

LA RICERCA SUI TUMORI GINECOLOGICI, OGGI E DOMANI

XXXI Riunione nazionale MITO

Multicenter Italian Trials in Ovarian cancer and gynecologic malignancies

Udine, 21-22 giugno 2018

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



**80 PAGINE
13 INTERVISTE
10 ARTICOLI**



A Udine la XXXI Riunione Nazionale del gruppo di ricerca MITO sui tumori ginecologici

Il 21 e 22 giugno si è tenuta a Udine la XXXI Riunione Nazionale del gruppo cooperativo italiano MITO (Multicenter Italian Trials in Ovarian cancer and gynecologic malignancies), dedicata ai tumori della sfera genitale femminile e alle problematiche ginecologiche che interessano ogni donna affetta da tumore. Questo gruppo di neoplasie include patologie che spesso, quando sono avanzate o recidivate, rappresentano ancora oggi una difficile sfida per l'oncologo medico.

Attualmente sono stati effettuati notevoli passi avanti nella conoscenza degli aspetti biologici e nell'identificazione di nuovi trattamenti per quanto riguarda il carcinoma dell'ovaio e dell'endometrio. Tuttavia, la chemioterapia ha ancora un ruolo fondamentale in tutte le malattie neoplastiche ginecologiche e all'incontro di Udine è stato fatto punto sugli standard attuali e sui potenziali sviluppi della sua combinazione con i nuovi farmaci biologici e mirati, e con l'immunoterapia.

Nella maggior parte dei casi, il trattamento delle neoplasie ginecologiche richiede l'impegno di più specialisti: dal patologo al ginecologo, dal radioterapista all'oncologo medico. Un team dedicato alla patologia rappresenta la migliore risposta di qualità per il trattamento di questi tumori. La riunione ha avuto come focus proprio questa importante collaborazione: l'integrazione multidisciplinare tra specialisti nella pratica quotidiana, finalizzata a migliorare l'aspettativa e la qualità di vita delle pazienti, tenendo comunque sempre nella debita considerazione l'uso razionale delle opzioni terapeutiche disponibili ai fini della sostenibilità dei trattamenti più innovativi per il Sistema sanitario nazionale.



Dott. Sandro Pignata

Il gruppo MITO, attività e progetti futuri sulla neoplasia ovarica

 **GUARDA IL VIDEO**

Il gruppo MITO

La ricerca clinica in oncologia vive oggi un periodo di entusiasmo grazie alla disponibilità di numerosi nuovi farmaci a bersaglio molecolare, alcuni dei quali sono anche entrati in commercio nell'ambito delle neoplasie più diffuse come i tumori del polmone, del colon e della mammella. L'estensione delle indicazioni cliniche anche alle patologie meno frequenti, come quelle della sfera ginecologica, richiede l'esecuzione di studi clinici, che per la particolare metodologia necessaria, vanno effettuati in coorti di pazienti molto numerose. Non di rado uno studio clinico prevede l'arruolamento di diverse centinaia di pazienti. Al fine di recuperare la casistica necessaria, le grosse multinazionali si rivolgono ai gruppi cooperativi di ricerca, in particolare nell'ambito delle neoplasie ginecologiche, nordamericani e del nord Europa.



Dott.ssa Claudia Andreetta

**Tumori ginecologici, attività del gruppo MITO
nelle regioni del Nord Est**



Dott. Sandro Pignata

La ricerca italiana sul tumore ovarico: lo studio MITO-31

GUARDA IL VIDEO

È in questo contesto che ha iniziato a operare 20 anni fa il gruppo MITO, costituito a Napoli nel 1998. Il network, a cui aderiscono numerosi centri distribuiti su tutto il territorio nazionale, ha lo scopo di riunire i cultori della ginecologia oncologica al fine di promuoverne il progresso nel campo clinico, sperimentale, e socio-assistenziale, di favorire i rapporti tra gli specialisti di ginecologia oncologica, i medici di medicina generale e gli specialisti di altre discipline, di stabilire relazioni scientifiche con analoghe associazioni italiane ed estere e di partecipare ad organismi istituzionali nazionali, regionali e locali. Un altro obiettivo di MITO è quello di promuovere la ricerca sperimentale e clinica, la qualità delle cure oncologiche mediante la stesura di linee guida per la terapia chirurgica e medica antitumorale, e l'interdisciplinarietà.

GUARDA IL VIDEO

Il gruppo è nato sulla base di una volontà di collaborazione tra sei centri campani interessati alla ginecologia oncologica. Negli anni sono stati condotti diversi studi clinici randomizzati, i cui risultati sono stati pubblicati su prestigiose riviste internazionali e presentati a convegni internazionali sul tema. Inoltre, il gruppo ha visto col tempo un aumento notevole dei centri aderenti, passando da un livello di competenza regionale a un pieno coinvolgimento di centri di ricerca di tutte le Regioni italiane.

Attualmente sono coinvolti nelle attività del gruppo MITO 75 centri nazionali, rappresentati da Unità Operative di Oncologia medica e Ginecologia di istituti di ricerca, università e ospedali presenti in tutto il territorio nazionale. Inoltre, dal 2005, il gruppo MITO è stato invitato a partecipare alle attività del Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg), federazione dei principali 15 gruppi di ricerca mondiali nel campo della ginecologia oncologica, con la possibilità di accedere ai principali protocolli di ricerca in corso nel mondo.

Il valore del test del BRCA nel carcinoma ovarico

Tratto dalla tavola rotonda moderata da Sandro Pignata (Istituto Nazionale Tumori IRCCS-Fondazione G. Pascale di Napoli) e Claudia Andreetta (Dipartimento di Oncologia, Azienda Universitaria Sanitaria Integrata di Udine)

La seconda giornata della XXXI Riunione Nazionale del gruppo MITO si è aperta con una tavola rotonda su un tema di grande attualità per tutte le figure professionali che a vario titolo si occupano di carcinoma ovarico: il valore del test del BRCA nelle donne affette da questa neoplasia. Tanti gli aspetti trattati nel dibattito, di cui è riportata di seguito una sintesi.

Qual è il ruolo del test del BRCA nell'era degli inibitori di PARP?

Saranno a breve disponibili in Italia anche nella pratica clinica, come terapia di mantenimento per le pazienti con recidiva platinio-sensibile di carcinoma ovarico, i farmaci della classe degli inibitori di PARP (niraparib lo è già nell'ambito di un programma di accesso allargato), che si potranno utilizzare indipendentemente dalla presenza o meno di mutazioni nei geni BRCA 1 e 2 (BRCA 1/2). Alla luce di questa novità, è ancora necessario, oggi, sottoporre al test del BRCA, cioè il test per la ricerca delle mutazioni in questi due geni, le pazienti con carcinoma ovarico? La risposta è affermativa, perché il ruolo di questo test è duplice. Il primo, fondamentale, è quello della prevenzione. Il riscontro della presenza di una mutazione in una paziente, infatti, dovrebbe portare ad eseguire il test nel nucleo familiare e, nei soggetti risultati a loro volta positivi, all'implementazione di programmi mirati di sorveglianza e prevenzione del tumore.

Fino a non molti anni fa, invece, l'oncologo spesso dimenticava nella pratica clinica che una quota non trascurabile di pazienti



Dott. Sandro Pignata

Il valore del test del BRCA per le donne con tumore ovarico

GUARDA IL VIDEO

“ Il ruolo del test del BRCA è duplice. Il primo, fondamentale, è quello della prevenzione del tumore ovarico nel nucleo familiare. ”

con carcinoma ovarico è portatrice di una mutazione di BRCA, non richiedendo il test e perdendo così la possibilità importante di identificare nella sua famiglia le donne sane, ma portatrici della mutazione. Le cose, tuttavia, stanno cambiando. Lo dimostrano i dati dello studio MITO16B, presentati nel giugno scorso al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago. La determinazione dello status mutazionale del BRCA

“ Negli ultimi anni la cultura del test del BRCA è migliorata in generale, e in particolare in Italia. ”

non era richiesta dal protocollo, tuttavia i centri partecipanti dovevano indicare nella CRF se le pazienti erano mutate o meno. Su circa 400 donne arruolate, di cui 250 italiane, la percentuale di quelle con status del BRCA noto è risultata del 40%, ancora maggiore nelle italiane, ed è probabile che il dato aggiornato sia ancora superiore. Ciò significa che in questi anni la cultura del test è migliorata in generale, e in particolare in Italia.

Al di là del ruolo preventivo, il test del BRCA mantiene comunque un ruolo non irrilevante anche per la scelta del trattamento sia chemioterapico sia con inibitori di PARP. Infatti, è vero che gli inibitori di PARP attualmente disponibili sono attivi anche nelle pazienti con BRCA non mutato (wild type), ma dai dati di letteratura emerge altrettanto chiaramente che le pazienti con BRCA mutato sono quelle che beneficiano maggiormente di questi farmaci. Nel momento in cui esisteranno possibili alternative terapeutiche (una in realtà già esiste, ed è rappresentata da bevacizumab), sapere se la donna è mutata o meno costituirà un'informazione importante per decidere quale sia il trattamento per lei più appropriato.

Quando effettuare il test?

Un aspetto ancora dibattuto riguarda il momento più opportuno per l'esecuzione del test nelle donne affette da neoplasia ovarica. Meglio al momento della diagnosi o aspettare la recidiva, il

setting in cui è attualmente indicato l'uso dei PARP-inibitori? In passato, quando è stato approvato il primo farmaco della classe, olaparib, il test si eseguiva quando la paziente recidivava, per decidere se prescrivere il farmaco o meno. In quel periodo, nell'arco di pochi mesi, sono state sottoposte al test del BRCA molte pazienti che prima non erano state testate. Da allora, è dovuta maturare fra gli oncologi la consapevolezza del fatto che il test del BRCA va eseguito il prima possibile per proteggere le altre donne del nucleo familiare sane, ma possibili portatrici di mutazioni di BRCA 1/2. Oltretutto, oggi capita sempre più spesso che le donne, chiedendo informazioni sulla malattia al momento della diagnosi, facciano domande anche sul test, rendendo quindi il percorso informativo più semplice per l'oncologo.

Va peraltro osservato che la scelta del momento di esecuzione del test del BRCA nelle donne con tumore ovarico è stata condizionata per anni dagli oncologi esperti di tumore della mammella, che sono stati i primi a utilizzarlo. Questi colleghi avevano identificato alcuni fattori di rischio genetico sulla base dei quali decidere a chi e quando proporre il test; gli oncologi che si occupano di tumori ovarici all'inizio applicavano erroneamen-

“ Nelle pazienti con diagnosi di carcinoma ovarico, il test del BRCA deve essere eseguito il prima possibile per proteggere le altre donne del nucleo familiare sane, ma possibili portatrici di mutazioni di BRCA 1/2. ”

“ Occorre un grosso lavoro di squadra per far sì che il test del BRCA sia totalmente rimborsabile, con criteri omogenei in tutta Italia. ”

te gli stessi criteri, prescrivendo il test solo a donne aventi un rischio di sviluppare un tumore del 10-20%. In realtà, oggi si sa che nel tumore ovarico la mutazione può essere presente indipendentemente dalla familiarità e il rischio di presenza di una mutazione di BRCA 1/2 nel tumore ovarico è di per sé già superiore al 10%.

Per questo motivo, nel 2015 l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) in collaborazione con altre società scientifiche (SIGU, SIBIOC, SIAPEC e IAP) ha pubblicato il documento “Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nei percorsi assistenziali e terapeutici delle pazienti con carcinoma ovarico” (<http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/position-paper/raccomandazioni-test-brca/1,1687,1>), opera del Gruppo di lavoro su test genetici e medicina predittiva, nel quale si legge che “è consigliabile considerare l'invio al test del BRCA sin dal momento della diagnosi per tutte le pazienti con diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, di carcinoma delle tube di Falloppio e di carcinoma peritoneale primitivo, per completare la fase diagnostica molecolare, in previsione di un eventuale utilizzo terapeutico e per favorire l'accesso ad una consulenza genetica oncologica pre-test nell'ambito dei percorsi di prevenzione”.

A che punto siamo con la rimborsabilità del test?

Un problema ancora aperto è quello della rimborsabilità, e quindi dell'accesso, al test del BRCA. Nonostante l'Italia sembri essere avanti rispetto ad altri Paesi europei su questo fronte, ad oggi esiste ancora un'ampia eterogeneità tra le Regioni italiane nelle modalità di rimborso. Nel Lazio, per esempio, il test è già pienamente rimborsabile; non altrettanto in Campania, dove la voce 'test del BRCA' nel tariffario regionale non esiste, mentre è presente quella del sequenziamento genico. Pertanto, c'è ancora bisogno di un grosso lavoro di squadra per far sì che questo test sia totalmente rimborsabile con criteri omogenei in tutta Italia, e le associazioni dei pazienti, come ACTO onlus, possono dare un grosso contributo in questa direzione.

Non va poi dimenticato che una donna sana risultata positiva al test e quindi avviata a un percorso di prevenzione con controlli periodici, in molte Regioni non ha esenzione e paga il ticket per gli esami a cui deve sottoporsi, il che è eticamente inaccettabile e rappresenta una battaglia da portare avanti.

Dove eseguire il test e con che requisiti di qualità?

Di pari passo con il diffondersi tra gli oncologi della cultura dell'esecuzione del test del BRCA, è aumentata la volontà dei laboratori di diversi centri di effettuare e offrire quest'esame alle

“ L'interpretazione dei risultati del test del BRCA è spesso complessa e richiede notevole esperienza da parte del laboratorio, specie nel caso del test somatico. ”

“ Il governo dell'organizzazione del test andrebbe affidato alle Regioni, possibilmente tramite le reti oncologiche regionali. ”

proprie pazienti. Tuttavia, non è stata affrontata sufficientemente la questione dei requisiti di qualità di tali laboratori e della loro competenza nell'interpretazione dei risultati, aspetto, quest'ultimo, particolarmente complesso. Per colmare questa lacuna, il gruppo intersocietario AIOM-SIGU-SIBIOC-SIAPEC-IAP sta attualmente lavorando alla mappatura dei laboratori italiani in cui è possibile eseguire il test (su sangue periferico e su tessuto tumorale) con la garanzia di standard elevati di qualità.

Esistono, infatti, problematiche tecniche. Testare lo status mutazionale di BRCA con le tecniche attualmente disponibili non è una cosa semplice. La complessità è insita non è tanto nella metodica utilizzata (sequenziamento di Sanger o Next Generation Sequencing, NGS), oggi alla portata di moltissimi laboratori, quanto nell'interpretazione dei risultati, che a volte è difficile e richiede un'esperienza di cui un laboratorio affacciato da poco all'esecuzione del test non è provvisto, come sta accadendo in alcune anatomie patologiche che hanno appena iniziato a cimentarsi con quest'esame.

È quindi consigliabile individuare nelle proprie aree di intervento laboratori che abbiano un'esperienza e una tradizione sufficientemente lunghe nell'interpretazione di questo test, perché ciò è garanzia di una migliore qualità dei risultati. Questo vale

sia per il test che ricerca le mutazioni germinali (ereditabili) di BRCA, eseguito sul sangue, sia, ancor di più, per quello in cui si ricercano le mutazioni somatiche, eseguito sul tessuto tumorale e più complesso. Quest'ultimo presenta innanzitutto problematiche di tipo tecnico, perché eseguire l'NGS (necessaria per il test somatico) su un paraffinato per un gene così ampio presenta alcune difficoltà e non in tutte le pazienti è possibile ottenere tessuto fresco; in più, sul pezzo possono spesso sfuggire i grossi riarrangiamenti del gene, che rappresentano globalmente circa il 10% delle varianti patogenetiche di BRCA, sebbene si stiano sviluppando nuove tecniche di NGS che potranno probabilmente sostituire la Multiplex Ligation Probe dependent Amplification (MLPA), la tecnica normalmente utilizzata per cercare questi riarrangiamenti nel test germinale.

