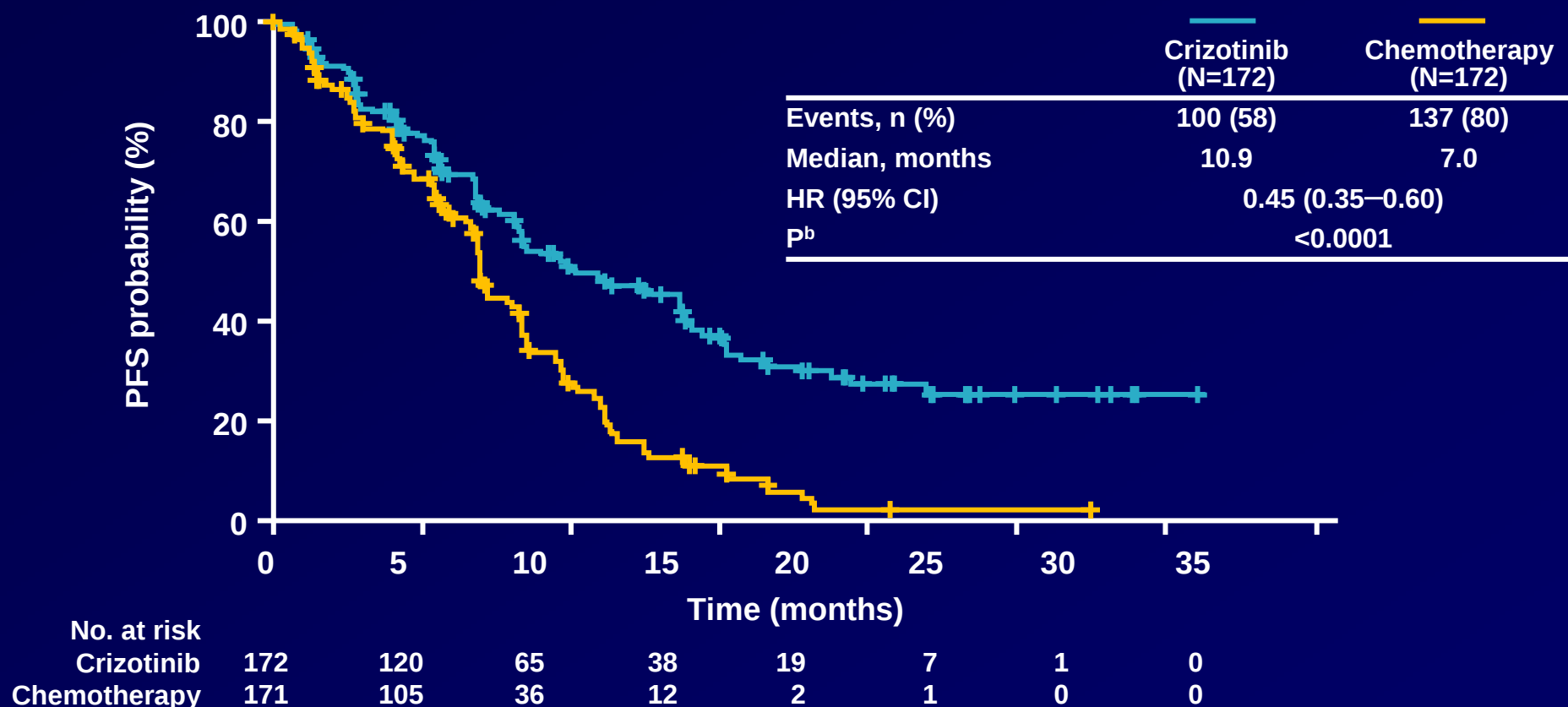
PROFILE 1007: ORR

by independent radiological review (ITT)



PROFILE 1014: Crizotinib

Superior to Plat-Pem CT in PFS – 1st line



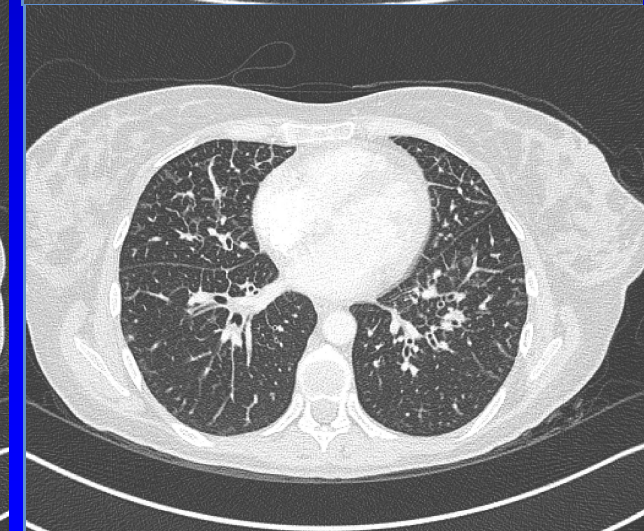
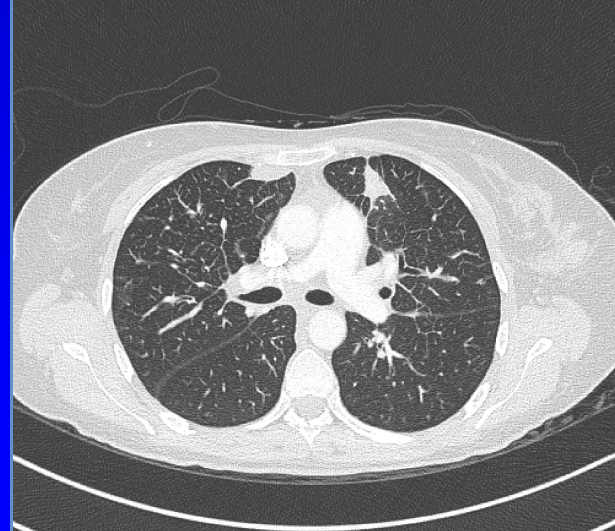
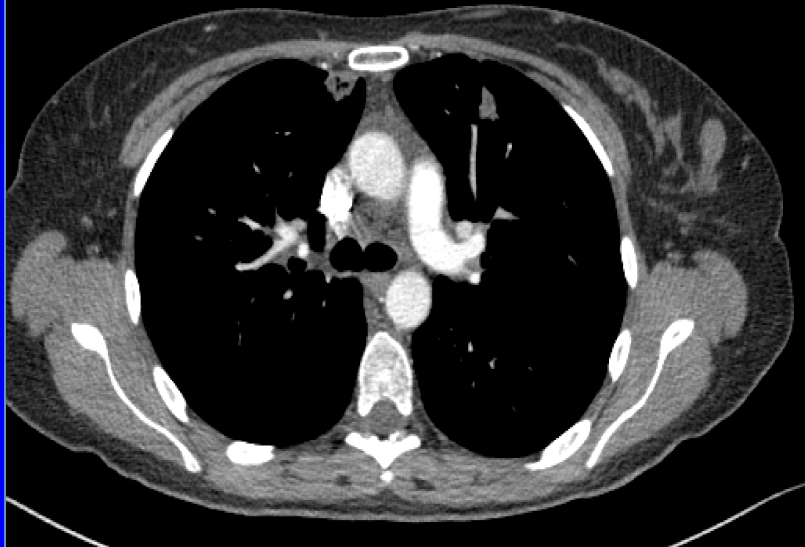
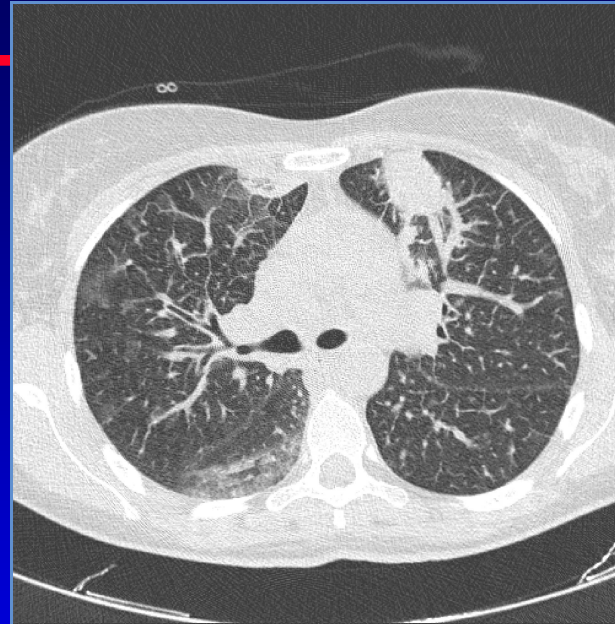
Data cutoff: November 30, 2013

