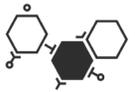


VII CONVEGNO NAZIONALE DELLA RETE ONCOLOGICA SIFaCT



Oltre il modello mutazionale e l'oncologia di precisione: la medicina personalizzata



ONCOFARMA

Milano 23-24 Giugno 2023



La personalizzazione delle terapie oncologiche nell'anziano

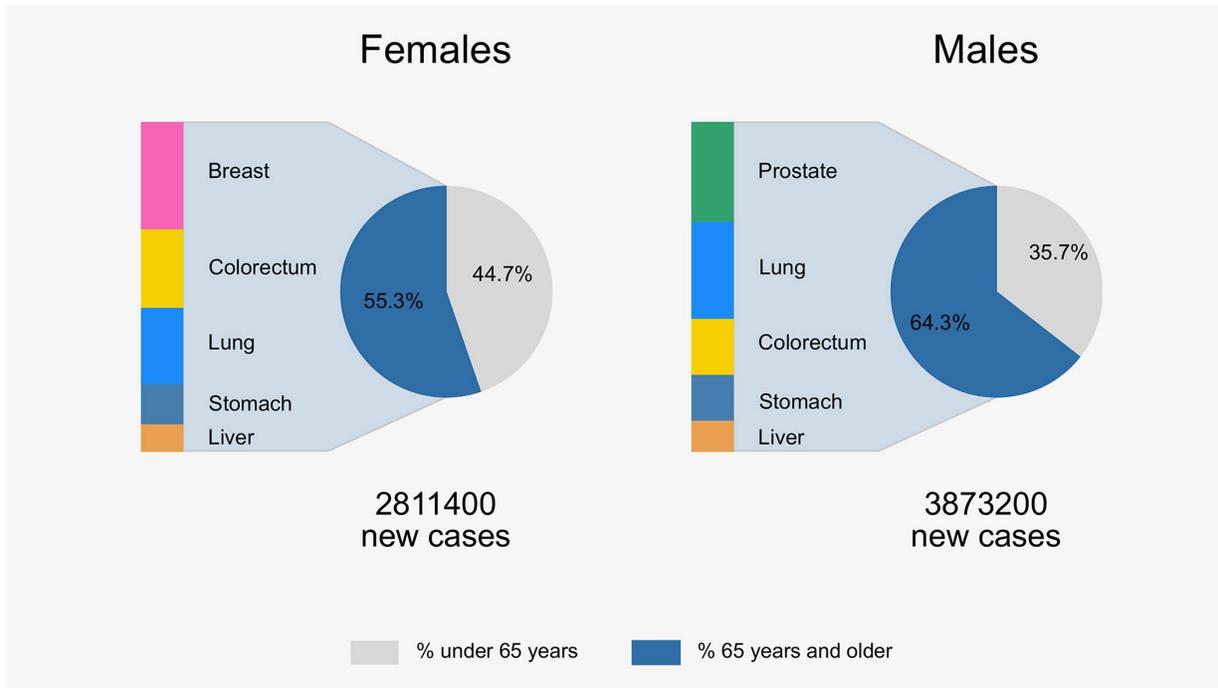
Matteo Curtarello

Silvia Cognolato

CANCRO: UNA MALATTIA CORRELATA ALL'INVECCHIAMENTO

Dati epidemiologici

Cinque tumori più frequenti registrati nel 2012, distinti per sesso e fascia d'età, **nel mondo**



Intl Journal of Cancer, Volume: 144, Issue: 1, Pages: 49-58, First published: 06 July 2018, DOI: (10.1002/ijc.31664)

Cinque tumori più frequenti come percentuale sul totale dei tumori incidenti stimati per il 2020, per sesso e fascia d'età, **in Italia**

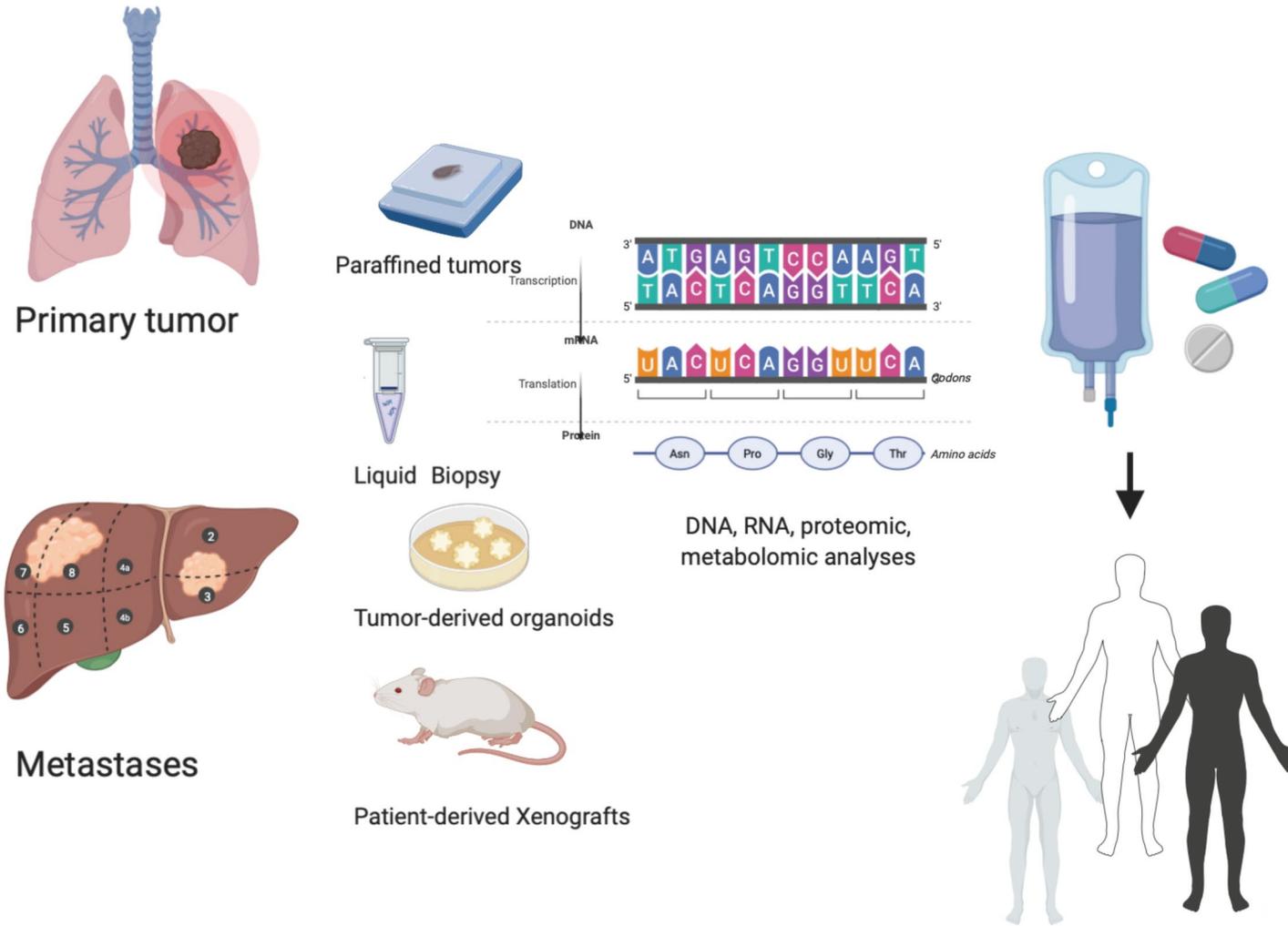
Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
Totale casi incidenti	100% n=15.829	100% n=76.201	100% n=102.724	100% n=29.918	100% n=66.446	100% n=85.493
1°	Testicolo 12%	Prostata 22%	Prostata 20%	Mammella 41%	Mammella 35%	Mammella 22%
2°	Melanomi 10%	Polmone 14%	Polmone 17%	Tiroide 15%	Colon-retto 11%	Colon-retto 16%
3°	LNH 8%	Colon-retto 12%	Colon-retto 14%	Melanomi 8%	Utero corpo 7%	Polmone 8%
4°	Tiroide 8%	Vescica* 9%	Vescica* 11%	Colon-retto 4%	Polmone 7%	Pancreas 6%
5°	Colon-retto 7%	Vie aerodig sup 5%	Stomaco 5%	Utero cervice 4%	Tiroide 5%	Stomaco 5%