Il governo dell'organizzazione del test andrebbe comunque affidato alle Regioni (che in ultima analisi rappresentano il soggetto pagatore), magari tramite le reti oncologiche regionali. Nel caso del test del BRCA, in ogni caso, vale sicuramente la pena di fare uno sforzo di centralizzazione data la complessità di interpretazione e la caratteristica delle macchine, che allo stato attuale della tecnologia non possono analizzare un campione alla volta in urgenza, come si può fare, invece, nel caso della ricerca delle mutazioni dell'EGFR nel tumore del polmone; inoltre, non bisogna sprecare la grande competenza nell'interpretazione delle varianti di significato incerto posseduta dai genetisti, che fanno questo lavoro da tempo, da prima dell'ingresso nello scenario terapeutico degli inibitori di PARP.

Prima il test somatico o quello germinale?

Avendo idealmente la possibilità di eseguire entrambi i test, è più opportuno eseguire prima il test somatico o quello germinale? Questo tema è stato oggetto di un'ampia discussione e oggi prevale la convinzione, condivisa a livello europeo, che sia preferibile iniziare dal test somatico, per diversi motivi.

“Potendo eseguire entrambi i test, oggi prevale la convinzione, condivisa a livello europeo, che sia preferibile iniziare dal somatico.”

Innanzitutto, il patologo ha a disposizione il campione istologico dall'inizio; inoltre, teoricamente si riducono i costi complessivi, perché si riduce il numero di test necessari. Partendo dal test germinale, su 100 pazienti se ne identificherebbero 10 mutate, ma le altre 90 dovrebbero essere sottoposte in ogni caso al test per verificare la presenza/assenza di una mutazione somatica, ai fini della prescrizione di un PARP-inibitore o comunque per sapere se il tumore contiene questa mutazione; eseguendo prima il test somatico, invece, si indentificano non solo le 10 che hanno la mutazione germinale (ereditata e quindi presente in tutte le cellule dell'organismo), che va confermata eseguendo anche il test sul sangue o su tessuto sano, ma anche quelle che hanno solo la mutazione somatica.

In realtà, la questione non è così semplice. Per esempio, analizzando retrospettivamente un centinaio di pazienti che erano state sottoposte al test somatico nell'ambito di vari studi clinici, tra cui il PAOLA-1, si è trovata una paziente BRCA-negativa nel test somatico, risultata poi positiva in un successivo test germinale eseguito in un altro ambulatorio. Si è poi trovata una seconda paziente che in un test somatico eseguito presso l'Institut Curie di Parigi era risultata negativa e nella quale è stata successivamente identificata una mutazione germinale.

Occorre, dunque, tenere a mente che con il test somatico, per le attuali limitazioni tecniche, possono sfuggire i grossi riarrangiamenti genici e che partire con questo test, anziché il germinale, comporta un rischio ancora non ben definito in letteratura, ma si stima tra il 2 e il 5%, di falsi negativi, una percentuale non trascurabile in un ambito nel quale è in gioco la prevenzione,. Per questo motivo, nella Rete Oncologica Campana, si sta mettendo a punto un PDTA per i tumori ereditari e si è definito un periodo di 2 anni in cui si faranno entrambi i test, fino a che la tematica dell'affidabilità del test somatico non sarà risolta. Anche presso l'Azienda Universitaria Sanitaria Integrata di Udine ci si sta attivando in questa direzione, il che richiede una grossa collaborazione multidisciplinare, in quanto il patologo e il biologo molecolare richiedono al momento della diagnosi il tessuto fresco, il paraffinato e il sangue, proprio per limitare il rischio di falsi negativi e intercettare queste grosse mutazioni.

Chi deve prescrivere il test?

Altro argomento di cui si ampiamente dibattuto nel tavolo di lavoro che ha portato alla formulazione del documento intersocietario AIOM-SIGU-SIBIOC-SIAPEC-IAP riguarda la figura che deve prescrivere il test. Genetista oppure oncologo? I genetisti sostenevano che dovesse essere prescritto da loro, solo al termine di una consulenza genetica, e inizialmente questa era la prassi seguita. Il boom di richieste del test al quale si è assistito negli ultimi tempi ha avuto tuttavia ripercussioni pesanti sulle liste d'attesa delle consulenze genetiche. Nella pratica clinica attuale questa strada non è più percorribile, perché nel nostro Paese, a fronte della carenza di centri in cui si esegue il test, vi è una carenza ancora maggiore ed enorme anche di centri di consulenza oncogenetica e genetisti disponibili. Nel documento sopra citato si è proposto quindi un modello già testato con successo presso il Royal Marsden Hospital di Londra, che prevede un pre-test, cioè una valutazione basata sulla anamnesi che chiarisce se la paziente deve essere sottoposta al test, fatto dall'oncologo o addirittura, nella realtà inglese, dall'infermiere,

“ Il modello del test del BRCA proposto dall'oncologo è efficace e può semplificare e velocizzare tutto l'iter. ”

dopodiché le pazienti testate e risultate portatrici di una mutazione di BRCA, e solo quelle, vengono inviate al genetista per discutere un possibile programma di prevenzione nel nucleo familiare. La validità di questo modello è stata testata nello studio ENGAGE, pubblicato nel marzo 2018 sul Journal of Clinical Oncology, al quale in Italia ha contribuito con moltissime pazienti, nel quale si è valutato se questo modello del pre-test fatto dall'oncologo fosse altrettanto efficace rispetto al fare una consulenza genetica formale prima di far fare il test alle pazienti. I risultati dello studio hanno dimostrato che il modello è efficace e può semplificare e velocizzare tutto l'iter.

L'oncologo deve, tuttavia, essere preparato di fronte ai casi, non rari, nei quali nonostante un esito negativo del test del BRCA, la familiarità per carcinoma ovarico è talmente evidente da dover indurre ad avviare comunque un percorso di consulenza genetica, dal momento che esistono altri geni al di là di BRCA 1/2 di cui si possono ricercare le mutazioni.

Nei prossimi anni, si andrà oltre il test del BRCA, con test su panel di geni più completi e complessi?

Oggi si sa che il cosiddetto fenotipo 'BRCAness' non dipende solo dalla presenza di mutazioni di BRCA 1/2, e in vari studi clinici si è già fatto uso, per esempio del test che valuta la presenza o meno di un deficit della ricombinazione omologa (HRD) e di altri companion test. Nei prossimi anni, dunque, si andrà oltre il test del BRCA e prenderanno piede altri test che analizzano pa-

nel di geni più completi e complessi? Il tema è di estrema attualità ed è stato oggetto di varie presentazioni all'ultima edizione del congresso dell'ASCO nella maggior parte delle sessioni, non solo quelle sulle neoplasie ginecologiche. Per quanto riguarda l'ovaio, la questione del test dell'HRD è stata liquidata troppo velocemente, nel senso che vari studi hanno dimostrato che questo test non è in grado di separare in modo netto le pazienti che beneficiano dei PARP-inibitori da quelle che non ne beneficiano. Quando saranno disponibili i risultati degli studi sull'impiego di questi farmaci in prima linea, tuttavia, in questo setting il test dell'HRD potrebbe rivelarsi più efficace e aprire un nuovo fronte, in quanto fotografa la situazione di un campione prelevato nelle settimane precedenti, mentre nel caso della recidiva si riferiva a un campione ottenuto molto prima, al momento della diagnosi, e quindi non rappresentativo della realtà biologica di quel momento, perché nel frattempo nel tumore potrebbero essere insorte mutazioni che hanno cambiato il quadro.

Anche nel setting della recidiva, nel momento in cui sarà disponibile un'alternativa terapeutica (in alcuni Paesi c'è già, ed è rappresentata da bevacizumab grazie ai risultati dello studio MITO16B) sapere se una paziente ha un test dell'HRD positivo o negativo potrà essere importante per la scelta terapeutica, perché il beneficio offerto dai PARP-inibitori alle pazienti HRD- è comunque minore rispetto a quello offerto alle HRD+.

“ Il test dell'HRD potrebbe rivelarsi più efficace nel setting dell'impiego dei PARP-inibitori in prima linea rispetto a quello della recidiva. ”



- Il test del BRCA è ancora necessario per le donne con tumore ovarico perché ha un ruolo duplice: nella prevenzione e nella scelta del trattamento.
- Nelle donne con tumore ovarico è consigliabile eseguire il test del BRCA il prima possibile, sin dal momento della diagnosi.
- Al momento vi è un'ampia eterogeneità tra le Regioni italiane nelle modalità di rimborso e quindi nell'accessibilità al test del BRCA per le pazienti con carcinoma ovarico.
- Il numero di laboratori che eseguono il test del BRCA è in aumento e si sta lavorando a una mappatura di quelli che offrono la garanzia di standard elevati di qualità; l'interpretazione di risultati è infatti complessa e richiede sufficiente esperienza, soprattutto per il test somatico.
- Qualora siano disponibili sia il test somatico sia quello germinale oggi si ritiene che sia preferibile iniziare dal primo per svariate ragioni, tra cui una riduzione dei costi.
- Allo stato attuale, tuttavia, con il test somatico possono sfuggire i grossi riarrangiamenti genici e si ha un rischio stimato del 2-5% di falsi negativi.
- Attualmente prevale la convinzione che il test debba essere prescritto dall'oncologo e solo le pazienti risultate positive (con BRCA mutato) debbano poi essere inviate al genetista per una consulenza oncogenetica.

Gli inibitori di PARP nel carcinoma ovarico: a che punto siamo e dove stiamo andando

Tratto dalla lettura magistrale di **Ana Oaknin**
Head of Gynecologic Cancer Program. Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcellona Vice-Chairman GEICO Group

Le prime evidenze precliniche di una particolare sensibilità delle cellule con mutazioni di BRCA agli inibitori dell'enzima nucleare poli ADP-ribosio polimerasi (PARP) risalgono al 2005. Da allora, la ricerca ha fatto molta strada e oggi vi sono tre farmaci di questa classe già disponibili nella pratica clinica – olaparib, niraparib e rucaparib – e altri in fase di sviluppo.

e il danno al DNA porta a instabilità genomica e morte cellulare. Pertanto, l'inibizione di PARP induce una morte cellulare tumore-specifica nelle pazienti con tumori che presentano HRD (figura 1).

Il carcinoma ovarico sieroso di alto grado rappresenta lo scenario ideale per l'impiego degli inibitori di PARP, in quanto il 50% di questi tumori presenta HRD, che nel 20% dei casi è dovuto a mutazioni somatiche o germinali di BRCA e nel restante 30% ad altre alterazioni di geni coinvolti nella ricombinazione omologa.

Il razionale d'uso degli inibitori di PARP

Nelle cellule si crea continuamente un danno al DNA sotto forma di rottura di uno dei due filamenti della doppia elica e in condizioni normali tale danno viene rilevato e riparato dall'enzima PARP. Se l'enzima è inibito, quando il DNA si replica la rottura del singolo filamento non riparato diventa una rottura di entrambi i filamenti. Per essere riparato, questo danno richiede un processo noto come ricombinazione omologa (HR). Nelle cellule normali, questo processo funziona correttamente e garantisce la sopravvivenza cellulare; tuttavia, nelle cellule caratterizzate da un deficit della ricombinazione omologa (HRD), cioè quelle con perdita di funzione dei geni BRCA, non vi è alcuna riparazione efficace

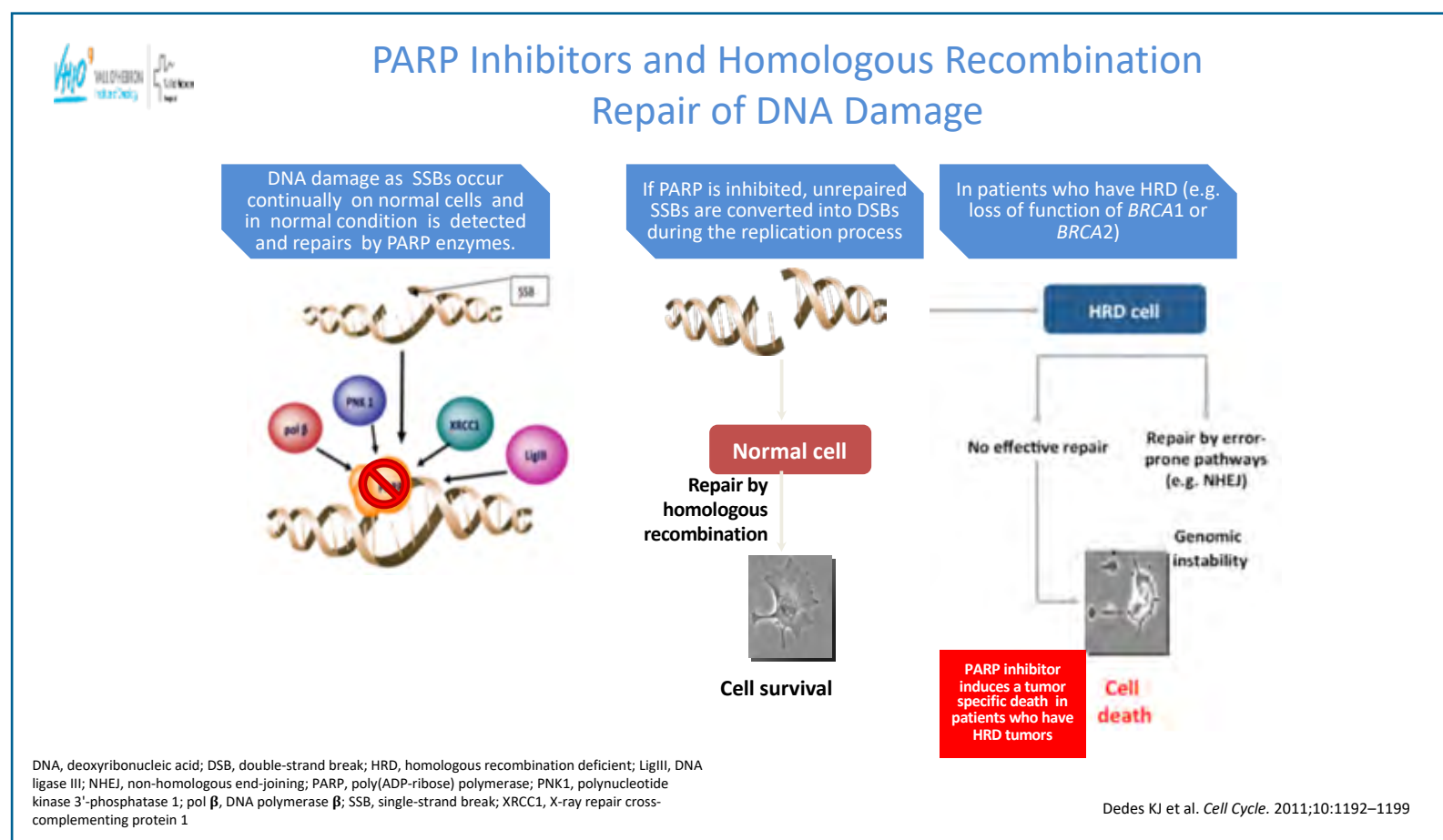


Figura 1

La prova di concetto dell'attività di questi agenti si è ottenuta in pazienti con carcinoma ovarico recidivato, con BRCA mutato. Tuttavia, uno studio di Gelmon e collaboratori pubblicato nel 2011 su The Lancet Oncology ha rappresentato un punto di svolta nello sviluppo dei PARP-inibitori in quanto ha dimostrato che questi farmaci sono attivi anche nei tumori sierosi di alto grado senza mutazioni di BRCA. I risultati di questo trial hanno fatto da base per estendere la ricerca sui PARP-inibitori a tutti i carcinomi ovarici sierosi di alto grado.

I dati di efficacia degli studi registrativi

Ad oggi, sono stati completati sei studi registrativi su pazienti con carcinoma ovarico recidivato trattate con inibitori di PARP in setting diversi (mantenimento dopo la terapia a base di platino o terapia primaria), di cui tre su olaparib, uno su niraparib e uno su rucaparib (figura 2).

Lo studio 19

Il primo è stato lo studio 19, pubblicato da Jonathan Ledermann e collaboratori nel 2012 sul New England Journal of Medicine. Si tratta di uno studio randomizzato di fase II che ha coinvolto 265 pazienti con carcinoma ovarico sieroso di alto grado ricorrente, platino-sensibile, non selezionate in base allo status mutazionale di BRCA e trattate con olaparib come terapia di mantenimento.