^aAssessed by IRR

^b1-sided stratified log-rank test

Mok et al, ASCO 2014 and Solomon et al, NEJM 2015

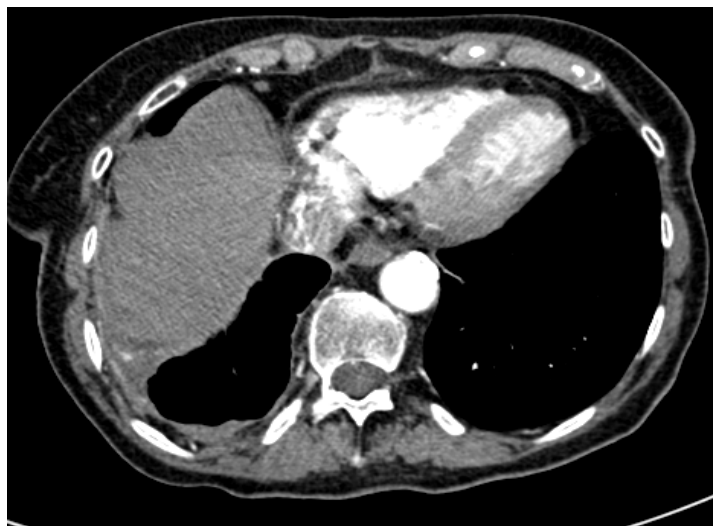
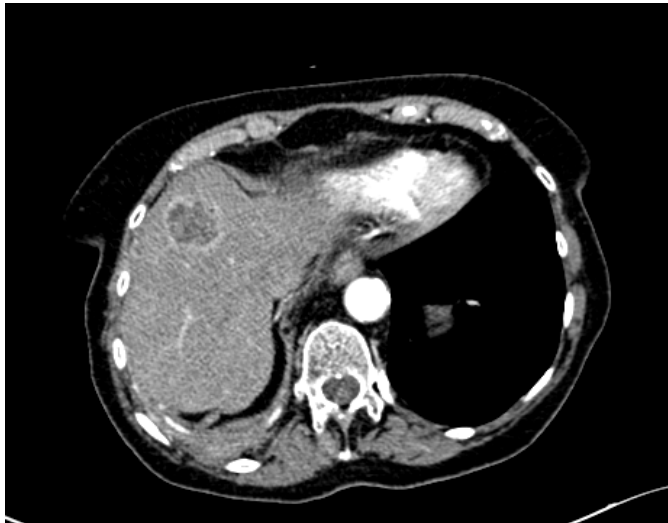
Risposta dopo 15 giorni con crizotinib



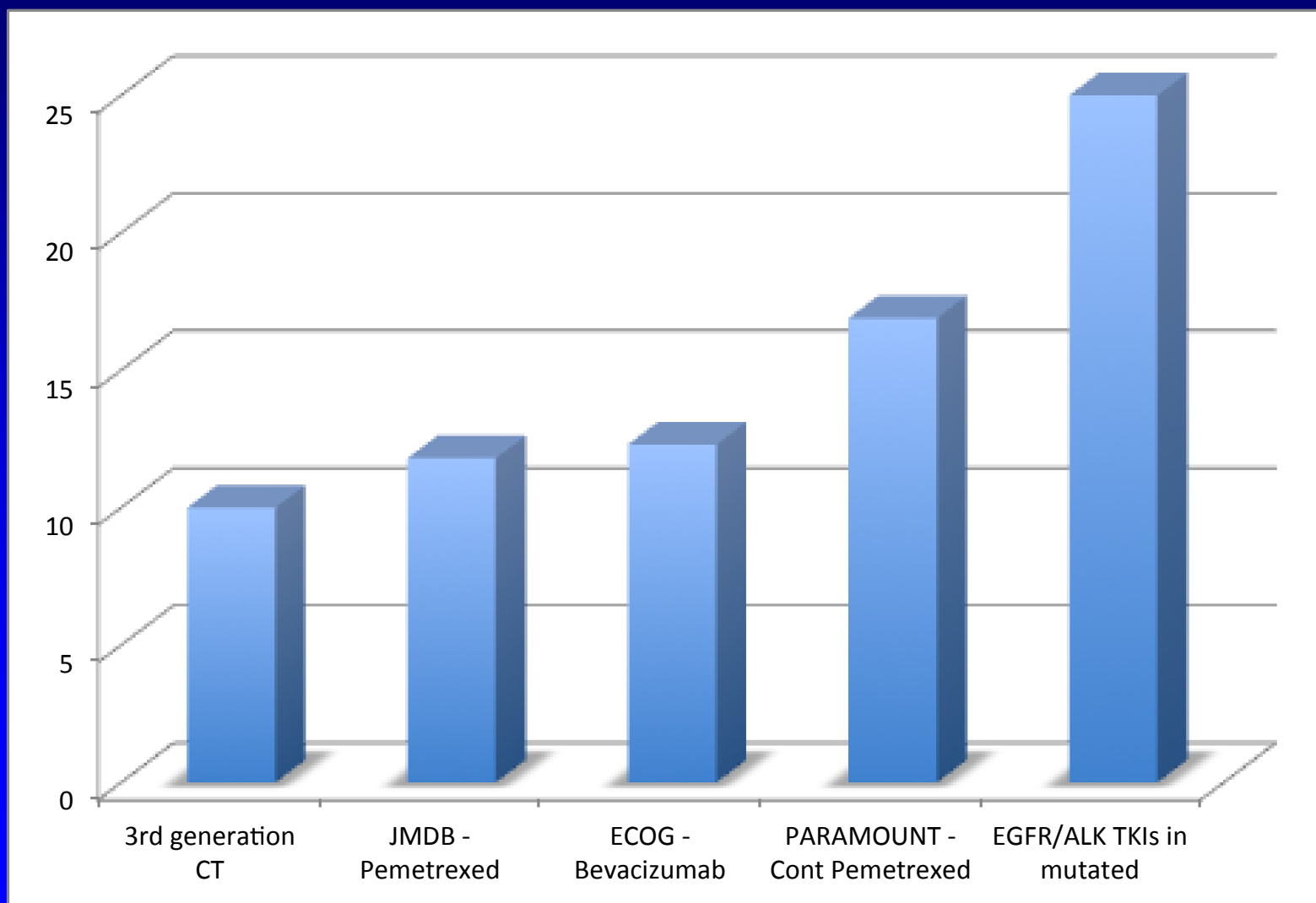
Riarrangiamento di ALK e terapia con Crizotinib