I numeri del cancro in Italia 2020 (Fondazione AIOM)

- ✓ Accumulo fattori cancerogeni
- ✓ Diminuzione capacità di difesa e meccanismi di riparazione

CANCRO: UNA MALATTIA GENETICA

La medicina di precisione



Analisi molecolare del tumore primitivo o delle metastasi utilizzando varie matrici (tessuto incluso, biopsia liquida, modelli murini, organoidi)



Approccio integrato basato sulla profilazione genomica (DNA), trascrittomica (RNA), proteomica (proteine) e metabolomica



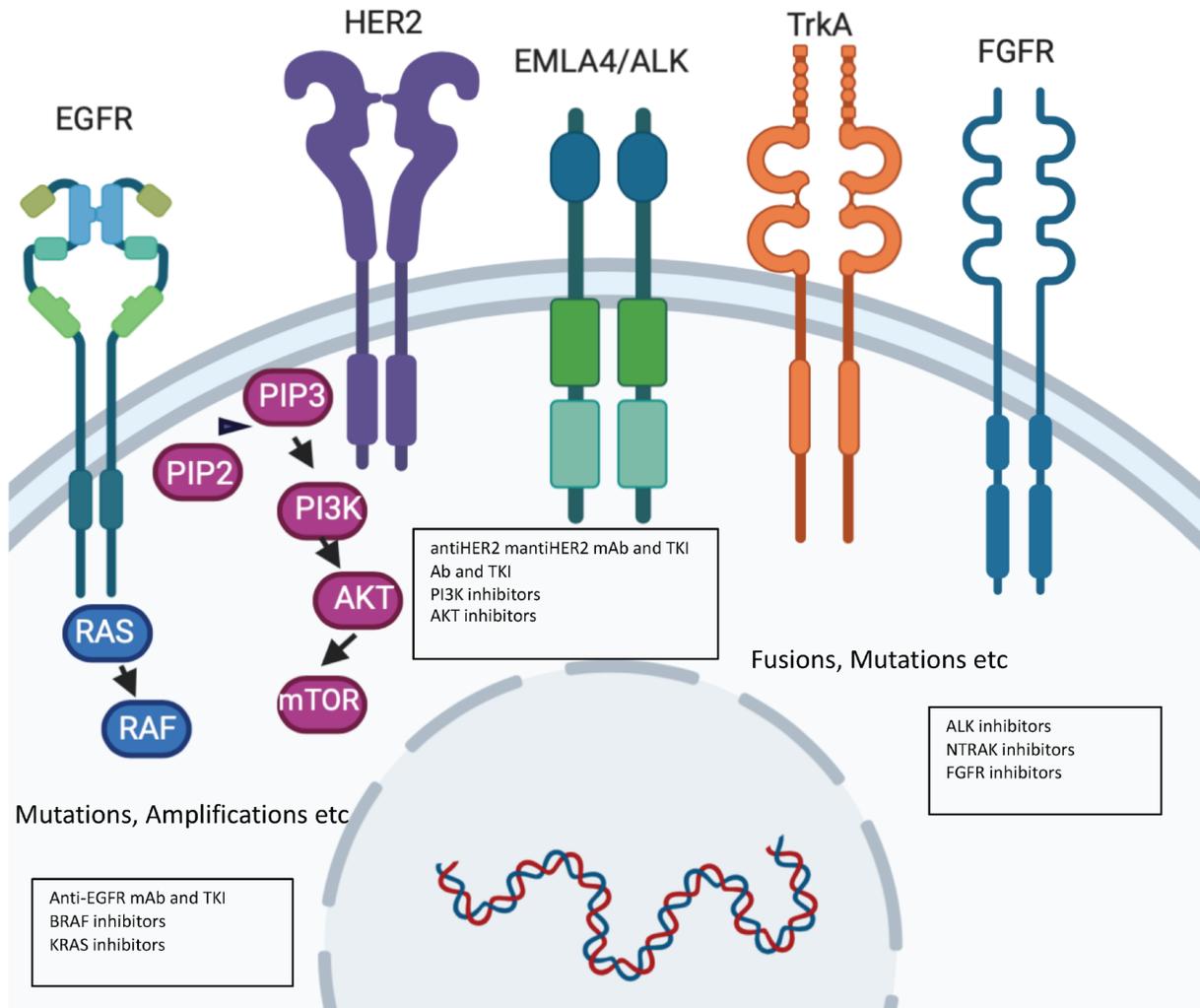
Identificazione di alterazioni critiche per la progressione della malattia e che siano "targettabili"