Le partecipanti, che dovevano aver già fatto almeno due linee di chemioterapia a base di platino e aver ottenuto una risposta completa o parziale all'ultima linea di chemioterapia, sono state trattate in parti uguali con olaparib 400 mg o un placebo due volte al giorno (bid) fino alla progressione della malattia o allo sviluppo di una tossicità non accettabile.

L'endpoint primario del trial era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo i criteri RECIST, mentre gli endpoint secondari chiave erano la sopravvivenza globale (OS), il tempo alla prima terapia successiva o al decesso (TFST) e il tempo alla seconda terapia successiva o al decesso (TSST).

Lo studio era disegnato per analizzare tutti gli endpoint in base allo stato di BRCA, che tuttavia non era un dato necessario al momento dell'arruolamento e in effetti era sconosciuto nel 65% delle pazienti.

Olaparib ha dimostrato di prolungare in modo significativo la PFS mediana rispetto al placebo nell'intera popolazione studiata: 8,4 mesi contro 4,8 mesi, con un HR pari a 0,35 (P<0,001). È stata la prima volta

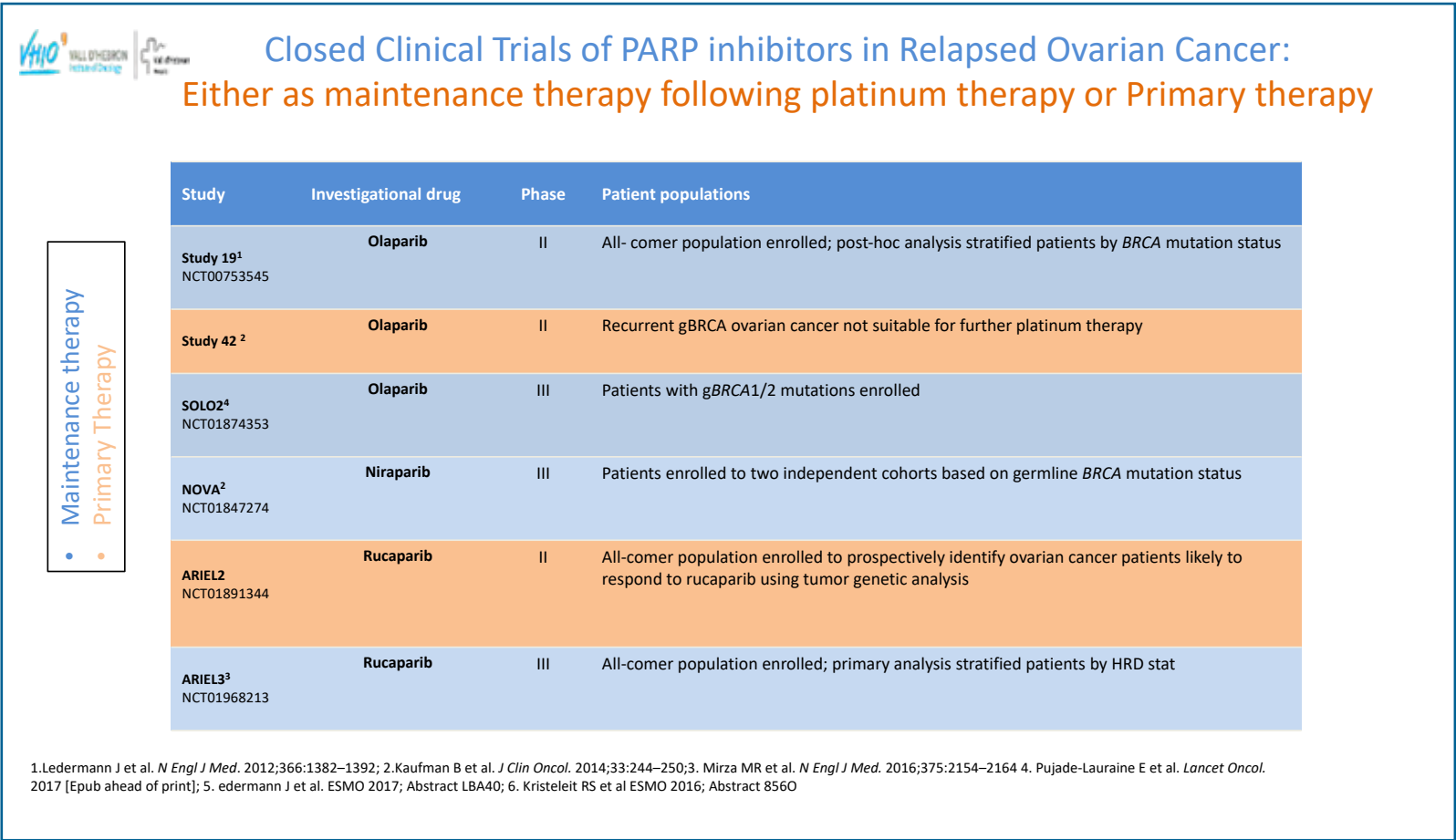


Figura 2



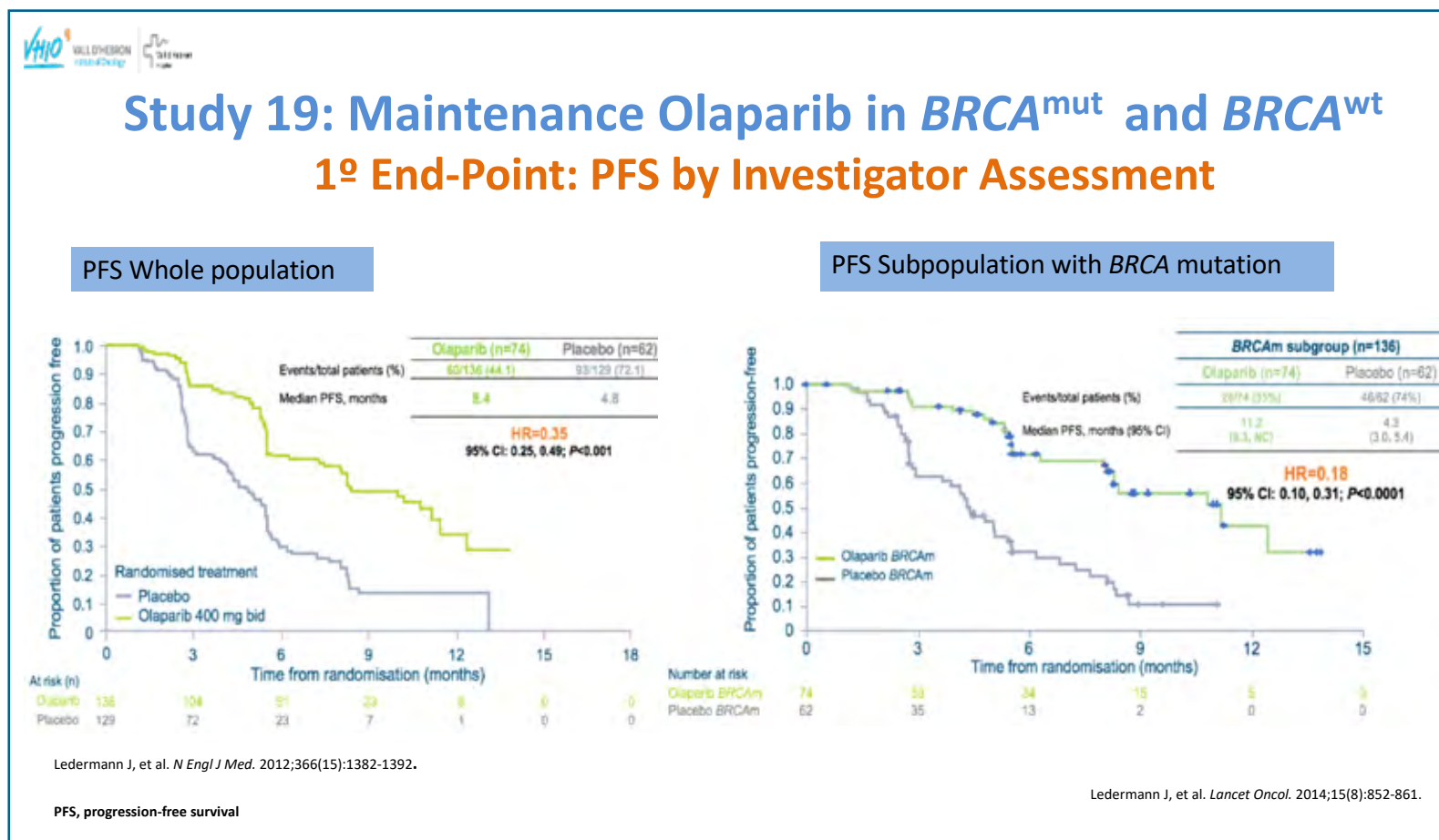


Figura 3

che si è ottenuto un HR così favorevole nel setting della recidiva di carcinoma ovarico. Il beneficio offerto da olaparib è risultato ancora migliore nel sottogruppo con BRCA mutato (HR 0,18; $P < 0,0001$). Il vantaggio del PARP-inibitore rispetto al placebo si è dimostrato consistente e mantenuto nel tempo, e le due curve di sopravvivenza si sono separate fin dall'inizio e rimaste tali nel lungo termine. Sebbene i risultati siano migliori nella popolazione con BRCA mutato, è importante tenere presente che lo studio ha avuto esito positivo nell'intera popolazione analizzata (figura 3).

Lo studio SOLO-2

Dal momento che lo studio 19 era di fase II, le agenzie regolatorie hanno richiesto un trial di conferma di fase III, lo studio SOLO-2, pubblicato su *The Lancet Oncology* nel settembre 2017. Il trial ha, di nuovo, valutato l'effetto di olaparib come terapia di mantenimento nella recidiva di carcinoma ovarico platino-sensibile,

ma presenta alcune differenze importanti nel disegno rispetto allo studio 19.

Innanzitutto, nel SOLO-2 sono state arruolate unicamente pazienti con mutazioni germinali di BRCA (nonostante fosse consentita anche la partecipazione di pazienti con mutazioni somatiche). In secondo luogo, sono state arruolate donne con tumori non solo sierosi, ma anche endometrioidi di alto grado. Infine, molto importante, in questo secondo studio olaparib è stato somministrato in compresse da 300 mg due volte al giorno, il che ha permesso di ridurre drasticamente il numero di pezzi da assumere (da 16 pillole a quattro compresse al giorno), mantenendo un'esposizione simile o superiore con un regime di trattamento più comodo e conveniente.

Come atteso, l'esito è stato positivo e anche in questo caso il mantenimento con olaparib ha dimostrato di ridurre drasticamente il tasso di recidiva e di portare a un miglioramento altamente significativo della PFS mediana rispetto al placebo (19,1 mesi contro 5,5 mesi; HR 0,30; $P < 0,0001$).

Nel trial si è osservato anche un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo del TFST, che è un surrogato del beneficio a lungo termine, nelle pazienti trattate col farmaco rispetto ai controlli (27,9 mesi contro 7,1 mesi).

Analisi finale di OS dello studio 19

Se si analizzano i dati dell'analisi finale dell'OS dello studio 19, sebbene la differenza fra i due trattamenti non sia statisticamente significativa (HR 0,73; $P = 0,02138$), si osserva un'interessante separazione delle curve di Kaplan-Meier che cresce col tempo; ciò significa che vi è un gruppo di donne che non svilup-

pano resistenza e sono considerate responder a lungo termine. Ad oggi, dopo oltre 6 anni di terapia, c'è un 11% di pazienti ancora in trattamento con il PARP-inibitore, di cui 9 con BRCA mutato e cinque con BRCA wild type.

Il gruppo del Princess Margaret Cancer Centre di Toronto ha provato a identificare qualche parametro clinico in grado caratterizzare le pazienti responder a lungo termine a olaparib e nell'analisi univariata (un risultato, quindi, da considerare con cautela) ha trovato come fattori predittivi di risposta prolungata al farmaco solo una risposta completa alla terapia a base di platino e la presenza di una mutazione di BRCA ($P = 0,026$). Per confermare questi dati serviranno, comunque, un'analisi multi-variata e uno studio prospettico.

Lo studio NOVA

Successivamente è stato pubblicato lo studio randomizzato di fase III NOVA, nel quale si è valutato niraparib come terapia di mantenimento in un'ampia popolazione di pazienti (553) con carcinoma ovarico sieroso di alto grado, recidivato e platino-sensibile, che dovevano aver fatto almeno due linee di chemioterapia a base di platino e aver raggiunto una risposta perlomeno parziale all'ultima chemio, ma con un diametro della lesione più lunga non superiore a 2 cm al momento dell'arruolamento. Le partecipanti sono state suddivise in due coorti indipendenti (donne con o senza mutazioni germinali di BRCA) e in ciascuna sono state assegnate in rapporto 2:1 al trattamento con niraparib o un placebo.

L'endpoint primario era la PFS valutata centralmente in cieco da revisori indipendenti in tre corti predefinite: pazienti con mutazioni germinali di BRCA, tutte le pazienti senza mutazioni germinali di BRCA, pazienti senza mutazioni germinali di BRCA e HRD+. Inoltre, è stata fatta un'analisi esplorativa della PFS nella coorte senza mutazioni germinali di BRCA in tre sottogruppi – con mutazioni somatiche di BRCA e HRD+, con BRCA wild type



 **GUARDA IL VIDEO**

e HRD+ e HRD- -, per vedere se nella popolazione HRD+ il beneficio di niraparib dipendeva solo dalle mutazioni somatiche.

L'HRD è stato valutato tramite il test Myriad myChoice®, che comprende tre tipi di biomarcatori basati sulle aberrazioni genomiche strutturali, note anche come "genomic scarring": la perdita di eterozigosi (LOH), lo squilibrio allelico dei telomeri (TAI) e le transizioni di stato su larga scala (LST). In questo test, un punteggio superiore a 42 definisce la presenza di HRD.

Niraparib ha dimostrato di prolungare in modo clinicamente e statisticamente significativo rispetto al placebo la PFS mediana, riducendo il rischio di recidiva sia nella coorte con mutazioni germinali di BRCA (21 mesi contro 5,5 mesi; HR 0,27; $P < 0,001$) sia in quella senza mutazioni germinali di BRCA (9,3 mesi contro 3,9 mesi; HR 0,45; $P < 0,001$) sia in quella senza mutazioni germinali di BRCA e HRD+ (12,9 mesi contro 3,8 mesi; HR 0,38; $P < 0,001$) (figura 4).