- ◆ Crizotinib ha dimostrato di superare l'efficacia della CT
- ◆ Efficacia in qualunque linea di terapia
- ◆ Registrato al momento in seconda linea in Italia
- ◆ Tossicità peculiari (per es. disturbi visivi)
- ◆ Spesso proseguire oltre la progressione strumentale
- ◆ Frequente progressione cerebrale
- ◆ Instaurarsi di resistenza dopo circa 9-10 mesi

**Paziente con ADK ALK +, in risposta a AP26113
(dopo CT e Crizotinib): malattia metastatica da 3 anni**



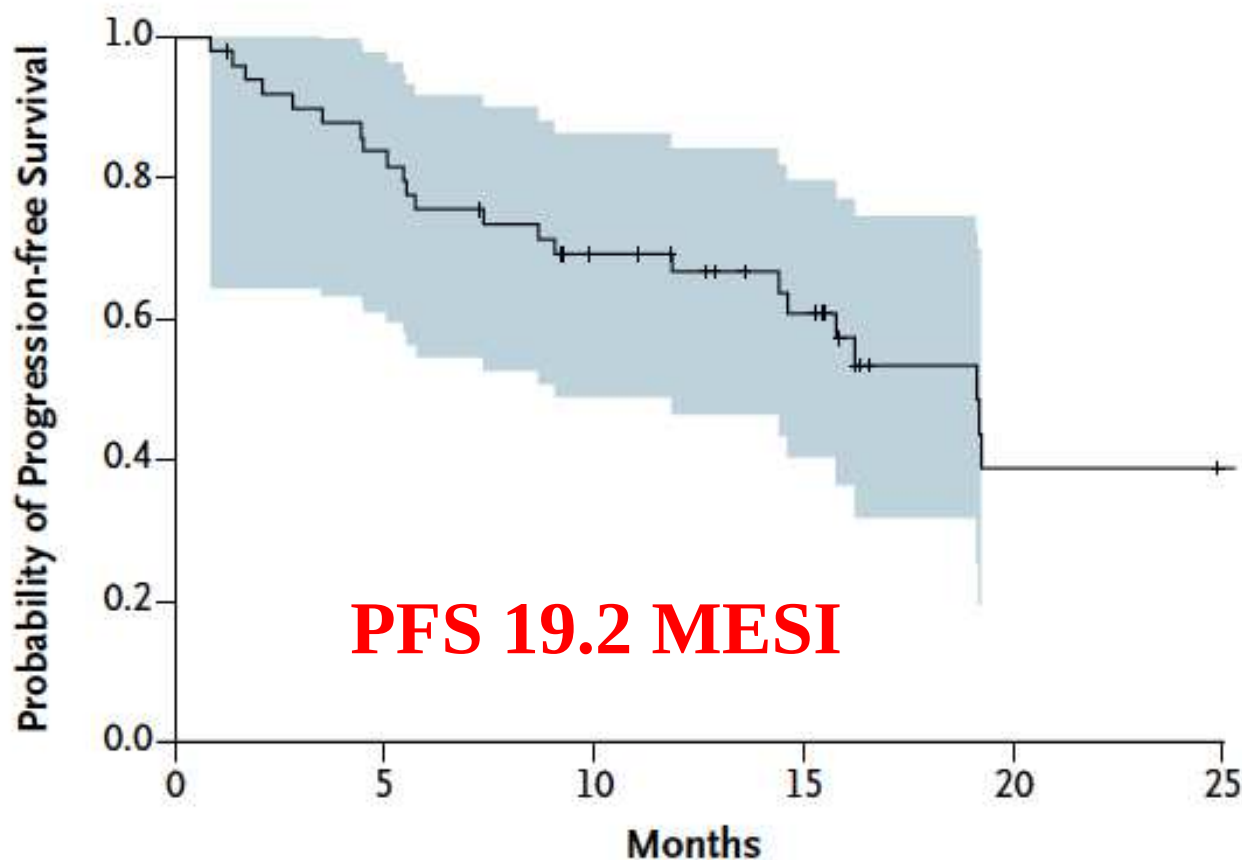
Novità terapeutiche nel NSCLC: Risultati in sopravvivenza



EGFR/ALK e terapia con TKIs: considerazioni

- ▼ **EGFR e ALK TKIs sono esempi di terapia “personalizzata” nel NSCLC**, che ha dimostrato di superare l’efficacia della CT in pz selezionati e con **indice terapeutico migliore**
- ▼ **Bassa frequenza delle mutazioni nella popolazione caucasica (EGFR 10-15%, ALK 5%) e tipizzazione non sempre realizzabile**
- ▼ **Efficacia comunque a termine (10-12 mesi)**