TRATTAMENTO PERSONALIZZATO

CANCRO: UNA MALATTIA GENETICA

“Target therapies” e meccanismi di azionabilità

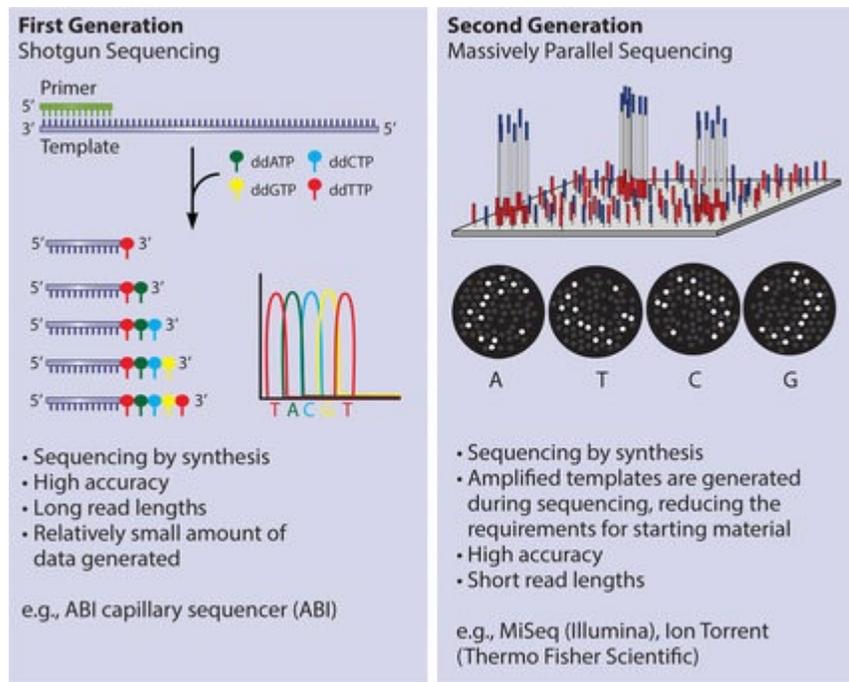


Gambardella V. et al., *Cancers* 2020

- Le “target therapies” (terapie a bersaglio molecolare) sfruttano specifiche caratteristiche del tumore per **rallentarne o inibirne** la crescita
- Da un lato si possono bersagliare quelle proteine che a causa di alterazioni genetiche sono disregolate nel tumore rispetto al tessuto normale (famiglia EGFR, RAS, RAF, famiglia TrkA, famiglia FGFR, prodotti di traslocazione, etc...).
- Dall’altro lato si può contrastare indirettamente la crescita tumorale bloccando la formazione di nuovi vasi (mAb anti-VEGF) oppure stimolando la risposta immunitaria (immunoterapia).
- Esistono comunque alcune alterazioni genetiche presenti all’origine o acquisite in corso di terapia che si associano a resistenza a terapie a bersaglio molecolare.

PROFILAZIONE MOLECOLARE

Dal sequenziamento *Sanger* al *Next Generation Sequencing* (NGS)

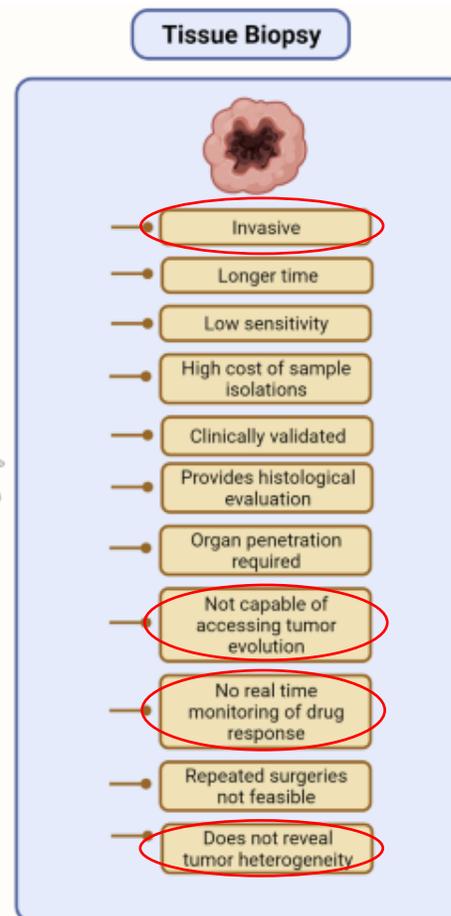
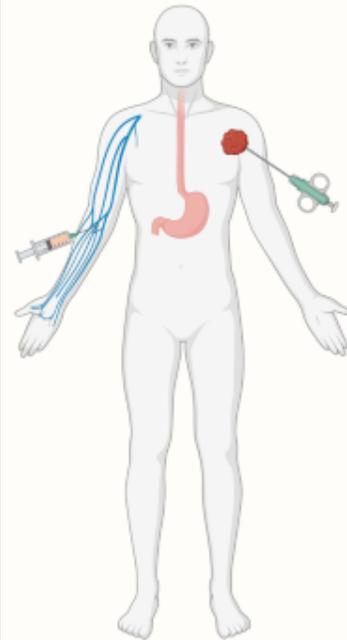
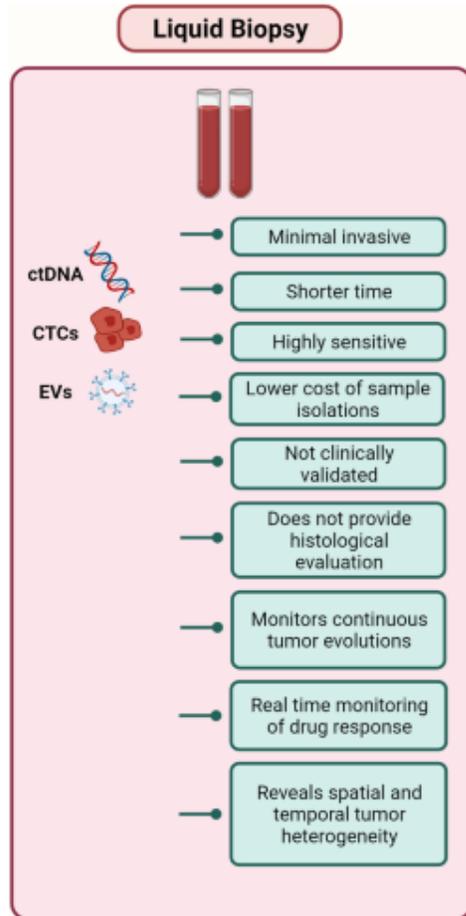


- Il metodo di sequenziamento Sanger è stato sviluppato nel 1997 ed è stato il *gold standard* del sequenziamento fino alla fine degli anni 2000
- Questo metodo tuttavia permette l'analisi a livello di singolo gene ed è contraddistinto da una bassa sensibilità
- I sequenziamenti di nuova generazione (NGS), sviluppati nell'ultimo decennio, consentono il sequenziamento simultaneo di milioni di frammenti di DNA (molteplici geni)
- Si contraddistinguono per elevata performance offrendo la possibilità di analizzare simultaneamente più campioni e garantendo un'elevata sensibilità analitica
- I pannelli dedicati all'oncologia includono i principali oncogeni ed oncosoppressori coinvolti nella patogenesi e progressione tumorale, con particolare riguardo alle alterazioni genetiche "driver" o che comunque rivestono un ruolo prognostico e/o predittivo di risposta a terapia a bersaglio molecolare
- La scelta del pannello è strettamente correlata al quesito clinico a cui si vuole rispondere
- Esistono diverse tipologie di pannelli NGS che includono numeri variabili di geni analizzabili, fra cui i più utilizzati sono quelli che includono almeno i 16 geni previsti dai LEA



BIOPSIA LIQUIDA vs BIOPSIA TESSUTALE

Il grande potenziale del DNA libero circolante (cell-free DNA, cfDNA)