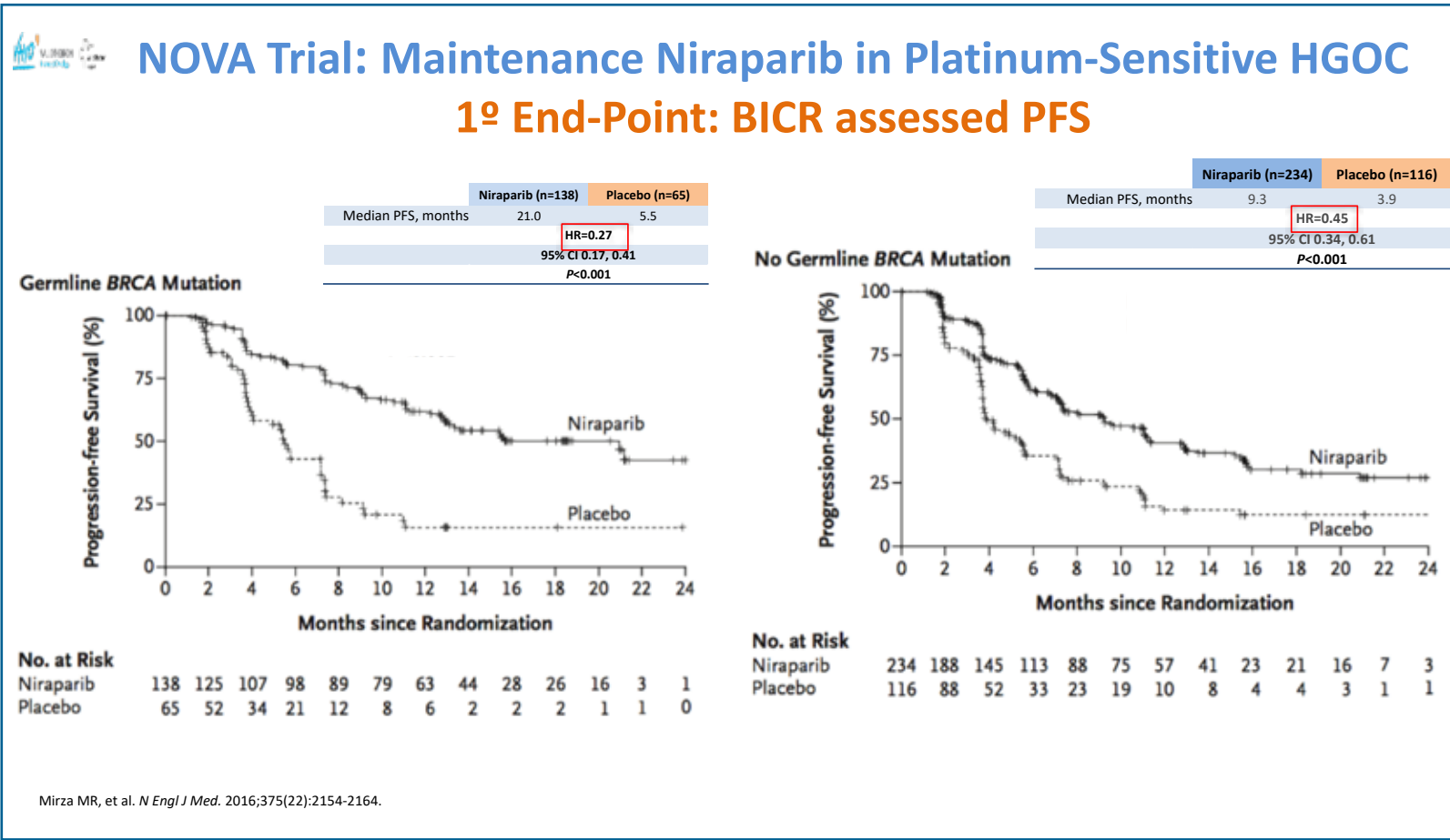
Nell'analisi esplorativa, nel sottogruppo di pazienti HRD+ il risultato è stato a favore di niraparib sia in quelle con mutazioni

somatiche di BRCA (PFS mediana: 20,9 mesi contro 11 mesi; HR 0,27; P = 0,0248) sia in quelle con BRCA wild type (HR 0,38; P = 0,0001). Da notare che l'HR nel sottogruppo con mutazioni somatiche è risultato identico a quello osservato nella coorte con mutazioni germinali di BRCA (0,27) e nel sottogruppo con BRCA wild type identico a quello con senza mutazioni germinali di BRCA e HRD+ (0,38). Ma l'aspetto ancora più interessante e per centri versi inaspettato è che il risultato è stato positivo anche nel gruppo senza mutazioni germinali di BRCA e HRD+ (PFS mediana: 6,9 mesi contro 3,8 mesi; HR 0,58; P = 0,0226); in questa corte, inoltre, la separazione delle curve di Kaplan-Meier è iniziata 4 mesi dopo la randomizzazione, mentre nelle altre è iniziata da subito, un fenomeno di cui non si conosce ancora la spiegazione, ma che è stato osservato anche nello studio ARIEL 3 con rucaparib.

Nel loro insieme, tutti questi risultati forniscono forti evidenze che niraparib prolunga in modo significativo la PFS mediana in tutte le pazienti con carcinoma ovarico, indipendentemente dallo stato di BRCA e dell'HRD.

Lo studio ARIEL 3

Lo studio ARIEL 3 è un trial di fase III randomizzato e in doppio cieco nel quale si è analizzato il ruolo di rucaparib come terapia di mantenimento in pazienti con carcinoma ovarico epiteliale di alto grado recidivato, platino sensibile, già trattate con almeno due linee di chemioterapia a base di platino e che avevano ottenuto una risposta almeno parziale all'ultima chemio. Le pazienti sottoposte a chirurgia citoriduttiva secondaria e senza malattia valutabile non potevano partecipare al trial, mentre, a differenza dello studio NOVA, non vi era alcun limite sulle dimensioni della lesione residua al momento dell'arruolamento.



Le partecipanti sono state assegnate in rapporto 2:1 al trattamento con rucaparib 600 mg o un placebo bid e i fattori di stratificazione comprendevano lo stato mutazionale dei geni coinvolti nella riparazione mediante ricombinazione omologa (HRR), cioè BRCA 1 o BRCA 2, geni coinvolti nell'HRR diversi da BRCA 1 o 2, nessuno dei precedenti, la risposta alla più recente terapia a base di platino (completa o parziale) e l'intervallo libero da progressione (PFI) dopo la penultima terapia a base di platino (da 6 a 12 mesi o superiore ai 12 mesi).

L'endpoint primario era la PFS valutata dagli sperimentatori in base ai criteri RECIST con un'analisi per passi successivi 'step-down': prima si analizzavano le pa-

Figura 4



zienti con mutazioni di BRCA (196); se i risultati erano significativi, si passava ad analizzare quelle HRD+ (con BRCA mutato e con BRCA wild type/LOH elevata; 354 pazienti); se anche questi erano significativi, si proseguiva ad analizzare la popolazione intention-to-treat (564 pazienti) (figura 5).

L'HRD causa un'estesa LOH su tutto il genoma che può essere misurata mediante una profilazione genomica completa basata sul Next Generation Sequencing (NGS). Nello studio ARIEL-3, a differenza dello studio NOVA, gli autori hanno utilizzato il livello di LOH determinato mediante NGS (con un test di Foundation Medicine) come surrogato dell'HRD e ipotizzato che fra le pazienti con BRCA wild type, quelle con LOH elevata avrebbero un profilo 'simil-BRCA' e quindi risponderanno agli inibitori di PARP, mentre quelle con bassa LOH sarebbero biomarker-negative e quindi non responsive al trattamento con questi farmaci.

Sebbene il cut-off genomico iniziale di LOH provenisse da dati retrospettivi, è stato poi testato in modo prospettico nello studio ARIEL-2. Inizialmente, il cut-off pre-specificato era del 14%; tale valore è stato poi ridefinito, fissandolo al 16%, un numero più affidabile per evidenziare le differenze di PFS fra le pazienti con BRCA mutato, quelle con BRCA wild type e LOH elevata e quelle con BRCA wild type e bassa LOH.

Nello studio ARIEL-3 il trattamento con rucaparib ha dimostrato di prolungare in modo significativo la PFS mediana in tutti e tre i sottogruppi analizzati: in quello con mutazioni di BRCA è

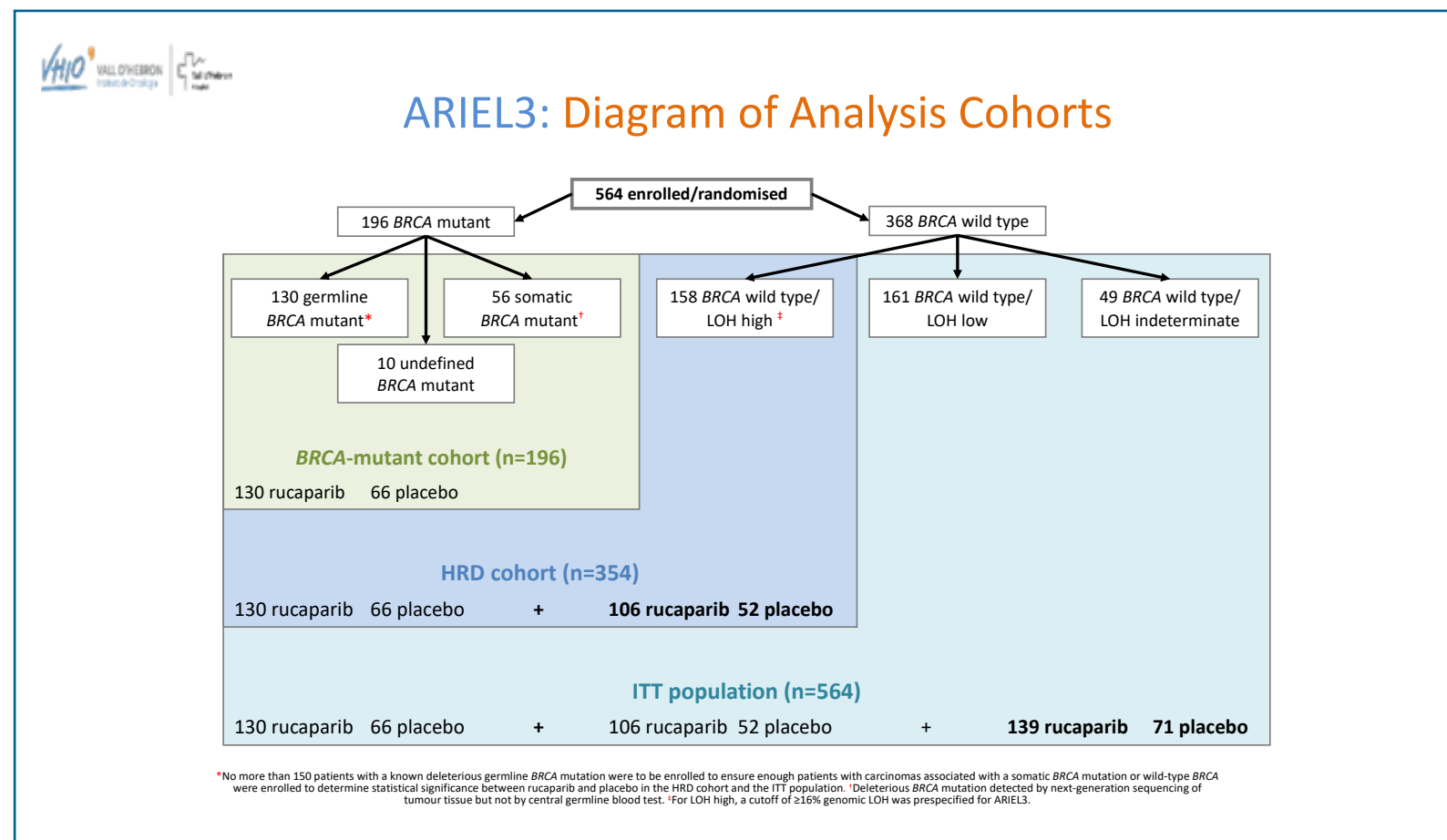


Figura 5

risultata pari a 16,6 mesi con il PARP-inibitore contro 5,5 mesi con il placebo (HR 0,23; $P < 0,0001$), nel gruppo HRD+ pari rispettivamente a 13,6 mesi contro 5,4 mesi (HR 0,32; $P < 0,0001$), e nella popolazione ITT pari a 10,8 mesi contro 5,4 mesi (HR 0,36; $P < 0,0001$) (figura 6).

Analisi esplorative dello studio ARIEL-3

Indagando ulteriormente sul ruolo dell'LOH nelle pazienti con BRCA wild type, gli autori hanno osservato che la terapia con rucaparib ha offerto un beneficio di PFS rispetto al placebo in tutte le pazienti, indipendentemente dal grado di LOH, anche se l'entità di tale beneficio è risultata maggiore in presenza di LOH elevata (HR 0,44 contro HR 0,58 in caso di LOH bassa). Inoltre, analizzando le curve di sopravvivenza, si è visto che nel gruppo con LOH elevata si sono separate fin quasi dal momento della randomizzazione, mentre in quello con LOH bassa hanno iniziato a divergere dopo 6 mesi.

All'ultimo congresso dell'ASCO è stata poi presentata un'analisi esplorativa che ha evidenziato come nel braccio trattato con rucaparib la PFS sia risultata significativamente maggiore nelle pazienti con BRCA wild type e LOH elevata, rispetto a quelle con BRCA wild type e bassa LOH ($P = 0,0338$), mentre nel braccio di controllo non si è osservata nessuna differenza significativa fra i due gruppi ($P = 0.5132$). Ciò suggerisce che la LOH genomica sia un biomarker predittivo, ma probabilmente non prognostico.

Un'altra analisi esplorativa effettuata dagli autori ha riguardato la valutazione della PFS in pazienti i cui tumori presentavano mutazioni di geni coinvolti nell'HRR e diversi da BRCA. I campioni tumorali archiviati sono stati sottoposti al sequenziamento (mediante il saggio di Foundation Medicine) di 28 di questi geni al fine di identificare mutazioni specifiche. Le analisi hanno rivelato la presenza di una mutazione deleteria di uno di questi geni nei carcinomi del 7,6% delle pazienti (43 donne, di cui 28 trattate con rucaparib e 15 con il placebo) e in questo sottogruppo la PFS mediana è risultata significativamente maggiore con il PARP-inibitore rispetto al placebo (11,1 mesi contro 5,5 mesi; HR 0,21; $P = 0,0005$). Inoltre, analizzando le mutazioni nel braccio rucaparib si è visto che sei erano nel gene RAD51C, quattro in RAD51D e tre in RAD51, tutte con LOH elevata.

Si stanno quindi facendo molti passi avanti, identificando sempre più biomarcatori prognostici che possono aiutare a prevedere quali siano i gruppi di pazienti che possono beneficiare maggiormente del trattamento.

Tollerabilità ed effetti del trattamento a lungo termine

Gli studi randomizzati sulla terapia di mantenimento con gli inibitori di PARP nelle donne con recidiva di carcinoma ovarico platino-sensibile hanno fornito dati sorprendenti sull'efficacia di questi agenti, ma quali sono i dati di tossicità? Come vengono tollerati questi farmaci sul lungo termine?

Nello studio SOLO-2, su olaparib, la maggior parte degli effetti avversi è stata di grado lieve e i più comuni effetti avversi di grado 1/2 in entrambi i gruppi sono stati nausea, affaticamento, vomito, dolori addominali e diarrea. La tossicità peggiore è risultata quella ematologica e l'anemia di grado 3 ha avuto un'incidenza del 18% nel gruppo trattato col farmaco contro 1% nel gruppo di controllo, mentre l'incidenza della trombocitopenia o della neutropenia di grado 3 è risultata simile nei due gruppi.