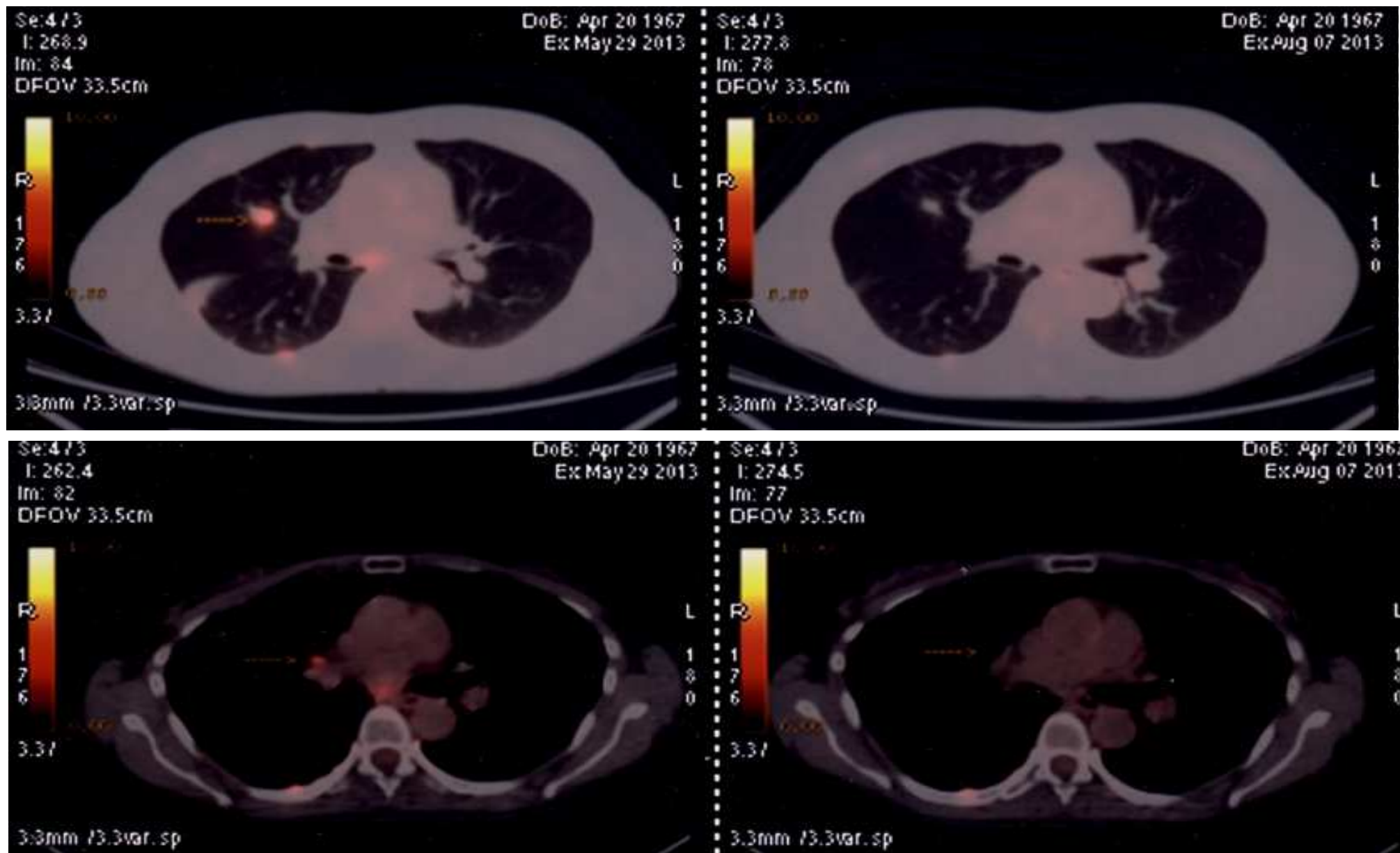
Crizotinib in NSCLC ROS1+ (1-2%)



No. at Risk

Crizotinib	50	41	30	21	8	7
------------	----	----	----	----	---	---

Paziente di 46 anni con ADK polmonare stadio IV in terza linea con Crizotinib per ROS1+ da 2 anni (metastatica da quasi 5 anni)