AVENIO ctDNA Expanded Kit

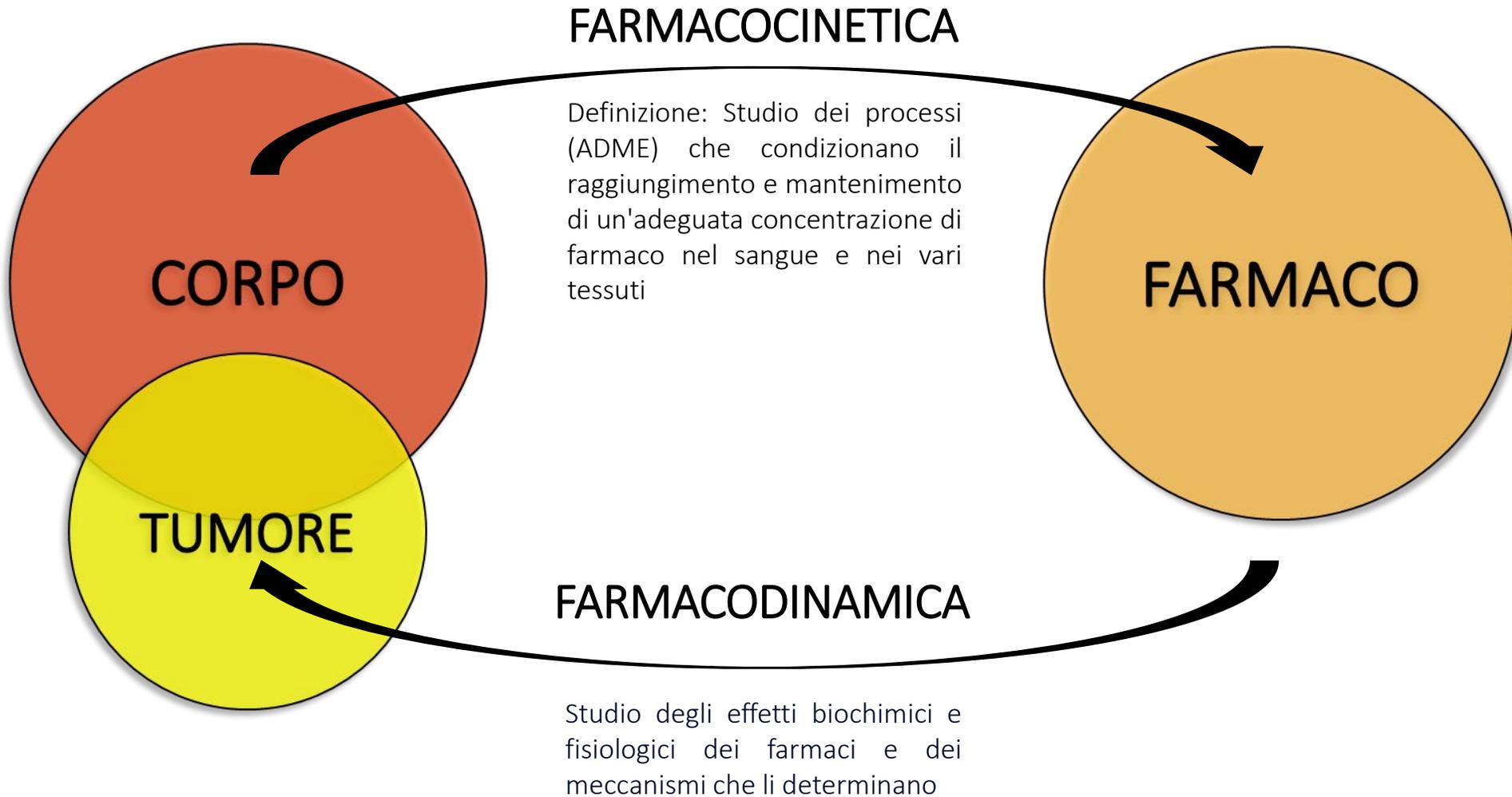
Gene	Seq Target	SNV	Indel*	Fusion**	CNV**
ABL1	Selected Regions	*			
AKT1	Selected Regions	*			
AKT2	Selected Regions	*			
ALK	Selected Regions	*	*	*	
APC	Selected Regions	*	*		
AR	All Coding Regions	*			
ARAF	Selected Regions	*			
BRAF	Selected Regions	*	*		
BRCA1	All Coding Regions	*			
BRCA2	All Coding Regions	*			
CCND1	All Coding Regions	*			
CCND2	All Coding Regions	*			
CCND3	All Coding Regions	*			
CD274	All Coding Regions	*			
CDK4	All Coding Regions	*			
CDK6	Selected Regions	*			
CDKN2A	All Coding Regions	*			
CSF1R	Selected Regions	*			
CTNNB1	Selected Regions	*	*		
DDR2	Selected Regions	*			
DPYD	Selected Regions	*			
EGFR	All Coding Regions	*	*	*	*
ERBB2	All Coding Regions	*	*	*	*
ESR1	All Coding Regions	*			
EZH2	Selected Regions	*			
FBXW7	All Coding Regions	*			
FGFR1	Selected Regions	*			
FGFR2	Selected Regions	*		*	
FGFR3	Selected Regions	*		*	
FLT1	Selected Regions	*			
FLT3	Selected Regions	*			
FLT4	Selected Regions	*			
GATA3	Selected Regions	*			
GNA11	Selected Regions	*			
GNAQ	Selected Regions	*			
GNAS	Selected Regions	*			
IDH1	Selected Regions	*			
IDH2	Selected Regions	*			
JAK2	Selected Regions	*			

Gene	Seq Target	SNV	Indel*	Fusion**	CNV**
JAK3	Selected Regions	*			
KDR	Selected Regions	*			
KEAP1	All Coding Regions	*			
KIT	Selected Regions	*	*		
KRAS	All Coding Regions	*			
MAP2K1	Selected Regions	*			
MAP2K2	Selected Regions	*			
MET	All Coding Regions	*	*	*	*
MLH1	All Coding Regions	*			
MSH2	All Coding Regions	*			
MSH6	All Coding Regions	*			
MTOR	Selected Regions	*			
NF2	All Coding Regions	*			
NFE2L2	Selected Regions	*			
NRAS	Selected Regions	*			
NRK1	Selected Regions	*		*	
PDCD1LG2	All Coding Regions	*			
PDGFRA	Selected Regions	*			
PDGFRB	Selected Regions	*			
PIK3CA	Selected Regions	*	*		
PIK3R1	Selected Regions	*			
PMS2	All Coding Regions	*			
PTCH1	Selected Regions	*			
PTEN	All Coding Regions	*	*		
RAF1	Selected Regions	*			
RB1	All Coding Regions	*			
RET	Selected Regions	*		*	
RNF42	Selected Regions	*			
RGS1	Selected Regions	*		*	
SMAD4	All Coding Regions	*			
SMO	All Coding Regions	*			
STK11	All Coding Regions	*			
TP53	All Coding Regions	*			
TERT Promoter	Selected Regions	*			
TSC1	Selected Regions	*	*		
TSC2	Selected Regions	*			
UGT1A1**	Selected Regions	*			
VHL	All Coding Regions	*			

Lone SN. et al., BMC, 2022

RISPOSTA ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE

Efficacia vs Tossicità



THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Diversi fattori impattano sulla efficacia delle terapie farmacologiche