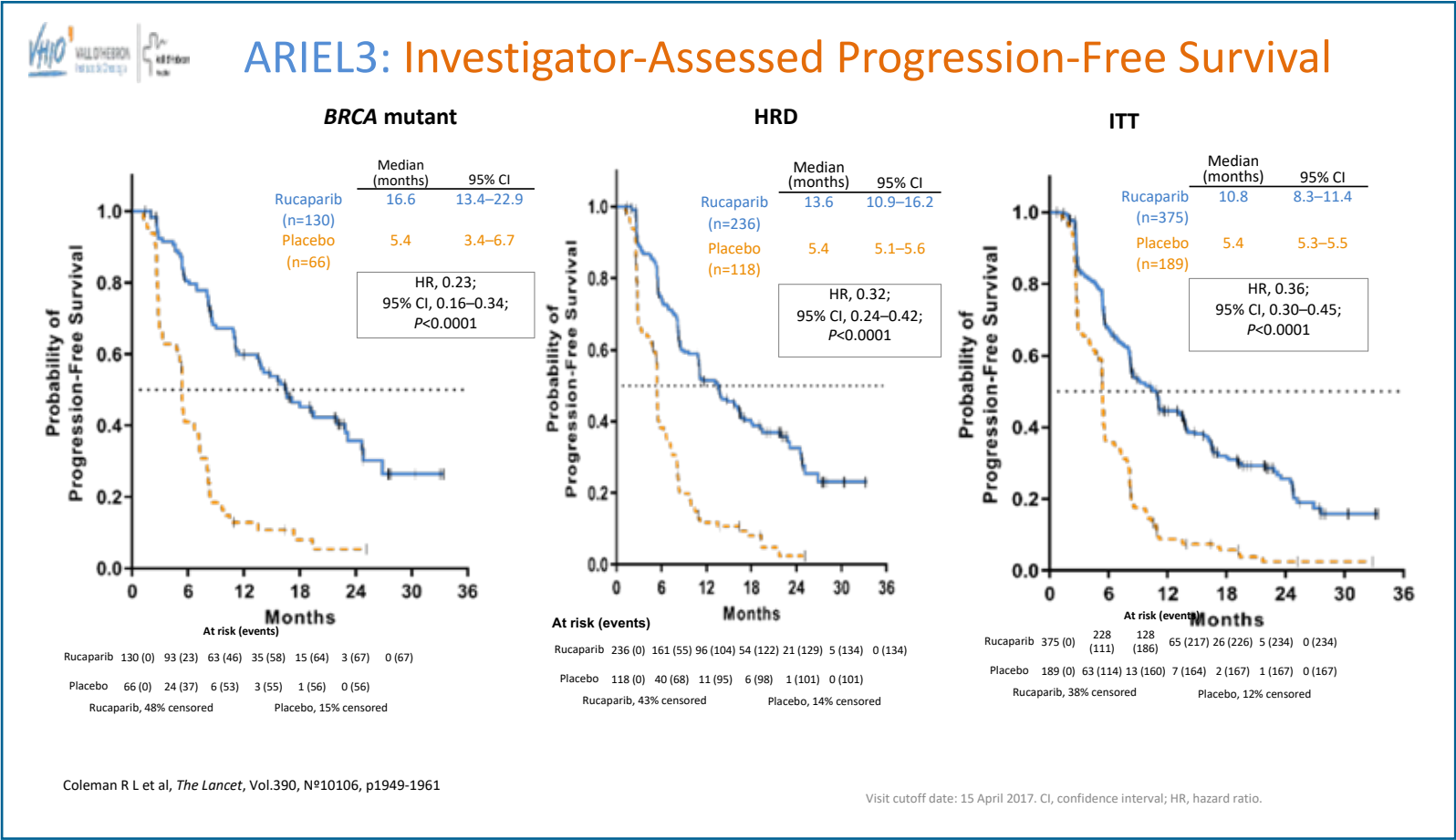


Figura 6

Anche nello studio NOVA la tossicità principale è risultata quella ematologica e nel braccio trattato con niraparib si è registrata un'alta incidenza di trombocitopenia (33,8%), anemia (25,3%) e neutropenia (19,6%) di grado 3/4. Un risultato inaspettato è stato il riscontro di ipertensione di grado 3 nell'8,2% delle pazienti. La maggior parte delle tossicità ematologiche si è manifestata nelle prime 3 settimane di trattamento e dopo aver modificato il dosaggio del farmaco la loro incidenza si è ridotta drasticamente.

Nello studio ARIEL 3, di nuovo, le tossicità più comuni nel braccio trattato con rucaparib sono state nausea, affaticamento, stipsi e vomito. Tra le tossicità ematologiche, l'anemia di qualsiasi grado ha avuto un'incidenza del 18,8% e quella della trombocitemia o della neutropenia rispettivamente del 5,1% e 6,7%. Il 10,5% delle pazienti ha sviluppato un aumento transitorio dei valori di AST e ALT, ma nessuna ha mostrato un'alterazione nei livelli di bilirubina perché a 3 mesi all'inizio del trattamento questi valori erano rientrati nella norma.

In che modo queste tossicità hanno inciso sul trattamento? Gli eventi avversi hanno portato a sospendere la somministrazione nel 25% delle pazienti trattate con olaparib, il 69% di quelle trattate con niraparib e il 64% di quelle trattate con rucaparib, mentre hanno costretto a ridurre il dosaggio del farmaco rispettivamente il 25%, 65% e 55% delle pazienti e a interrompere il trattamento rispettivamente l'11%, il 15% e il 13% delle pazienti (figura 7).

Vista l'alta percentuale di riduzioni del dosaggio osservata nello studio NOVA, i ricercatori hanno cercato di identificare eventuali marcatori che potessero predire quali pazienti avrebbero sviluppato una

trombocitopenia di grado ≥ 3 entro 30 giorni dalla prima somministrazione di niraparib e hanno identificato un peso inferiore ai 77 kg e una conta piastrinica al basale < 150.000 come i due fattori predittivi più significativi di modifica precoce della dose. Integrando questi due parametri in un'analisi retrospettiva, si è visto anche che l'incidenza della trombocitopenia era molto inferiore se il peso della paziente superava i 77 kg e la sua conta piastrinica era superiore a 150.000.

L'azienda che produce il farmaco ha poi presentato i risultati di quest'analisi alle agenzie regolatorie per considerare la possibilità di iniziare il trattamento con niraparib 200 mg al giorno invece di 300, come da attuale indicazione, nelle donne sotto ai 77 kg o con una conta piastrinica al basale < 150.000 . Nel frattempo studi in corso (come lo studio PRIMA) e in attesa di partire aiuteranno a validare quest'analisi retrospettiva. Per esempio, uno

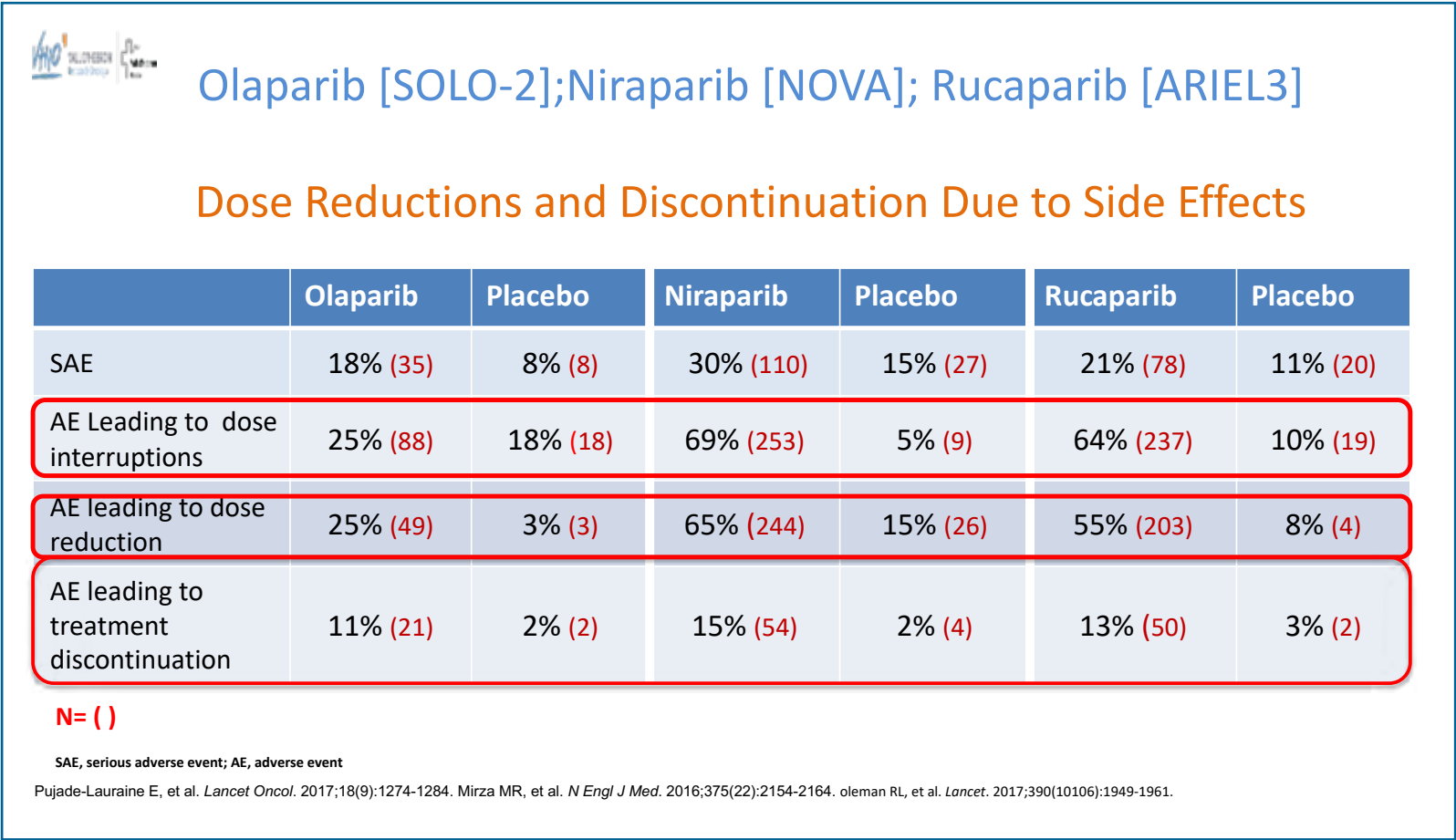


Figura 7

studio del gruppo MANGO sta valutando una nuova schedula di niraparib come mantenimento: 200 mg per tre cicli di 28 giorni, seguiti da 300 mg fino alla progressione della malattia.

A che punto siamo?

A che punto siamo con la terapia di mantenimento con PARP-inibitori nel trattamento del carcinoma ovarico? Gli studi clinici hanno evidenziato un aumento della PFS in tutti i gruppi di pazienti con carcinoma ovarico sieroso di alto grado che rispondono alla terapia a base di platino; l'effetto è maggiore nelle pazienti con mutazioni somatiche o germinali di BRCA, ma l'effetto è significativo, seppure inferiore, anche in quelle con BRCA wild type e il beneficio si manifesta indipendentemente dallo stato dell'HRD, per cui si sta valutando se il test del BRCA e quello per valutare lo status dell'HRD siano effettivamente necessari.

Gli studi hanno evidenziato benefici anche in termini di endpoint secondari, come il tempo che intercorre fino alla prima terapia successiva e quello intercorrente fra questa e la seconda.

Inoltre, si è visto che in circa l'11% delle pazienti si ha un beneficio a lungo termine, anche se queste donne non possono ancora essere considerate guarite. La ricerca traslazionale dovrà ora capire come identificare in anticipo queste pazienti e come mai rispondono meglio rispetto al resto della popolazione.

Attualmente, dal punto di vista regolatorio, nei Paesi dell'Unione europea olaparib è approvato come terapia di mantenimento per tutte le donne adulte con carcinoma ovarico epiteliale, delle tube di Falloppio o peritoneale primario ricorrente, indipendentemente dallo stato di BRCA, niraparib è approvato come terapia di mantenimento per tutte le donne adulte con carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, indipendentemente dallo stato di BRCA, e rucaparib ha già avuto il via libera negli Stati Uniti, ma non è ancora stato approvato dalla European Medicines Agency (Ema).

Inibitori di PARP come alternativa alla terapia a base di platino?

Al di là delle indicazioni approvate, in alcune pazienti - quelle che non possono o non vogliono sottoporsi alla chemioterapia a base di platino - si può prendere in considerazione di saltare questa terapia e utilizzare in alternativa un inibitore di PARP in monoterapia? Questa possibilità è stata indagata in due trial, lo studio 42, su olaparib, e lo studio ARIEL-2, su rucaparib.

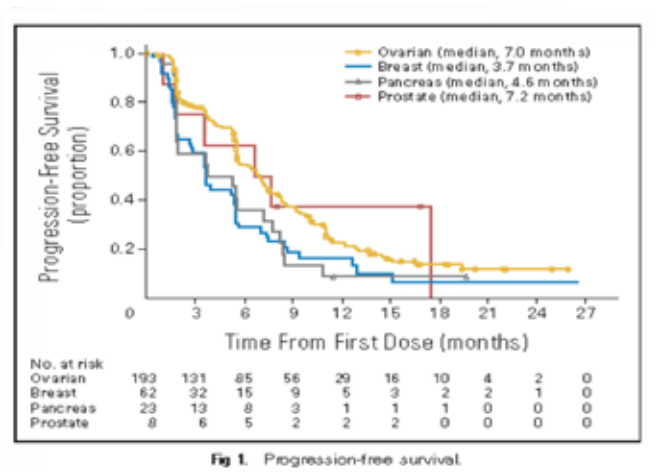
Nello studio 42 si è valutato olaparib in monoterapia in un gruppo di pazienti con carcinoma ovarico e mutazioni germinali di BRCA già pesantemente pretrattate, platino-resistenti o non idonee a un'ulteriore terapia a base di platino. L'ORR è risultata del 34%, con una durata mediana della risposta di circa 7,9 mesi. Questi risultati hanno portato nel dicembre 2014 all'approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) di olaparib in monoterapia nelle pazienti con una mutazione germinale di BRCA deleteria (o presunta tale) trattate in precedenza con non meno di tre linee di chemioterapia (figura 8).

Per quanto riguarda rucaparib, un'analisi combinata dello studio 10 e dello studio ARIEL-2, su 106 pazienti con mutazioni somatiche o germinali di BRCA (di cui 79 platino-sensibili, 20 platino-resistenti e sette platino-refrattarie) già trattate con almeno due linee precedenti di chemioterapia, compresi due regimi a base di platino, ha evidenziato un'ORR del 53,8%, con una durata mediana della risposta di 9,3 mesi e una PFS di 10 mesi.

Sulla base di quest'analisi, nel dicembre 2016 l'FDA ha approvato rucaparib in monoterapia per il trattamento di pazienti con carcinoma ovarico con mutazioni deleterie di BRCA (somatiche e/o germinali) recidivate dopo almeno due linee di chemioterapia, e - fatto importante - indipendentemente dalla sensibilità o meno al platino. Un anno dopo, l'Ema ha approvato rucaparib per le pazienti con BRCA mutato, ma solo per

Study 42: Olaparib Monotherapy in gBRCA-Mutated Ovarian Cancer

- Ovarian cancer cohort (OvCa+ FT+ PP) : 193/298 patients (65% of the overall study population)
- All pts had received prior platinum chemotherapy.
- Eligibility criteria: Platinum Resistant or "not suitable for further platinum therapy" (toxicity or hypersensitive reactions)
- 77% gBRCA 1
- 23% gBRCA 2
- Mean previous lines of QT: 4.4 (1-14)



1. Kaufman B et al. *J Clin Oncol*. 2014;33:244-250;
 2. Domchek SM et al. *Gynecol Oncol*. 2016;140:199-203
 3. AstraZeneca. LYNPARZA Prescribing Information. 2014

Objective response and DoR in patients receiving three or more prior lines of chemotherapy²

N=137	
Objective response rate (95% CI)	34% (26-42)
Complete response	2%
Partial response	32%
Median DoR in months (95% CI)	7.9 (5.6-9.6)



19 December 2014: US FDA licensed **olaparib** for monotherapy in patients with deleterious or suspected deleterious **germline BRCA-mutated** (as detected by an FDA-approved test) advanced ovarian cancer who have been **treated with ≥3 prior lines of chemotherapy**³

Un meccanismo chiave di resistenza alla chemioterapia a base di platino nei tumori ovarici con mutazioni di BRCA è l'acquisizione di mutazioni che ripristinano la funzione proteica e che vengono chiamate mutazioni somatiche secondarie. Si è scoperto che queste mutazioni sono più frequenti nei carcinomi resistenti al platino che non in quelli platino-sensibili, nei carcinomi ricorrenti rispetto a quelli primari, nei carcinomi ricorrenti delle portatrici di mutazioni di BRCA2 rispetto a quelli delle portatrici di mutazioni di BRCA1 e, soprattutto, nelle pazienti con carcinomi ricorrenti trattate con almeno due linee di chemioterapia rispetto a quelle sottoposte a una sola linea di chemioterapia. Questi meccanismi che portano alla resistenza al platino potrebbero anche essere responsabili anche della resistenza agli inibitori di PARP.

Figura 8

quelle con una recidiva platino-sensibile già trattate con almeno due linee di chemioterapia a base di platino e non in grado di tollerare una ulteriore.

Dove sta andando la ricerca?

Identificare e superare la resistenza ai PARP-inibitori

Al momento, l'obiettivo più importante è individuare e prevenire la resistenza ai PARP-inibitori. In secondo luogo, occorre trovare il modo di aumentare l'attività di questi farmaci. Quello del mantenimento sembra essere un setting molto efficace ed è possibile che somministrarli più precocemente possibile (in presenza di una malattia residua minima) possa essere il modo migliore per evitare lo sviluppo di resistenza, anche se questo è ancora tutto da dimostrare.