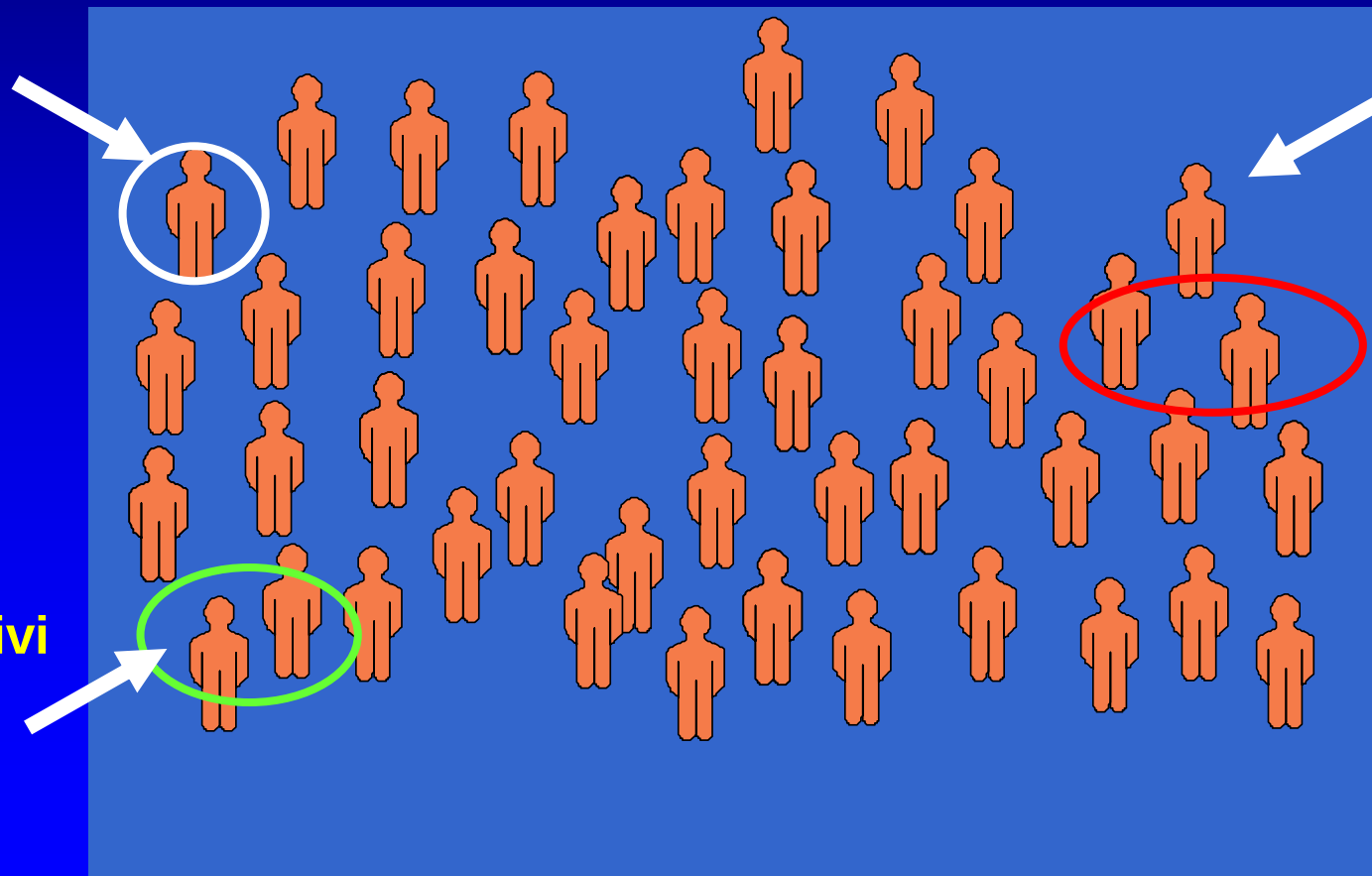
NSCLC con oncogene-addiction

Pazienti con diagnosi di tumore polmonare
non a piccole cellule in stadio IV

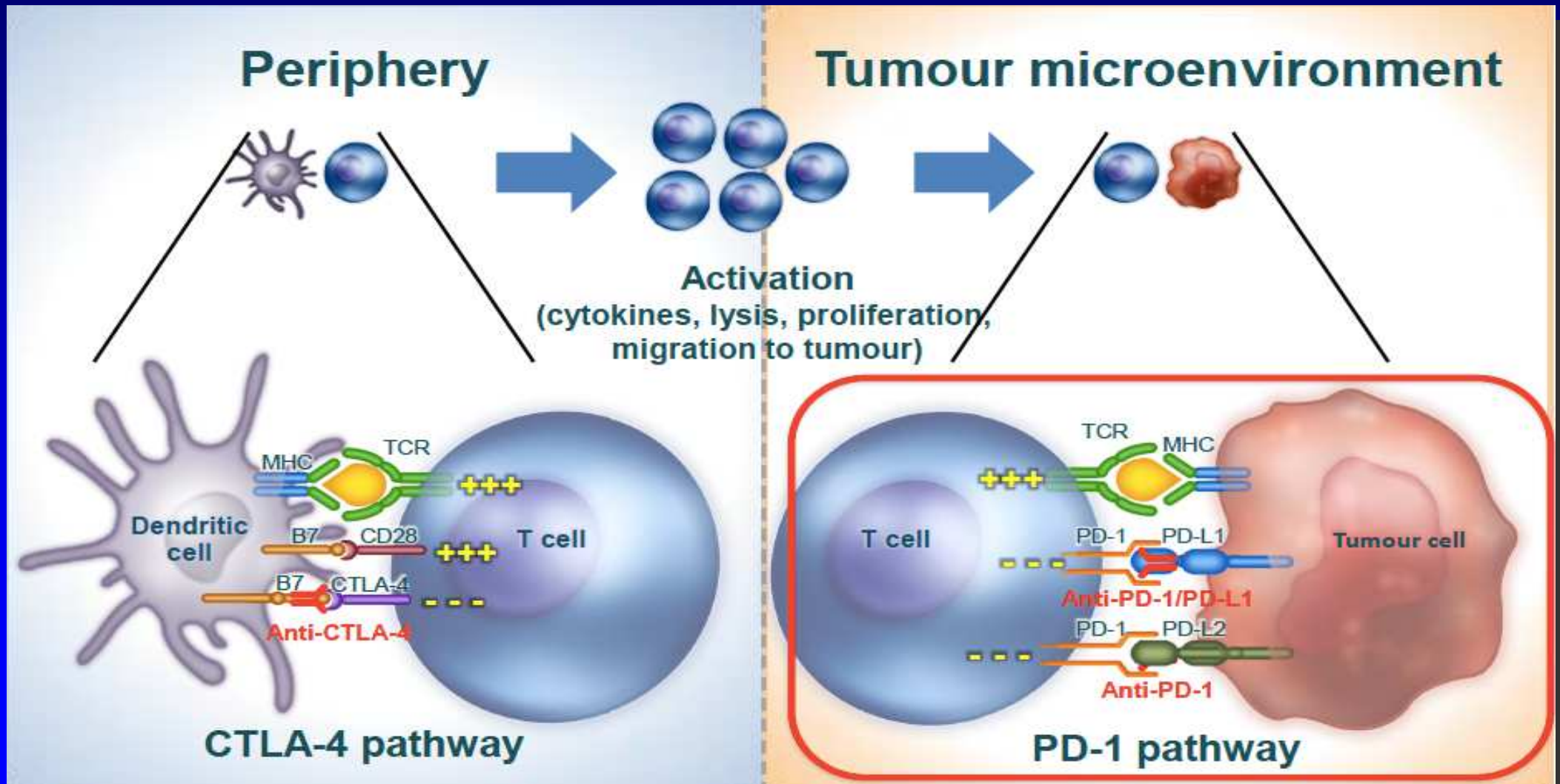
ROS1 positivo

EGFR mutati