- Per *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) s'intende la misura della concentrazione di specifici farmaci e dei loro metaboliti nel circolo ematico al fine di mantenerla relativamente costante.
- L'indice terapeutico della maggior parte dei farmaci chemioterapici è ancora oggi un elemento critico correlato alla sicurezza del trattamento.
- I recenti progressi delle metodologie analitiche e il sequenziamento del genoma hanno permesso la scoperta di varianti alleliche di geni coinvolti nella biodisponibilità dei farmaci, inclusi i farmaci a bersaglio molecolare.
- Queste varianti sono a carico di geni coinvolti nell'assorbimento, nella distribuzione, nel metabolismo e nell'escrezione dei farmaci (farmacogenetica) ed influenzano la loro farmacocinetica.
- Soggetti diversi rispondono in modo diverso allo stesso farmaco. Tali differenze sono legate a molteplici fattori, genetici e non, che intervengono nella risposta alla terapia farmacologica
- L'identificazione dell'effetto di specifiche varianti alleliche sulla concentrazione plasmatica del farmaco potrebbe guidare il clinico nella scelta del dosaggio terapeutico ottimale riducendo il rischio di tossicità grave e migliorando la risposta terapeutica.

FARMACOGENETICA

Una delle tante variabili che influenzano il TDM

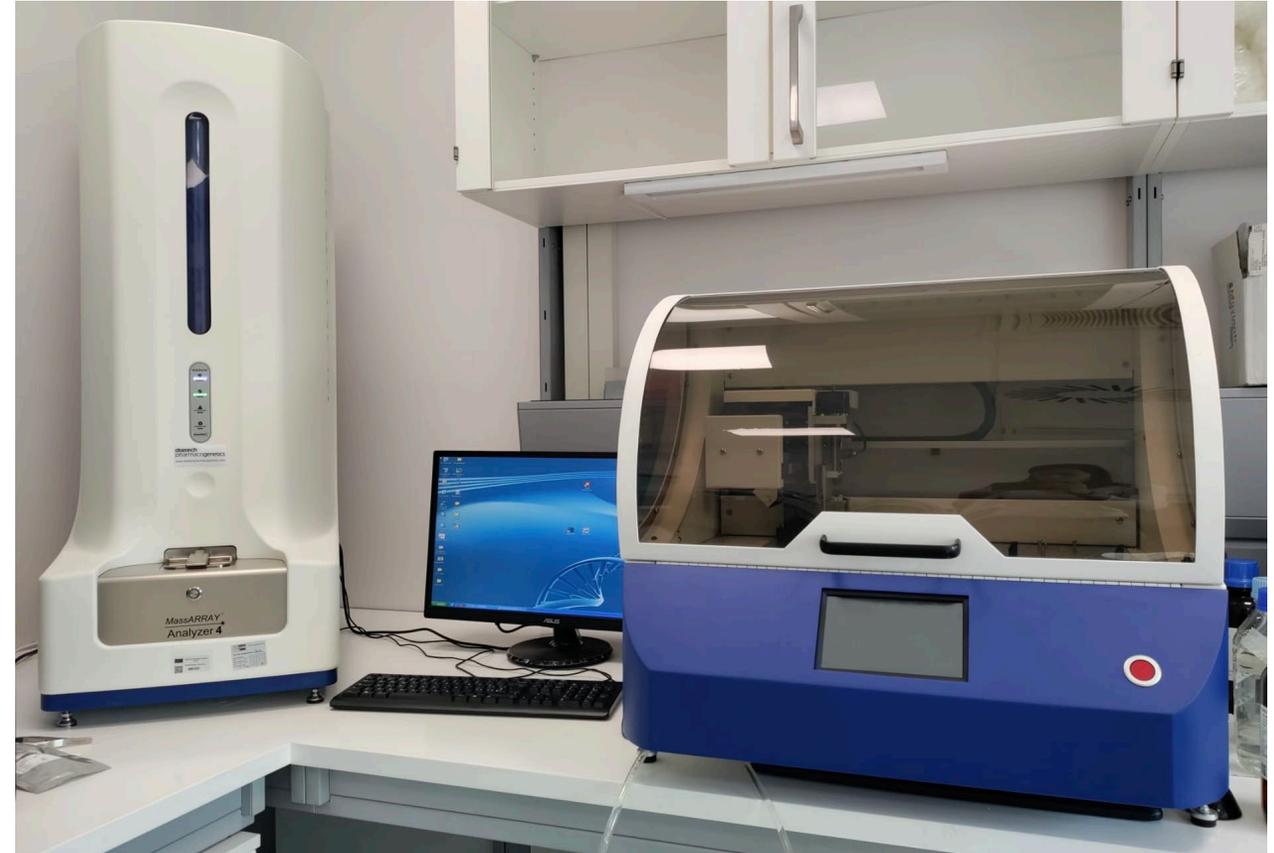
PANNELLO MULTIGENICO: *ADMET*

TECNICHE:

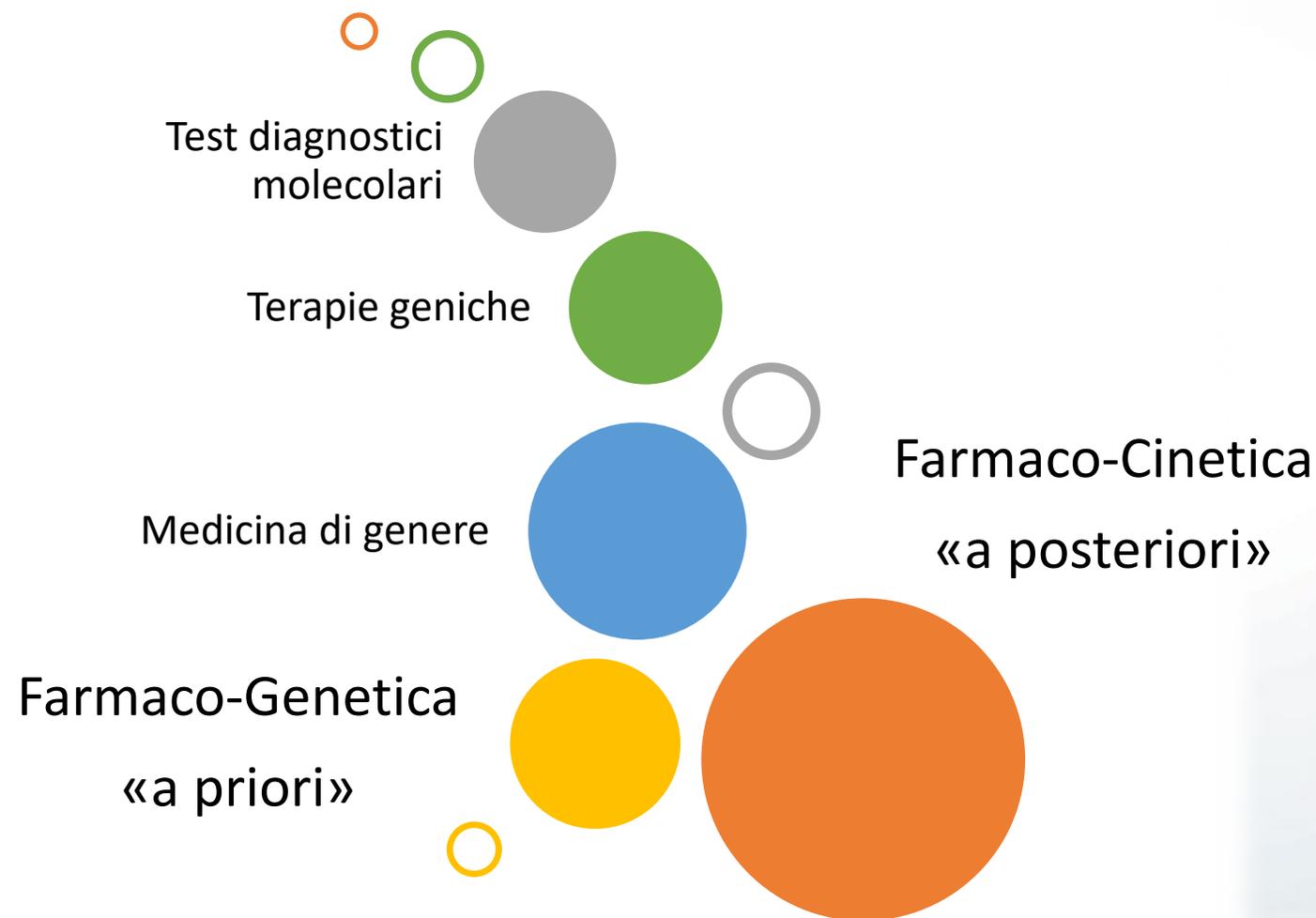
- Amplificazione tramite multiplex-PCR
- trattamento SAP
- Primer extension (reazione iPLEX)
- Spettrometria di massa MALDI – TOF