In effetti, un lavoro pubblicato l'anno scorso sul *Journal of Clinical Oncology* ha dimostrato che pazienti che avevano avuto una risposta eccezionale agli inibitori di PARP l'hanno poi persa a causa del recupero della funzione dei geni BRCA 1/2 come meccanismo di resistenza. Inoltre, un altro lavoro pubblicato l'anno scorso su *Cancer Discovery* ha evidenziato la presenza di mutazioni somatiche secondarie che ripristinavano la funzione di RAD51C e RAD51D associate a una resistenza acquisita all'inibitore di PARP rucaparib in donne con un carcinoma ovarico di alto grado. È molto importante, quindi, eseguire biopsie al momento della recidiva. Nel prossimo futuro la biopsia liquida potrebbe sostituire la biopsia tissutale per monitorare la comparsa di resistenze anche in pazienti che all'inizio avevano risposto bene della terapia con inibitori di PARP.

Ritrattamento con inibitori di PARP

Uno degli approcci ipotizzati per superare la resistenza a questi farmaci consiste nel ritrattare con una chemioterapia a base di platino e, nelle pazienti che rispondono, trattare di nuovo con un PARP-inibitore. Questa possibilità è al vaglio degli sperimentatori nello studio OReO, portato avanti dal gruppo francese GINECO, che è ancora in fase di arruolamento e del quale non sono ancora disponibili i risultati.

Impiego più precoce degli inibitori di PARP

Un altro approccio potrebbe essere quello di utilizzare i PARP-inibitori più precocemente, anche come trattamento di prima linea. L'ipotesi alla base di quest'idea è che, così facendo, si potrebbe evitare la comparsa di resistenza, perché la malattia residua è minima e le pazienti hanno fatto una sola linea precedente di terapia a base di platino. C'è quindi molta attesa per i risultati dello studio SOLO-1, che sarà presentato in ottobre al congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO), a Monaco, nel quale si sta valutando l'effetto di olaparib 300 mg bid rispetto al placebo come terapia di prima linea in pazienti con carcinoma ovarico sieroso o endometrioidale di alto grado, in stadio avanzato (III o IV). Inoltre, è già stato finalizzato l'arruolamento per lo studio PRIMA, nel quale si sta valutando niraparib in prima linea in pazienti con carcinoma ovarico ad alto rischio, ma non si hanno ancora i risultati (figura 9).

Combinazioni con altri agenti

Infine, la ricerca punta ad aumentare l'attività degli inibitori di PARP utilizzandoli in combinazione con altri agenti, come gli antiangiogenici e gli immunoterapici.

Nell'ambito delle combinazioni con farmaci anti-angiogenici, la prima studiata è stata quella di olaparib con cediranib, che in studi clinici di fase I e II si è dimostrata più efficace rispetto al solo olaparib, confermando quanto già osservato nell'esperienza preclinica, e cioè che l'ipossia indotta da agenti anti-VEGF è in grado di aumentare l'attività dei PARP-inibitori.

Dopo questo trial ne sono stati avviati diversi altri, in cui si valutano combinazioni di PARP-inibitori con anti-VEGF. Tra questi, molto importante è, per esempio, lo studio di fase III PAOLA-1, nel quale si testa la combinazione olaparib più bevacizumab come terapia di mantenimento di prima linea in pazienti con carcinoma ovarico avanzato. Nello studio di fase III ICON9, invece, si valuta olaparib in combinazione con cediranib sempre come terapia di mantenimento, ma in pazienti con carcinoma ovarico platino-sensibile dopo la chemioterapia a base di platino, mentre nello studio di fase III NRG-GY004, che dovrebbe

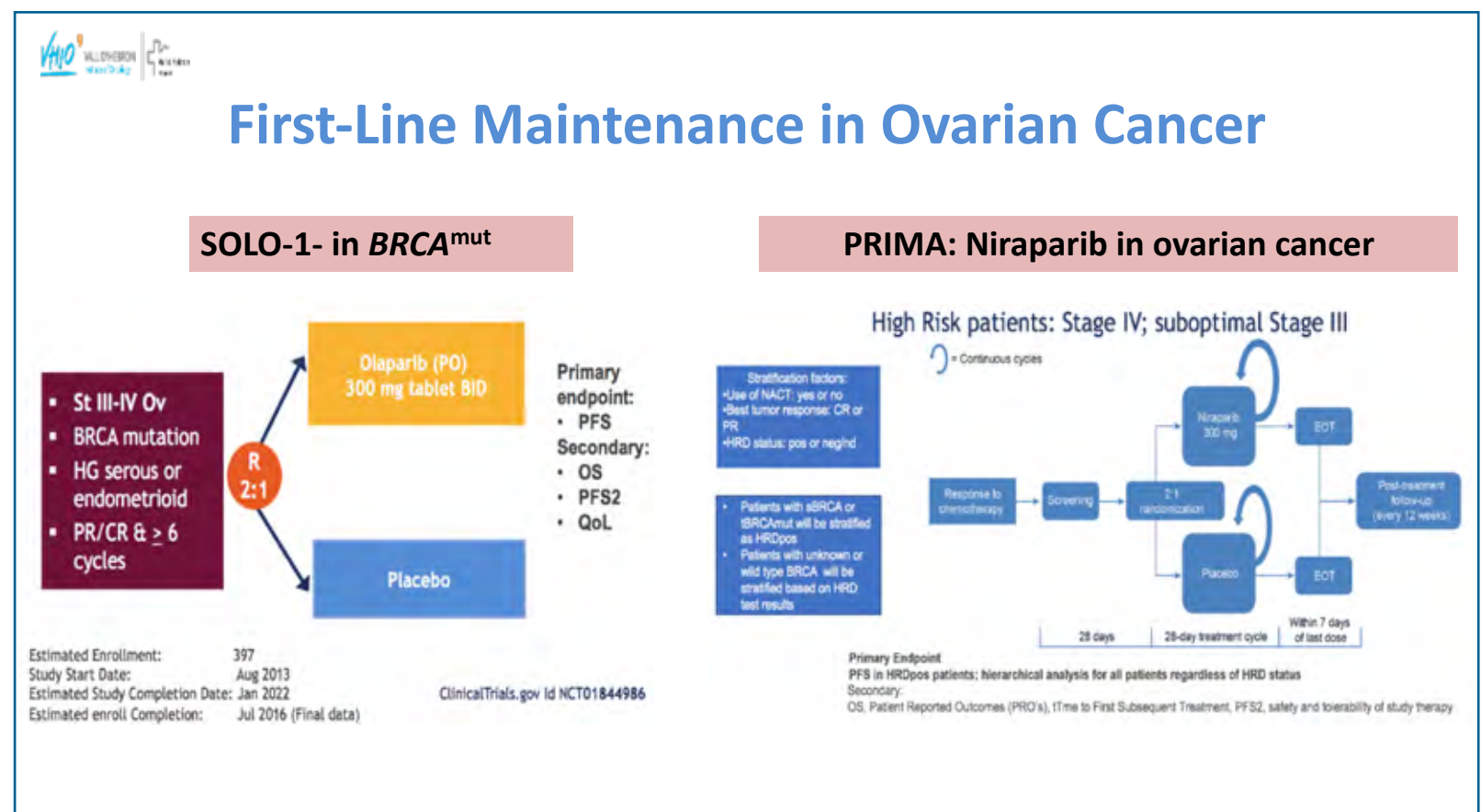


Figura 9

concludersi nel 2019, si confronta olaparib in monoterapia o in combinazione con cediranib con la chemio standard a base di platino in pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico, delle tube di Falloppio o peritoneale primario.

E ancora, nello studio di fase II MITO-25, coordinato da Domenica Lorusso, dell'Istituto dei Tumori di Milano, si valuterà rucaparib in combinazione con bevacizumab come terapia di mantenimento di prima linea in pazienti con carcinoma ovarico avanzato.

Un'altra possibilità è rappresentata dalla combinazione degli inibitori di PARP con agenti immunoterapici. Infatti, questi farmaci potrebbero incrementare la sorveglianza immunitaria tramite diversi meccanismi. Per esempio, si è visto che gli inibitori di PARP possono aumentare l'infiltrazione delle cellule T CD8+ nel tumore; inoltre, in linee cellulari la combinazione di rucaparib con un anti-PD-1 o un anti PD-L1 ha mostrato di portare a un aumento della sopravvivenza.

Al momento, sono in corso diversi studi in cui si stanno valutando combinazioni di PARP-inibitori con inibitori dei checkpoint immunitari. Uno dei più interessanti è lo studio di fase I/II TOPACIO, i cui primi risultati sono stati presentati l'anno scorso a Madrid al congresso dell'ESMO. Nel trial si sono valutate attività e sicurezza di niraparib in combinazione con pembrolizumab in pazienti con carcinoma ovarico platino-resistente. I risultati sono piuttosto incoraggianti: l'ORR nella popolazione valutabile è risultata del 25% e la percentuale di controllo della malattia del 68%, ma non bisogna dimenticare che il campione è di piccole dimensioni. I dati sulla durata della risposta e sulla PFS saranno presentati in uno dei prossimi congressi.

Un altro trial importante è lo studio di fase II MEDIOLA, nel quale si sta testando la combinazione di olaparib e durvalumab in pazienti con carcinoma ovarico recidivato platino-sensibile con mutazioni germinali di BRCA. I risultati ottenuti finora in termini di risposta sono davvero sorprendenti: nelle pazienti trattate con una sola linea di chemioterapia l'ORR è risultata del 77% e in quelle trattate con tre o più linee di chemioterapia ha raggiunto il 70%. Quindi, è importante continuare a lavorare su questo fronte e in diversi trial in corso si sta provando a spostare queste combinazioni in prima linea.

Uno di questi è lo studio FIRST, nel quale si sta esplorando la combinazione di naraparib con un nuovo immunoterapico, TSR-042, in prima linea; altro lavoro interessante è lo studio di fase III DUO-O(varian), nel quale si valuta durvalumab in combinazione con la chemioterapia e bevacizumab, seguiti da una terapia di mantenimento con durvalumab, bevacizumab e olaparib in pazienti con carcinoma ovarico avanzato di nuova diagnosi; infine, è in corso lo studio di fase III ATENA, nel quale si stanno valutando rucaparib e nivolumab come terapia di mantenimento dopo che le pazienti hanno risposto alla chemioterapia di prima linea a base di platino.



- La terapia di mantenimento con inibitori di PARP dopo la chemioterapia a base di platino prolunga la PFS in tutte le pazienti platino-sensibili con malattia recidivata di grado elevato.
- Il beneficio maggiore si ottiene nelle pazienti con tumori con mutazioni di BRCA, ma è clinicamente significativo sia in quelle BRCA-mutate sia in quelle con BRCA wild type.
- Nel carcinoma ovarico con BRCA mutato gli inibitori di PARP sono attivi anche come agenti singoli.
- La tossicità è generalmente di grado lieve, con un tasso di interruzioni dovute alla tossicità inferiore al 15% nei vari studi.
- La resistenza agli inibitori di PARP è multifattoriale ed è un problema per la maggior parte delle pazienti.
- La ricerca attuale si sta concentrando sulle combinazioni di PARP-inibitori con altre terapie per aumentare l'attività del trattamento e ridurre i fallimenti terapeutici.

L'immunoterapia nelle neoplasie ginecologiche

Tratto dalla lettura magistrale di **Christian Marth**
Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Università di Innsbruck;
coordinatore per l'Austria dello European Network of Gynecological Oncological Trial groups (ENGOT).

Un successo recente: l'immunoterapia per il cancro al seno

Già negli anni Ottanta il medico statunitense Steven Rosenberg speculava sull'utilizzo dell'immunoterapia in campo oncologico, ma ci sono voluti 30 anni per arrivare un successo significativo nella cura del carcinoma mammario, grazie al caso di una donna con un tumore positivo per i recettori ormonali (HR+) metastatico, non responsiva alla chemioterapia tradizionale e con una prognosi di soli 3 mesi di vita. La donna è stata trattata con una nuova forma di immunoterapia, grazie alla quale, dopo 14 mesi, la Tac mostrava la totale assenza di metastasi epatiche. Nel giugno scorso, in particolare, Rosenberg e il suo gruppo hanno pubblicato uno studio su *Nature Medicine* nel quale hanno sperimentato su questa paziente una forma di immunoterapia diversa dall'inibizione del blocco dei checkpoint immunitari: una terapia cellulare con linfociti T modificati in modo da riconoscere e colpire proteine codificate da geni con mutazioni somatiche. In particolare, i ricercatori hanno estratto dalla massa tumorale i linfociti infiltranti il tumore (TIL) e dal sangue il DNA della donna, che è stato sottoposto al sequenziamento dell'intero esoma allo scopo di

cercare le mutazioni presenti nel carcinoma e individuare quelle possibile bersaglio del sistema immunitario; hanno quindi sintetizzato dei neoepitopi e ne hanno testato la capacità di stimolare la risposta immune, dopodiché hanno introdotto questi epitopi in minigeni con i quali hanno trasdotto le cellule dendritiche della paziente, per andare poi a infondere i TIL nella paziente stessa (figura 1).

La donna è stata trattata con TIL reattivi contro le versioni mutate di quattro proteine (SLC3A2, KIAA0368, CADPS2 and CTSB) e quest'approccio ha portato a una regressione completa del tumore metastatico, che al momento della pubblicazione perdurava da oltre 22 mesi. Questa strategia molto complessa è

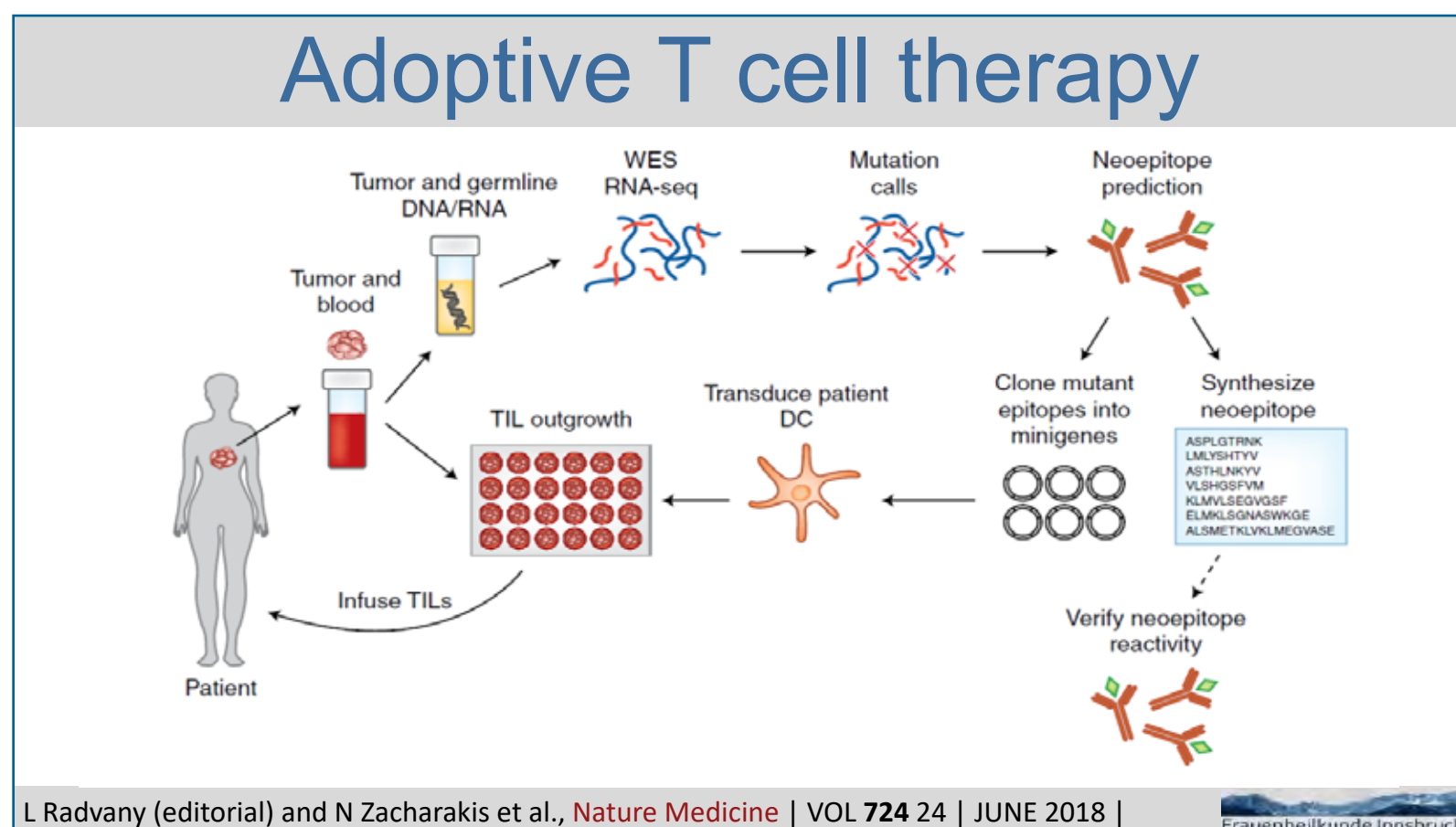


Figura 1



Prof. Christian Marth

Gli inibitori di PARP nel trattamento del carcinoma ovarico

GUARDA IL VIDEO

ancora del tutto sperimentale e lontana dall'essere applicabile su larga scala, ma appare molto promettente e potrebbe andare incontro a notevoli sviluppi nell'ambito dell'oncologia ginecologica.