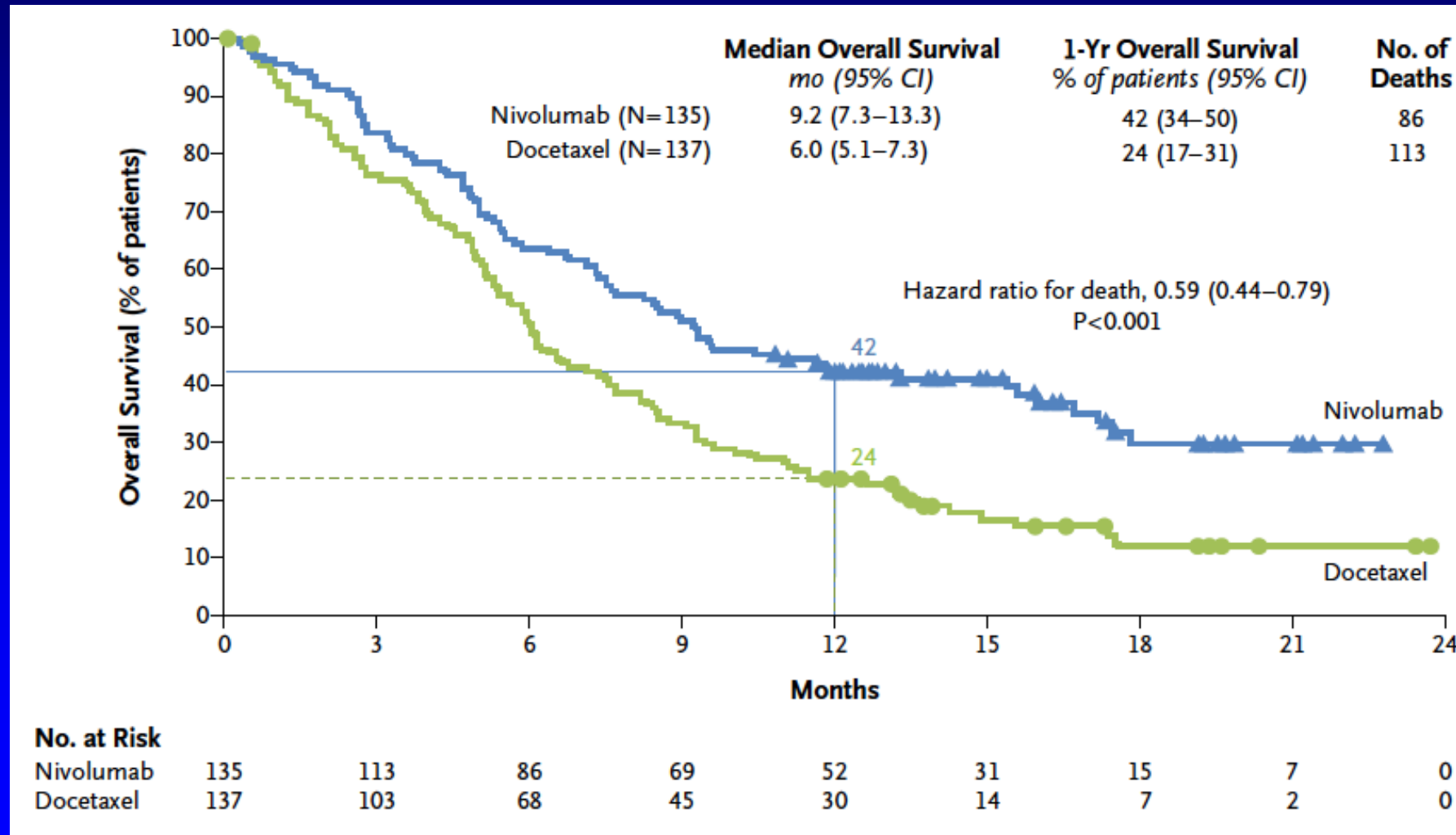
ALK positivi



Immune Checkpoints Pathways



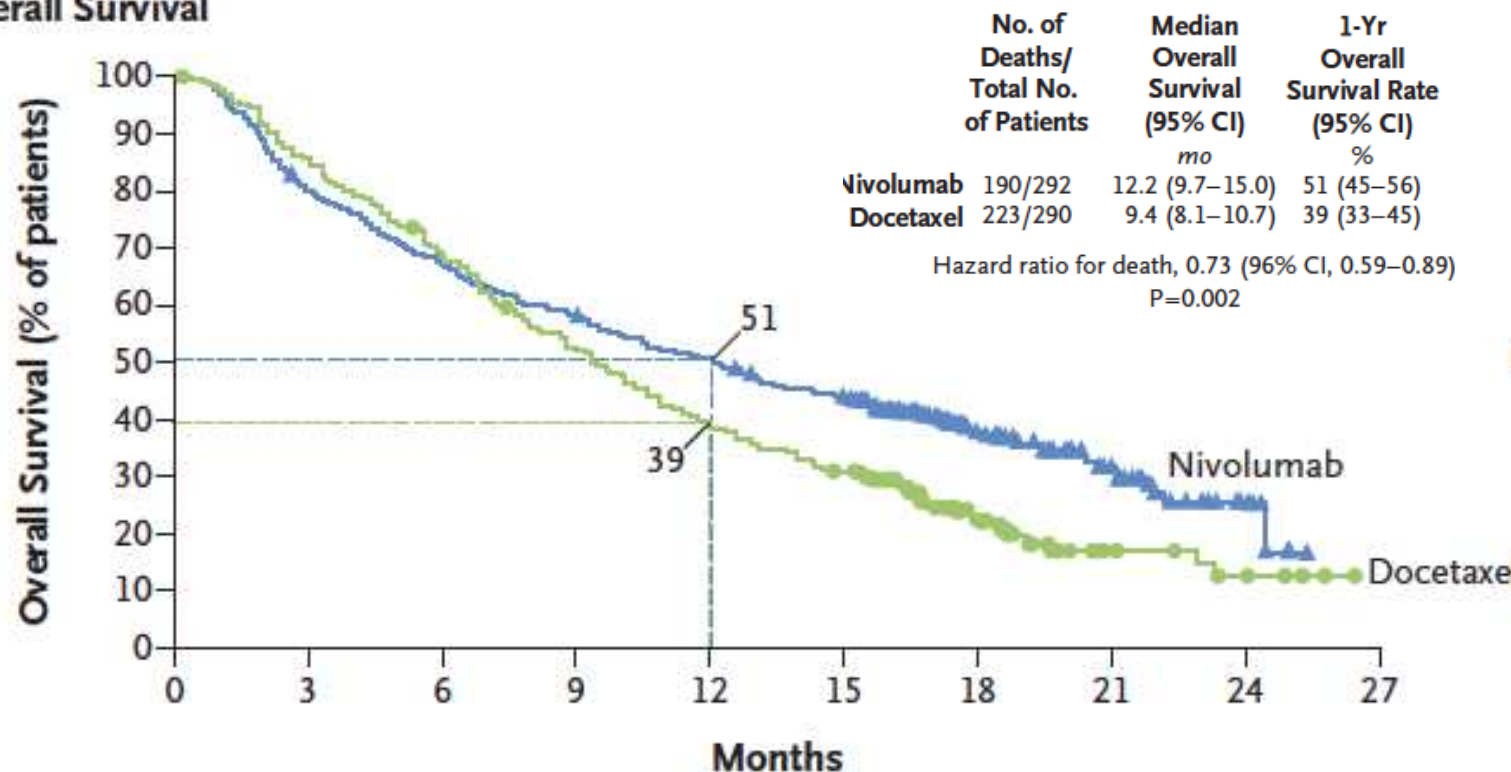
Nivolumab in Squamous-NSCLC



Brahmer et al, NEJM 2015

Nivolumab in Non-Squamous-NSCLC