GENI INDAGATI:

ABCB1, ABCC1, ABCC2, ABCG2, ALDH1A1, ATIC, C8orf34, CBR3, CDA, CYBA, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, DPYD, DYNC2H1, EGFR, ERBB2, ERCC1, ERCC2, F2, F5, FCGR3A, G6PD, GSTM1, GSTP1, HAS3, IL6, LOC100507053, MGMT, MTHFR, MTRR, NCF4, NQO1, PTGS2, RAC2, RAD51, RECQL, RRM1, SEMA3C, SLC10A1, SLCO1B1, SOD2, SULT1A1, TNF, TP53, TPMT, TYMS, UGT1A1, UGT1A7, UGT1A9, UMPS, XPC, XRC1, XRCC3



DIVERSI METODI PER FARE MEDICINA DI PRECISIONE...



THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Definizione e basi applicative

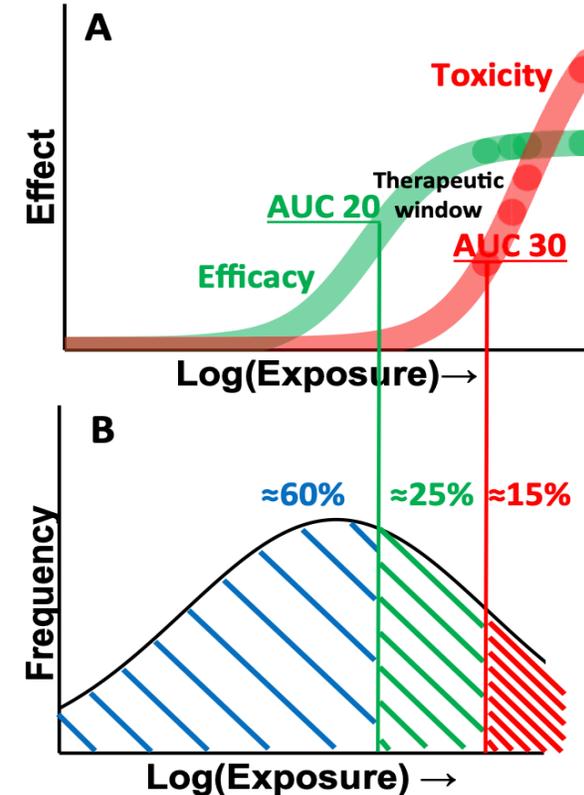
- Pratica clinica
- Determinazione delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci in una idonea matrice biologica a determinati intervalli di tempo
- Mantenere una concentrazione costante nel sangue del farmaco nei pazienti in modo da ottimizzare i regimi posologici individuali

1

MISURAZIONE DI UN PARAMETRO

2

INTERPRETAZIONE DEL RISULTATO

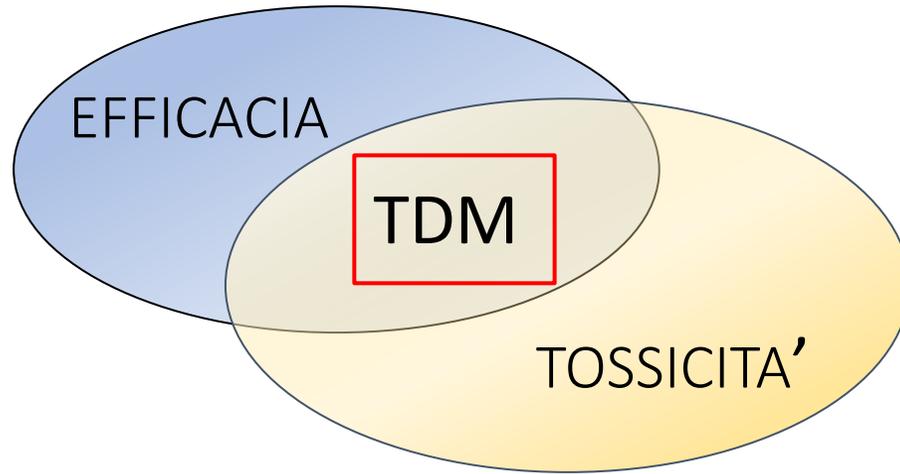


Beumer, J.H. et al., (2019), Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy. Clin. Pharmacol. Ther., 105: 598-613.

THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Perchè e quando utilizzarlo

WHY



WHEN

1. FF con range terapeutico ristretto
2. Insuccesso della terapia associato a conseguenze significative (rigetto d'organo)
3. Risposta terapeutica difficilmente verificabile
4. FF con variabilità genetica e/o cinetica tra individui
5. Trattamento di pazienti anziani



- Alterazioni fisiopatologiche
- Aumento comorbidità
- Cronicizzazione della terapia
- Scorrette abitudini igienico-sanitarie-alimentari

THERAPEUTIC DRUG MONITORING

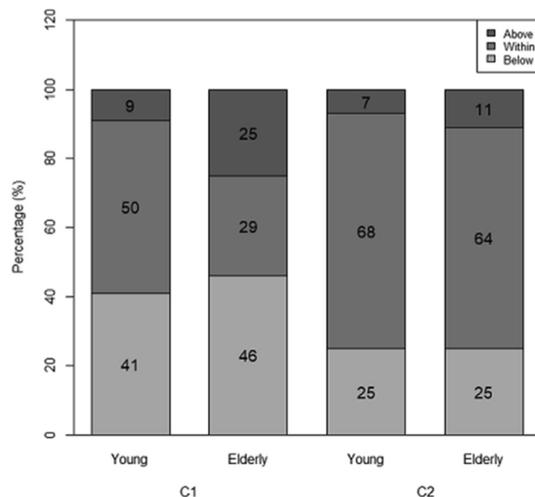
Tante variabili poco standardizzabili

ETA' CRONOLOGICA

- Fattori non-modificabili
 - Secrezione gastrica, alterazioni nella composizione del corpo, riduzione attività epatica
- Fattori modificabili
 - Politerapia e farmaci concomitanti

ETA' FUNZIONALE

- Valutazione geriatrica
- Status funzionale e cognitivo
- Comorbidità e politerapia
- Status socio-economico
- Fatigue e stato nutritivo

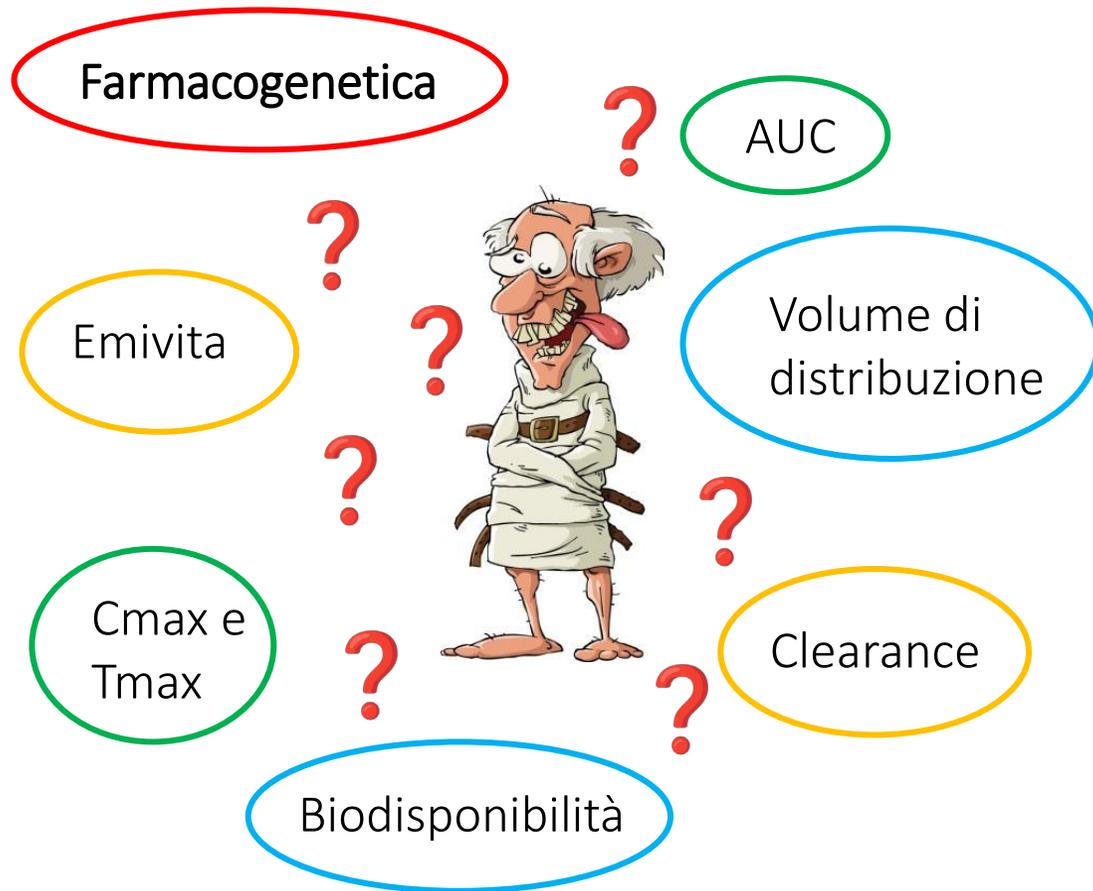


Macaire P et al., Therapeutic drug monitoring as a tool to optimize 5-FU-based chemotherapy in gastrointestinal cancer patients older than 75 years. Eur J Cancer. 2019 Apr;111:116-125.

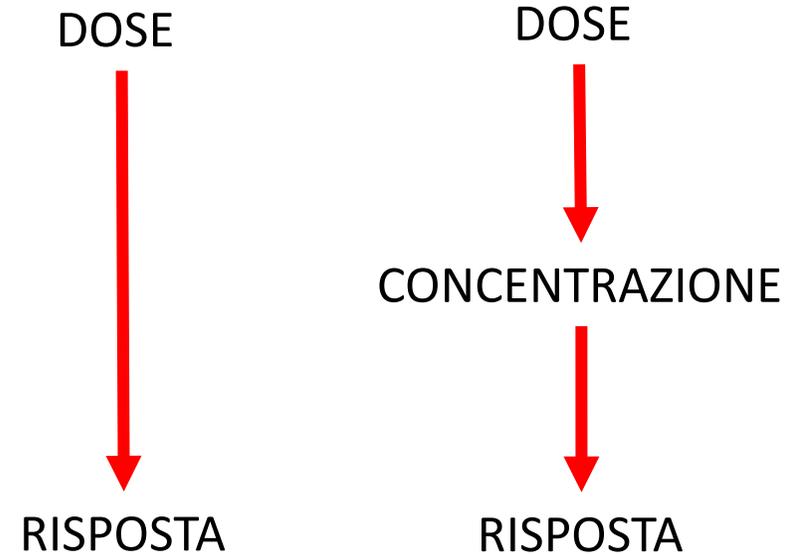
THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Variabili farmacocinetiche e C_{trough}

Farmacocinetica



Determinazione del regime posologico?

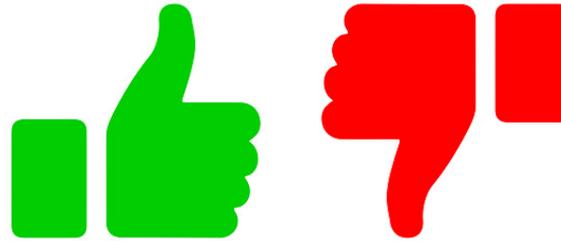


C_{trough}

la concentrazione del farmaco immediatamente prima della somministrazione della dose successiva

THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Vantaggi Vs Svantaggi



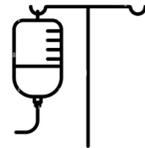
- Controllo puntuale della terapia
- Controllo delle tossicità e ADR
- Eliminazione di variabili a monte del passaggio nel sangue
- Possibile interpretazione di un fallimento terapeutico
- Utilizzo di dosi superiori/inferiori rispetto allo standard terapeutico

- Costi
- Attesa del tempo necessario al raggiungimento della concentrazione utile
- Variabili imprevedibili
- Evidenze di correlazione concentrazione ed efficacia/tossicità

TDM in oncologia



Indipendenza nell'assunzione, valutazione della compliance, autogestione di eventi avversi, partenza con la massima dose (RCP)



Eventi avversi immediati anche gravi, ristretto indice terapeutico, dose-escalation empirica

Progetto pilota PROTHEGO

Profilazione farmacogenetica e “therapeutic drug monitoring” come nuovi approcci per la riduzione degli eventi avversi e il miglioramento dell'aderenza/compliance al fine di ottimizzare gli outcomes nel trattamento del tumore alla mammella in stadio localmente avanzato o metastatico.