I primi passi dell'immunoterapia

L'idea di utilizzare l'immunoterapia in campo oncologico ha una lunga storia, che inizia ai primi del '900, con le esperienze di William Coley, un medico americano che riuscì a far regredire completamente un cancro alla gola dopo aver iniettato dei lisati batterici nel paziente, al fine di stimolarne il sistema immunitario.

Attualmente vi sono oltre 1000 studi clinici in corso su inibitori dei checkpoint immunitari, di cui molti sul tumore dell'ovario, con circa 100.000 pazienti coinvolte. Alcuni temono che per le neoplasie ovariche quest'approccio possa rivelarsi una bolla di sapone, ma i dati ottenuti finora sono incoraggianti.

In anni recenti, oltre a quello recente di Rosenberg, si sono ottenuti parecchi successi nel cancro al polmone, nel melanoma e in altri tumori, ma i risultati sono in molti casi ancora preliminari e in qualche aspetto contraddittori. Nonostante gli entusiasmi per i dati promettenti e la popolarità dell'immunoterapia sui media (generalisti e non), bisogna procedere con cautela, distinguendo tra immunoterapia efficace e la stimolazione aspecifica del sistema immunitario.

Stimolazione aspecifica del sistema immunitario

Facendo un passo indietro, gli anni Ottanta erano quelli in cui si stavano scoprendo i meccanismi di regolazione del sistema immunitario e si provava a utilizzare immunoterapie non specifiche, come gli interferoni (IFN), le interleuchine e il fattore stimolante la crescita delle colonie di granulocitici e macrofagi (GM-CSF).

Il percorso che ha portato alla conoscenza attuale dei meccanismi di regolazione del sistema immunitario non è stato facile. Nello studio GRACES, un trial randomizzato di fase III pubblicato nel 2008, su pazienti con carcinoma ovarico trattate con carboplatino e paclitaxel in associazione o meno con IFN-gamma, quelle trattate con IFN in associazione con la chemioterapia hanno avuto una sopravvivenza globale (OS) inferiore. Stando ai risultati di questo studio, quindi, un'immunoterapia non specifica come quella rappresentata dall'IFN sembrerebbe ridurre la risposta e la capacità di uccidere il tumore. Questo può dipendere dal fatto che stimolando il sistema immunitario, per esempio con IFN-gamma, si attivano linfociti T e macrofagi, i quali a loro volta producono un marcatore dei macrofagi attivato, la neopterinina, presente in concentrazioni elevate nelle urine e nel siero di molte neoplasie, tra cui il carcinoma ovarico epiteliale, quello cervicale, quello dell'endometrio, il sarcoma uterino e il carcinoma vulvare. Inoltre, uno studio recente (2016) dell'Austrian Gynecologic Oncology Group (AGO) ha evidenziato che le pazienti con livelli urinari più alti di neopterinina hanno outcome peggiori

Ovarian Cancer Immunotherapy Cycle

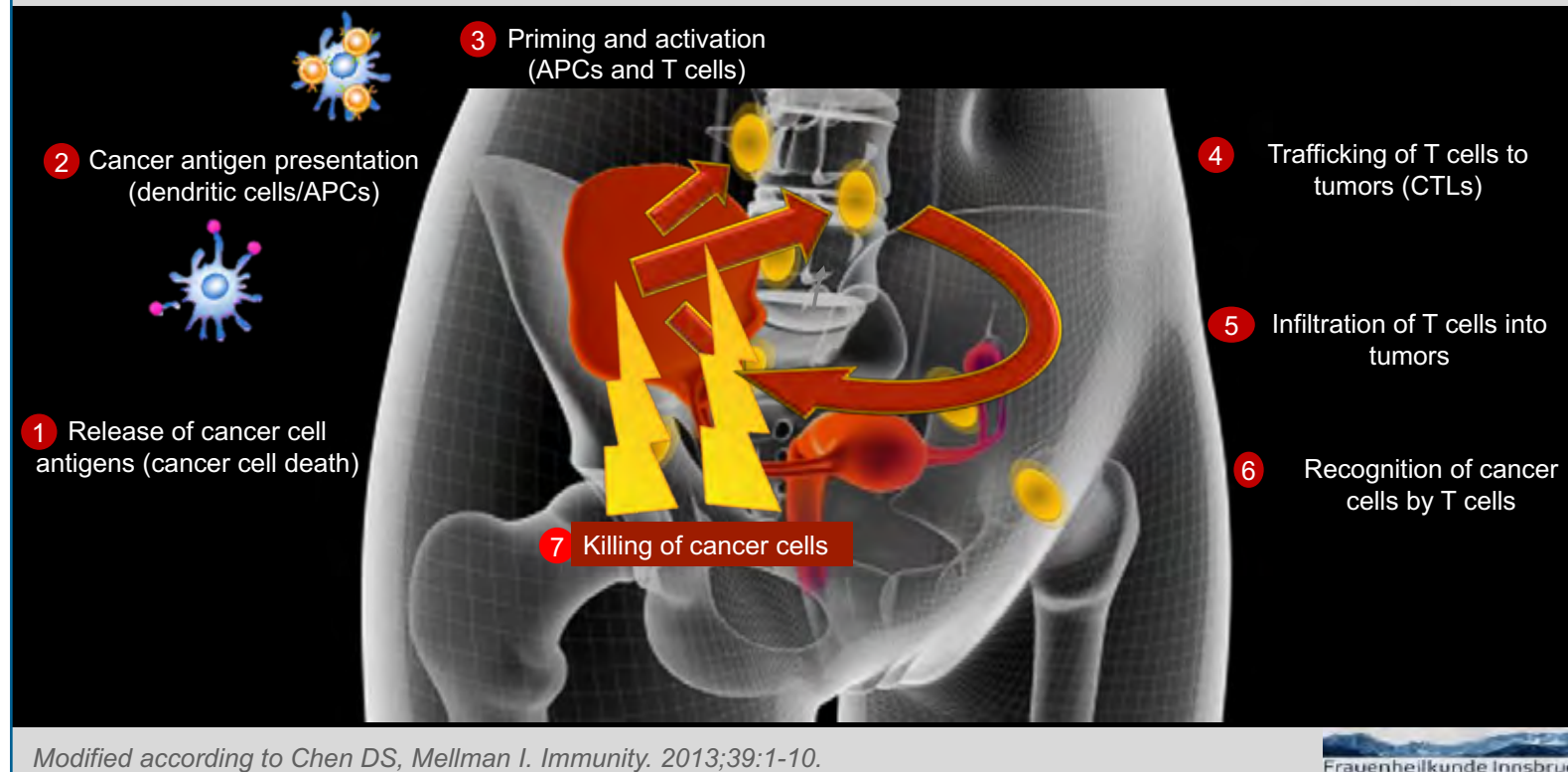


Figura 2

in termini sia di sopravvivenza libera da progressione (PFS) sia di OS rispetto alle pazienti con livelli più bassi del marcatore. Quindi, una semplice stimolazione del sistema immunitario con un'immunoterapia non specifica come l'IFN non rappresenta una soluzione efficace.

Gli inibitori dei checkpoint immunitari

Oggi si sa che i tumori rilasciano neoantigeni, i quali, una volta arrivati ai linfonodi regionali, vengono catturati dalle cellule dendritiche (le cellule deputate alla presentazione dell'antigene, APC) che li elaborano e li presentano alle cellule T effettrici, innescando e attivando le risposte di queste cellule contro gli antigeni specifici del tumore, cellule che sono quindi in grado di infiltrarsi nel tumore riconoscendo le cellule tumorali e uccidendole (figura 2). Questo spiegherebbe, almeno in parte, perché non sia utile asportare i linfonodi sani, come dimostrato dai risultati dello studio LION. Rimuovendo i linfonodi si può elimi-

nare sì il tumore, ma nello stesso tempo si elimina tessuto immunocompetente, il che non è sempre positivo.

Il meccanismo di riconoscimento della presenza del tumore da parte del sistema immunitario inizia con la presentazione da parte della cellula dendritica dell'antigene tumorale catturato dal complesso maggiore di istocompatibilità di classe I e II (MHC I e II) ai recettori presenti sulle cellule T (T cell receptors, TCR) e con la concomitante interazione tra un fattore di co-stimolazione (generalmente B7) presente sulla cellula dendritica con la proteina CD28, presente sulle cellule T. Queste interazioni portano all'attivazione delle cellule T, rendendole capaci di individuare il tumore e di infiltrarlo, uccidendo le cellule tumorali.

Questo processo di attivazione immunitaria è regolato da diversi sistemi "checkpoint", un insieme di segnali co-stimolatori, bloccanti e di recettori adibiti al mantenimento dell'omeostasi immune e alla prevenzione dell'autoimmunità.

In presenza di un tumore, è la neoplasia stessa a indurre meccanismi di immunosoppressione sia tramite l'attivazione di checkpoint atti a bloccare l'attivazione del sistema immunitario sia tramite la produzione di inibitori dell'attività anti-tumorale: per esempio, il rilascio di IFN-gamma da parte delle cellule T attivate innesca nella cellula tumorale la produzione di inibitori come PD-L1, che si lega alla proteina PD-1 presente sulle cellule T, bloccando così l'attività antitumorale e facendo sì che il tumore resti "invisibile" al sistema immunitario. Trattando il tumore con IFN-gamma si corre quindi il rischio di impedire lo sviluppo della risposta antitumorale da parte delle cellule T e la loro infiltrazione nel tumore, che è fondamentale. Di contro,

bloccare l'interazione tra PD-1 e PD-L1 rimuove il segnale che impedisce alle cellule T di attaccare le cellule tumorali e infiltrarsi nel tumore, inducendo quindi una risposta antitumorale (figura 3).

È stato dimostrato che i TIL sono presenti nel 55% delle donne con carcinoma ovarico, e che queste pazienti hanno una prognosi migliore rispetto a quelle che non li hanno. Tuttavia, questo principio non vale per tutti i tipi di linfociti infiltranti, in quanto esistono le cellule T-regolatorie (T-reg), che sono in grado di sopprimere la risposta immune. Infatti, dati in letteratura su diversi tipi di tumore dimostrano come la compresenza di cellule T-reg e alti livelli di IFN-gamma sia associata a una mortalità a 4 anni molto elevata.

Alterazioni genetiche come bersaglio terapeutico

Un altro aspetto importante da considerare nel trattamento dei tumori, oltre alla regolazione del sistema immune, è quello della caratterizzazione delle mutazioni nelle cellule tumorali e dell'individuazione di quelle utilizzabili come bersaglio terapeutico. In generale, maggiore è il numero delle mutazioni, maggiore è l'antigenicità del tumore nei confronti dei linfociti T. Nel carcinoma endometriale, per esempio, si ha una alta prevalenza di instabilità dei microsatelliti (MSI), deficit della riparazione dei mismatch (dMMR) e mutazioni della proteina Polε, e si è visto che in presenza di alta MSI e Polε mutata si ha un aumento dell'infiltrazione di linfociti T.

Ad oggi, l'efficacia di un intervento mirato su questi geni mutati in termini di regressione tumorale è stata dimostrata da una serie di studi su diversi tipi di neoplasie, soprattutto nei pazienti

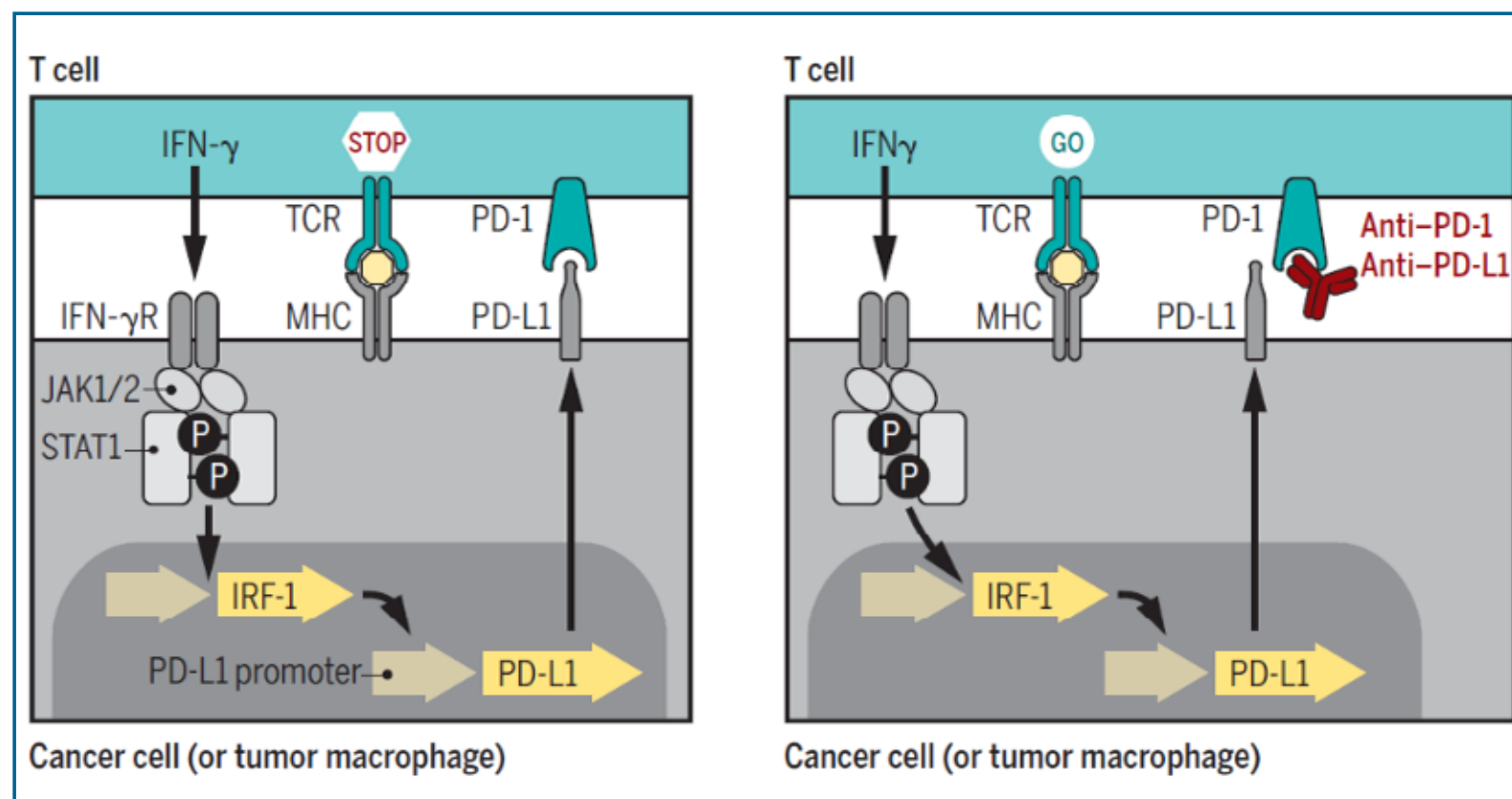


Figura 3

con dMMR, primo fra tutti uno studio sul trattamento del tumore del colon retto con il farmaco immunoterapico anti-PD-1 pembrolizumab. I risultati di questo trial hanno portato nel maggio del 2017 all'approvazione con iter accelerato da parte della Food and Drug Administration (Fda) del primo trattamento antitumorale, pembrolizumab appunto, diretto contro una caratteristica genetica specifica, e non uno specifico tipo di tumore. In particolare, il farmaco è stato approvato per il trattamento di qualsiasi tumore solido non operabile e metastatico che presenti un'alta MSI o un dMMR.