A Overall Survival



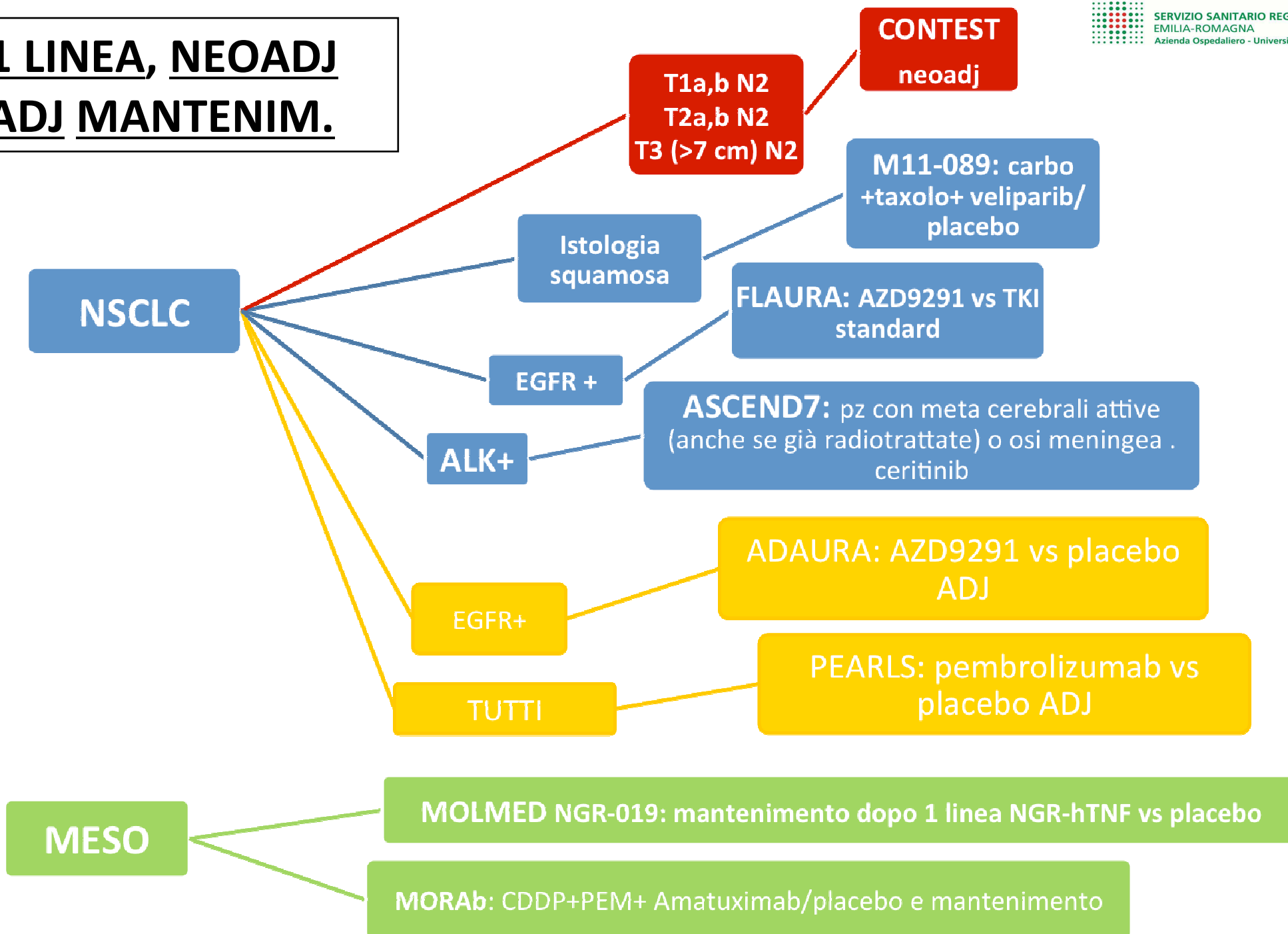
No. at Risk

Nivolumab	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

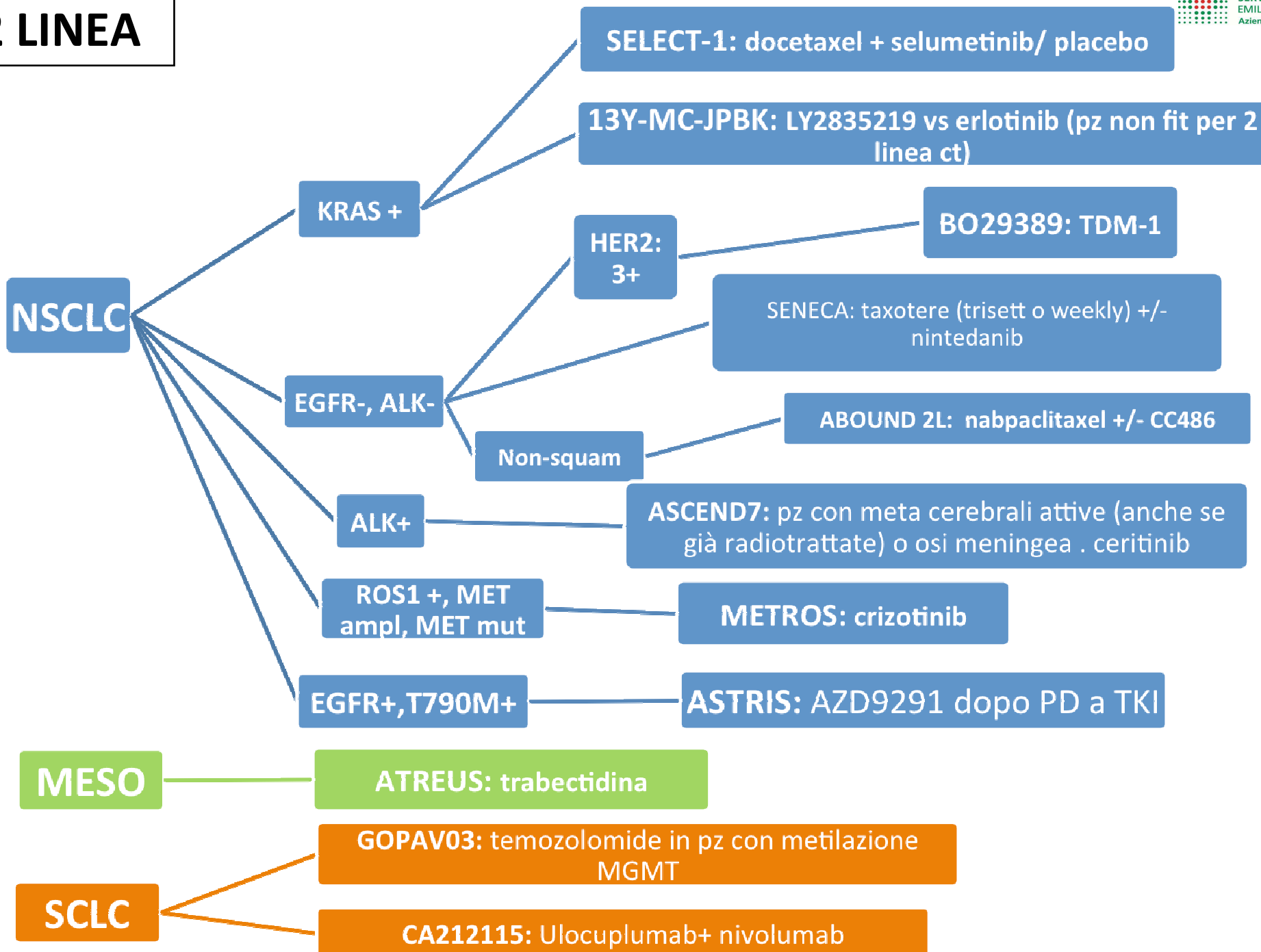
Farmaci Biologici nel NSCLC: conclusioni