TDM in oncologia

Disegno del progetto PROTHEGO

- I farmaci presi in esame sono abemaciclib e ribociclib utilizzati in combinazione con anastrozolo o letrozolo;
 - Saranno coinvolte donne in post-menopausa HR+/HER2- candidabili al trattamento;
- PG iniziale prima del trattamento;
- PK a 4+1 timepoints: T1, T15, (T21), T29 e T43;
 - L'analisi quantitativa del farmaco progenitore e dei metaboliti verrà eseguita utilizzando una tecnica cromatografica liquida accoppiata con un rivelatore a spettrometria di massa;
- Ricognizione e riconciliazione farmacologica, trattamenti concomitanti forniranno ulteriori informazioni sui risultati farmacocinetici ottenuti.



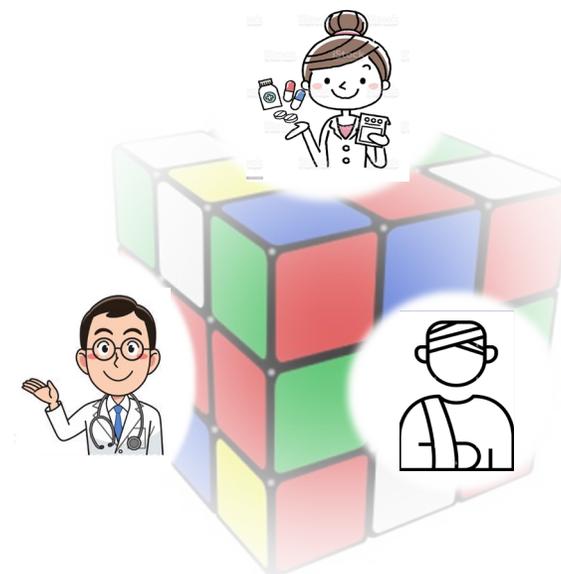
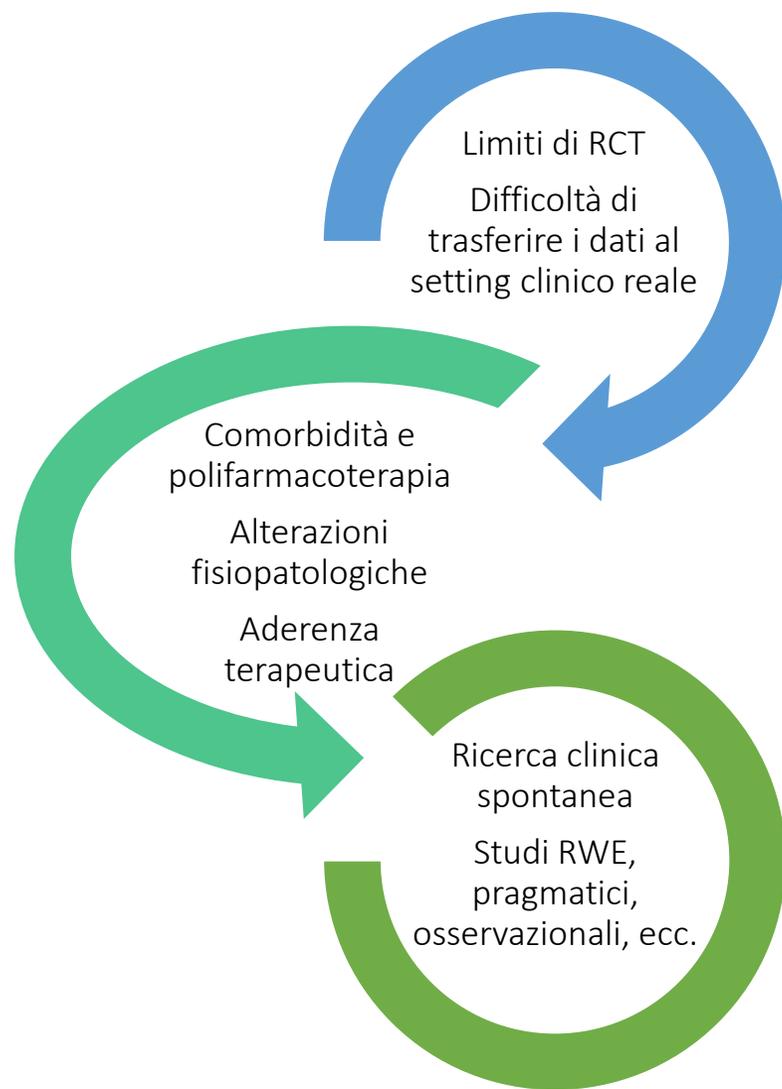
Farmacista ricercatore nella ricerca traslazionale



- «from bench to bedside»;
- Passaggio dal gruppo di pazienti al singolo individuo con le proprie peculiarità;
- Applicazione di un modello di cura per mimare il più possibile le caratteristiche dello studio sperimentale;
- Interdisciplinarietà: misurazione del dato, interpretazioni ed azioni correttive.

Farmacista ricercatore nella ricerca traslazionale

1. Conoscenza clinica
2. Conoscenza farmacologica e laboratoristica
3. Conoscenza della fisiopatologia dell'anziano



RINGRAZIAMENTI



Laboratorio RTA – Farmacogenetica UOC Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica

Dott. Curtarello Matteo
Dott.ssa Boldrin Elisa
Dott.ssa Piano Maria Assunta
Dott.ssa Mazzucato Silvia
Dott.ssa Volpato Alice
Dott.ssa Fanelli Dalila
Sordi Riccardo

Dipartimento di Oncologia Traslazionale e dei Servizi UOC Farmacia



M. Coppola – F. Pipitone - A. Bernardi - E. Berti - F. Cazzador - S. Cognolato - F. Di Sarra - G. Franzoso - C. Mioni - N. Rigamonti - A. Russi - E. Busso - N. Giroto - M. Merotto - C. Michelon - F. Terlizzi - G. Volpato - D. Carpanese - G. Zanchetta - M. Zampieri - G. Zorzetto - F. Torni - E. De Lazzari - E. Maccari - C. Saran - V. Sotoodehnikorani - C. Amoruso - G. Badaile - E. Buson - K. Canova - A. Marchese - I. Mastrangelo - J. Sebellin - V. F. Oddo - L. Sorino - M. Amato - F. Bellotti - B. Vangelista - P. Milesi - A. Parlantzas - M. Ravarotto - S. Rossetti - L. R. Scapin - A. Moresco - A. Barzon - G. Stoppato