- ▼ **Aumentano le opzioni e le linee terapeutiche** (in generale con migliore profilo di tollerabilità)
- ▼ **Più articolata segmentazione dei pazienti**
- ▼ **Identificazione di specifica popolazione con migliori prognosi e prospettive terapeutiche (EGFR mutati, ALK positivi, ROS1 positivi, etc)**
- ▼ **Ricadute nella fase diagnostica con problematiche relative al campione tumorale (quantità e qualità)**
- ▼ **Importante novità dell'immunoterapia**

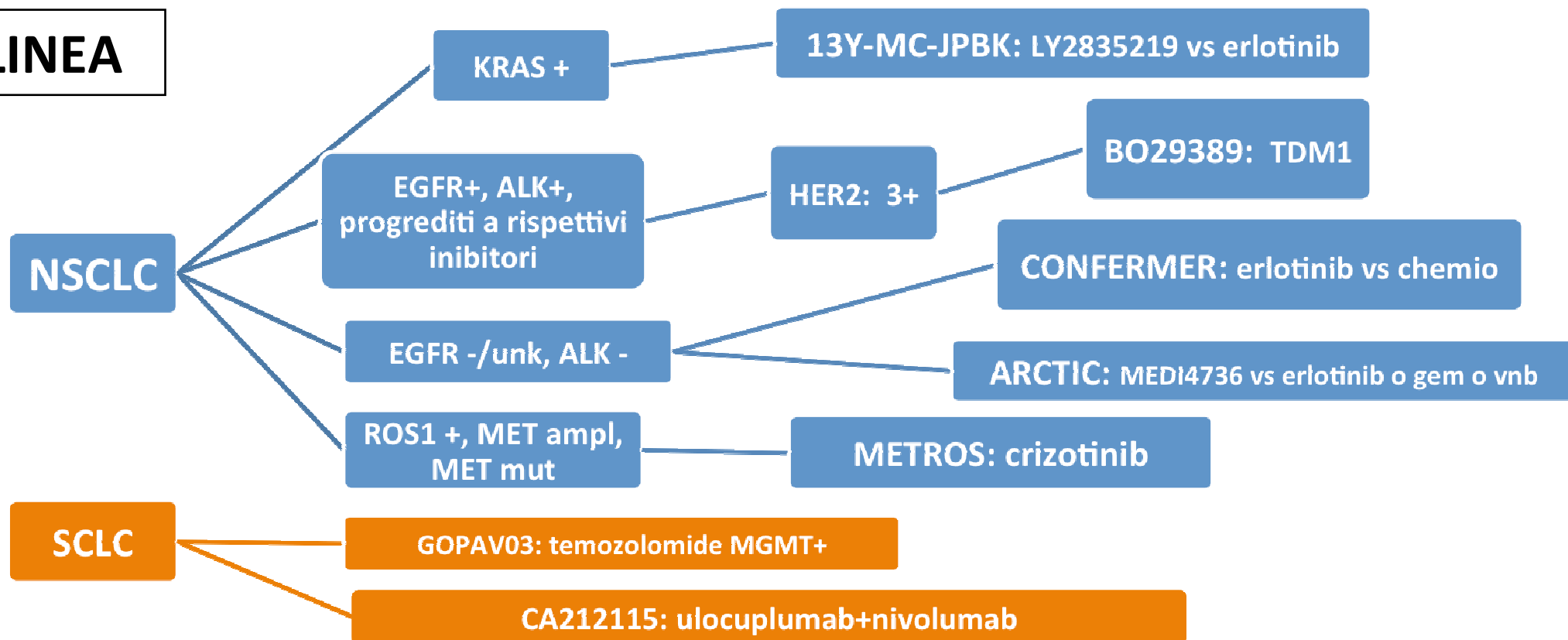
1 LINEA, NEOADJ
ADJ MANTENIM.



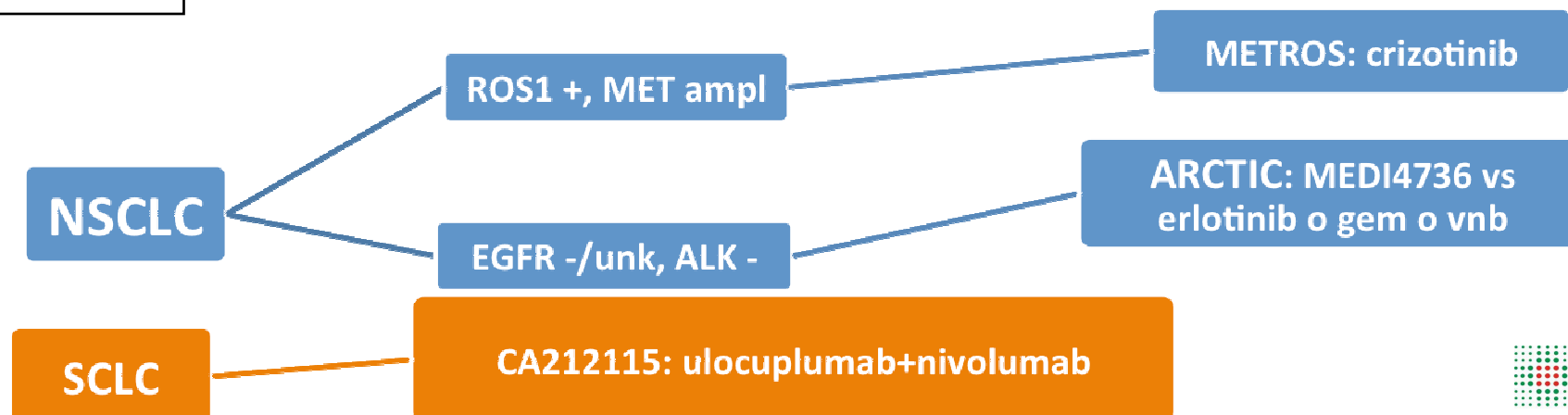
2 LINEA

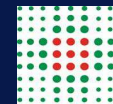


3 LINEA



4 LINEA





SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma

Grazie per l'attenzione

mtiseo@ao.pr.it