Pembrolizumab approvato per il carcinoma della cervice uterina

A metà giugno 2017, l'agenzia statunitense ha dato il via libera sulla base dello studio di fase II KEYNOTE 158 all'approvazione di pembrolizumab per il trattamento di pazienti con carcinoma della cervice uterina in stadio avanzato, andate in progressione

Immunotherapy in Cervical Cancer

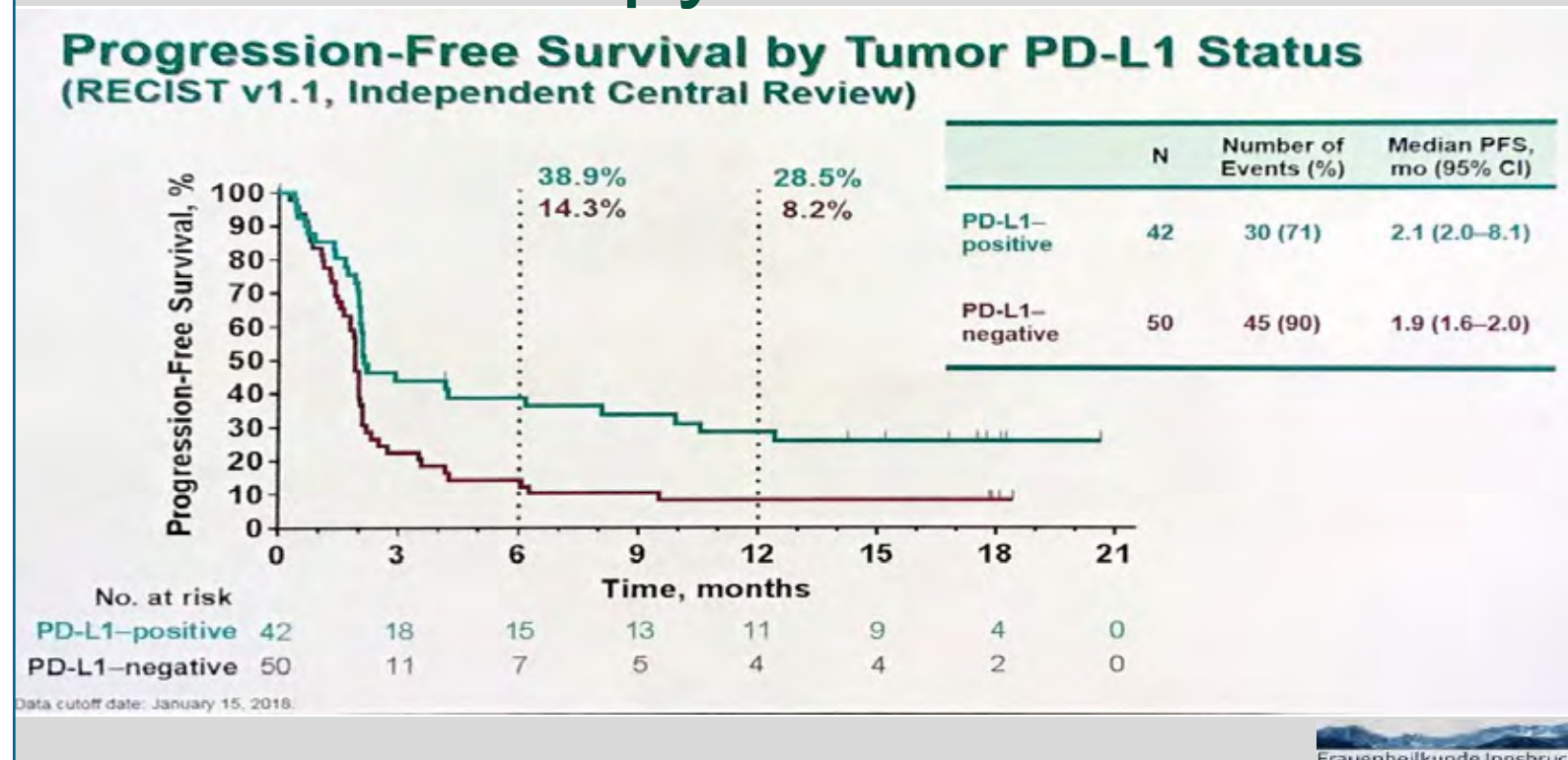


Figura 4

durante o dopo la chemioterapia, i cui tumori esprimono PD-L1 (con CPS ≥ 1 sulla base del test approvato dall'FDA).

Quando si parla di inibitori dei checkpoint immunitari, vale la pena sottolineare che l'obiettivo principale del trattamento non è tanto la percentuale o il tipo di risposta, quanto la sua durata e l'assenza di progressione di malattia. Nello studio KEYNOTE 158, oltre il 90% delle pazienti che hanno risposto al trattamento con pembrolizumab ha mostrato una durata della risposta di oltre 6 mesi, mentre non si sono osservate risposte nelle pazienti con tumori PD-L1-negativi (con CPS < 1). Inoltre, la PFS è risultata nettamente superiore nel gruppo di pazienti con tumori PD-L1-positivi sia a 6 mesi (38,9% contro 14,3%) sia a 12 mesi (28,5% contro 8,2%) (figura 4).

Immunoterapia per il carcinoma ovarico

Per quanto riguarda il tumore ovarico, i dati sul significato prognostico dell'espressione di PD-1 e PD-L1 sono contrastanti. Uno studio del 2016 ha concluso che livelli elevati dei due componenti di questo checkpoint immunitario sono indicatori di una prognosi favorevole nelle pazienti con questo tumore. Invece, in un altro studio su donne con carcinoma ovarico sieroso di alto grado in stadio FIGO III/IV, livelli elevati di PD-1 e PD-L1 sono risultati associati a una PFS e un'OS inferiori.

Come selezionare le pazienti?

Attualmente, i risultati degli studi sull'utilizzo dei checkpoint immunitari nelle pazienti con neoplasie ovariche sono controversi e in generale non sono disponibili

molti marcatori su cui potersi basare per la selezione delle pazienti, al di là dell'espressione di PD-L1 e del carico mutazionale del tumore (tumor mutational burden, TMB). In altri tipi di neoplasie si sa che l'entità del beneficio dipende dal sesso: il genere femminile è associato a un outcome peggiore e la probabilità di risposta alla immunoterapia è maggiore negli uomini.

Se si considerano altri tipi di tumore, come quello al polmone e il melanoma, l'introduzione degli inibitori dei checkpoint immunitari ha rappresentato sicuramente una rivoluzione. Per esempio, i dati pubblicati nel 2017 sul New England Journal of Medicine relativi al trattamento del melanoma avanzato mostrano che negli ultimi 10 anni l'OS a 3 anni è passata praticamente dallo 0% al 60% grazie al trattamento con la combinazione dell'anti-PD-1 nivolumab e l'anti-CTLA4 ipilimumab.

Single agent therapy with immune checkpoint inhibitors in ovarian cancer

	Nivolumab ¹	Pembrolizumab (KEYNOTE-28) ²	Pembrolizumab (KEYNOTE-100) ³	Avelumab ⁴	Atezolizumab ⁵
	Anti-PD1	Anti-PD1	Anti-PD1	Anti-PD-L1	Anti-PD-L1
Patients	20	26	376	124	12
Prior Therapy	≥4 (55%)	≥3 (65%)	A: 1-3 B: 4-6	≥3 (58%)	>6 (58%)
PDL-1 +	80% [IHC]	100% [IHC]	62% CPS <1/>1(>10)	77% [eval in 60%]	83%
ORR	15%	11.5%	8% (17.3% CPS>10)	9.7%	25%

1. Hamanishi J et al. *J Clin Oncol*. 2015;33(34):4015-4022; 2. Varga A et al. ASCO 2015. Abstract 5510; 3. Matulonis U et al. ASCO 2018; 4. Disis ML et al. ASCO 2016. Abstract 5533; 5. Infante J et al. ESMO 2016. Abstract 871P.

Frauenheilkunde Innsbruck

Figura 5

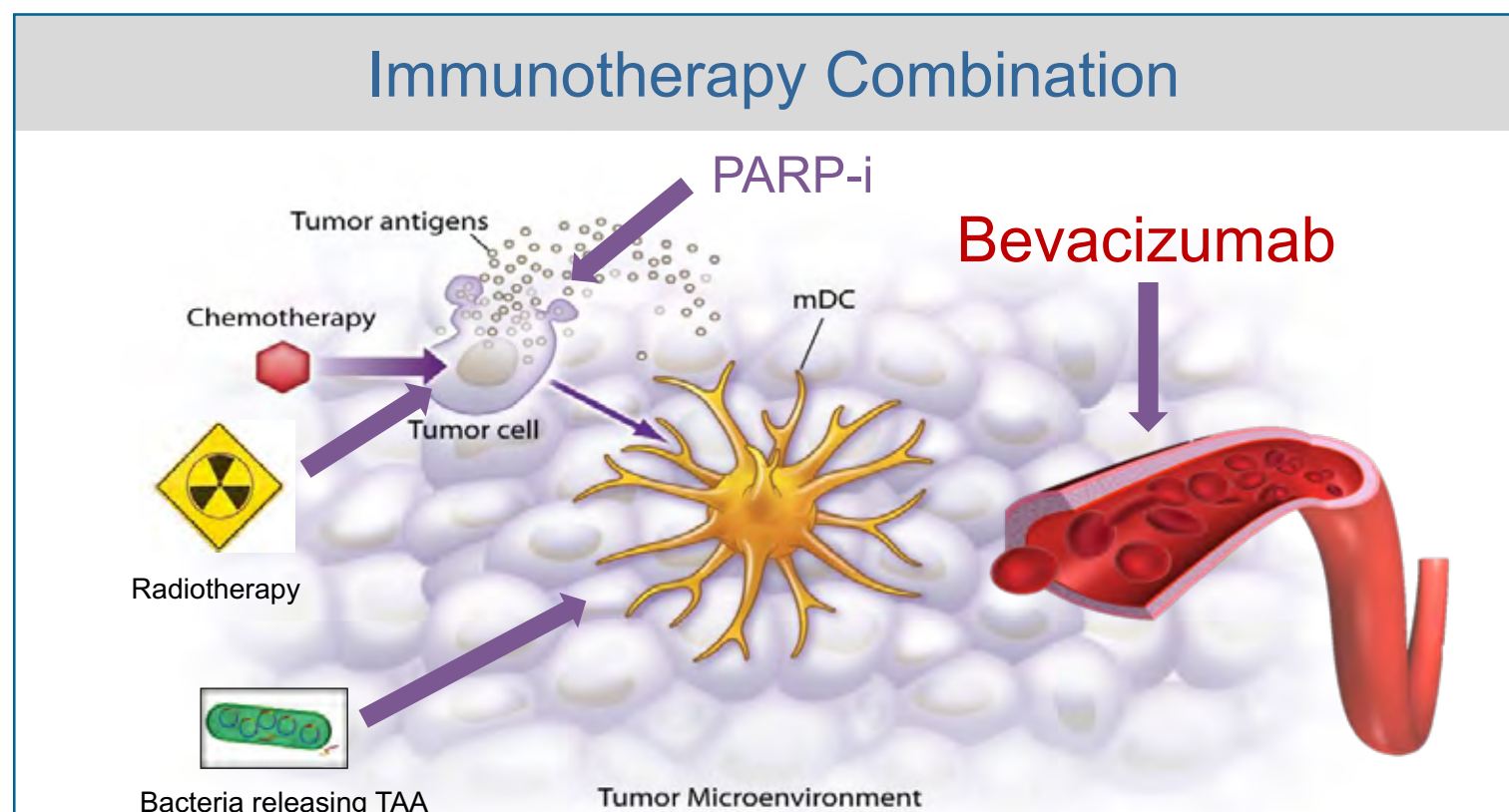


Figura 6

Nel carcinoma ovarico lo sviluppo dell'immunoterapia è senza dubbio più indietro rispetto ad altri tumori. Al congresso di quest'anno dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) sono stati presentati diversi studi su pazienti con tumore ovarico trattate con inibitori dei checkpoint immunitari (nivolumab, avelumab, pembrolizumab, atezolizumab) in monoterapia, nei quali il tasso di risposta complessiva (ORR) è risultato compreso fra l'8 e il 25% (figura 5). In questo ambito, quindi, non si può ancora parlare di rivoluzione; tuttavia, nelle pazienti che rispondono al trattamento, l'outcome appare buono.

Combinazioni tra immunoterapia e altri approcci terapeutici

Per migliorare gli outcome, si sta pensando all'utilizzo degli inibitori dei checkpoint immunitari in combinazione con altri trattamenti: chemioterapia, radioterapia, inibitori di PARP, l'angiogenico bevacizumab, batteri che rilascino antigeni associati ai tumori (tumor-associated antigens, TAA) (figura 6).

La chemioterapia può portare a un aumento del rilascio di TAA che vanno ad agire a livello delle cellule dendritiche e ha dimostrato di aumentare le risposte dei TIL preesistenti, ma non di attenuare i principali meccanismi immunosoppressivi del tumore, né di conferire un beneficio prognostico significativo. I risultati dei singoli trial disponibili sulla combinazione di immunoterapia e chemioterapia sono ancora controversi, ma quest'approccio terapeutico sicuramente continuerà ad esse-

re oggetto di studio nelle neoplasie ginecologiche, se non per il carcinoma ovarico, per quello della cervice uterina o dell'endometrio.

La radioterapia favorisce anch'essa il rilascio di antigeni, ma anche di chemochine che reclutano cellule infiammatorie nel microambiente tumorale, tra cui APC che attivano le cellule T citotossiche. In rare circostanze, l'effetto antitumorale della radioterapia è stato osservato anche al di fuori dell'area irradiata, un fenomeno noto come effetto abscopal, per il quale è stata proposta un'origine immunitaria e che indica come la radioterapia locale provochi effetti sistemici.

Combinazione immunoterapia-inibitori di PARP

Un'ulteriore possibilità per migliorare gli outcome è quella di combinare gli inibitori dei checkpoint immunitari con gli inibitori dell'enzima poli ADP-ribosio polimerasi (PARP). Si è visto, infatti, che biopsie di tumori ovarici con mutazioni dei geni BRCA 1 e BRCA 2 (BRCA 1/2) presentano una maggiore abbondanza di linfociti T citotossici CD8+ infiltranti e che PD-1 è maggiormente espresso nei TIL e nei precursori dei linfociti T di queste biopsie. Inoltre, studi in vitro e sul modello animale hanno evidenziato che gli inibitori di PARP (nello specifico olaparib) aumentano l'espressione di PD-L1 e che in un modello murino singenico di tumore mammario la combinazione con un anti-PD-L1 ha potenziato l'effetto del PARP-inibitore e si è associata a un maggior beneficio terapeutico rispetto a ciascuna delle due monoterapie.

Quest'anno sono stati presentati i risultati di uno studio di fase I in cui si è valutata

l'attività della combinazione del nuovo anti-PD-1 tislelizumab e il nuovo inibitore di PARP pamiparip su una serie di tumori diversi, tra cui anche quello ovarico, ottenendo nella gran parte di essi una buona risposta o una stabilizzazione della malattia.

Risultati interessanti sono emersi anche dallo studio TOPACIO, un trial di fase I/II in cui si è valutata la combinazione dell'inibitore di PARP niraparib con l'anti-PD-1 pembrolizumab su pazienti con carcinoma ovarico platino-resistente. I risultati, presentati all'ultimo congresso dell'ASCO, mostrano un'ORR promettente (25%), ma il dato ancora più interessante è che nel sottogruppo con tumori con BRCA non mutato (wild type) e senza deficit della ricombinazione omologa (HRD-) l'aggiunta di pembrolizumab a niraparib ha portato a un'ORR simile a quella che si ottiene con il solo PARP-inibitore nella popolazione con tumore con BRCA mutato (figura 7).

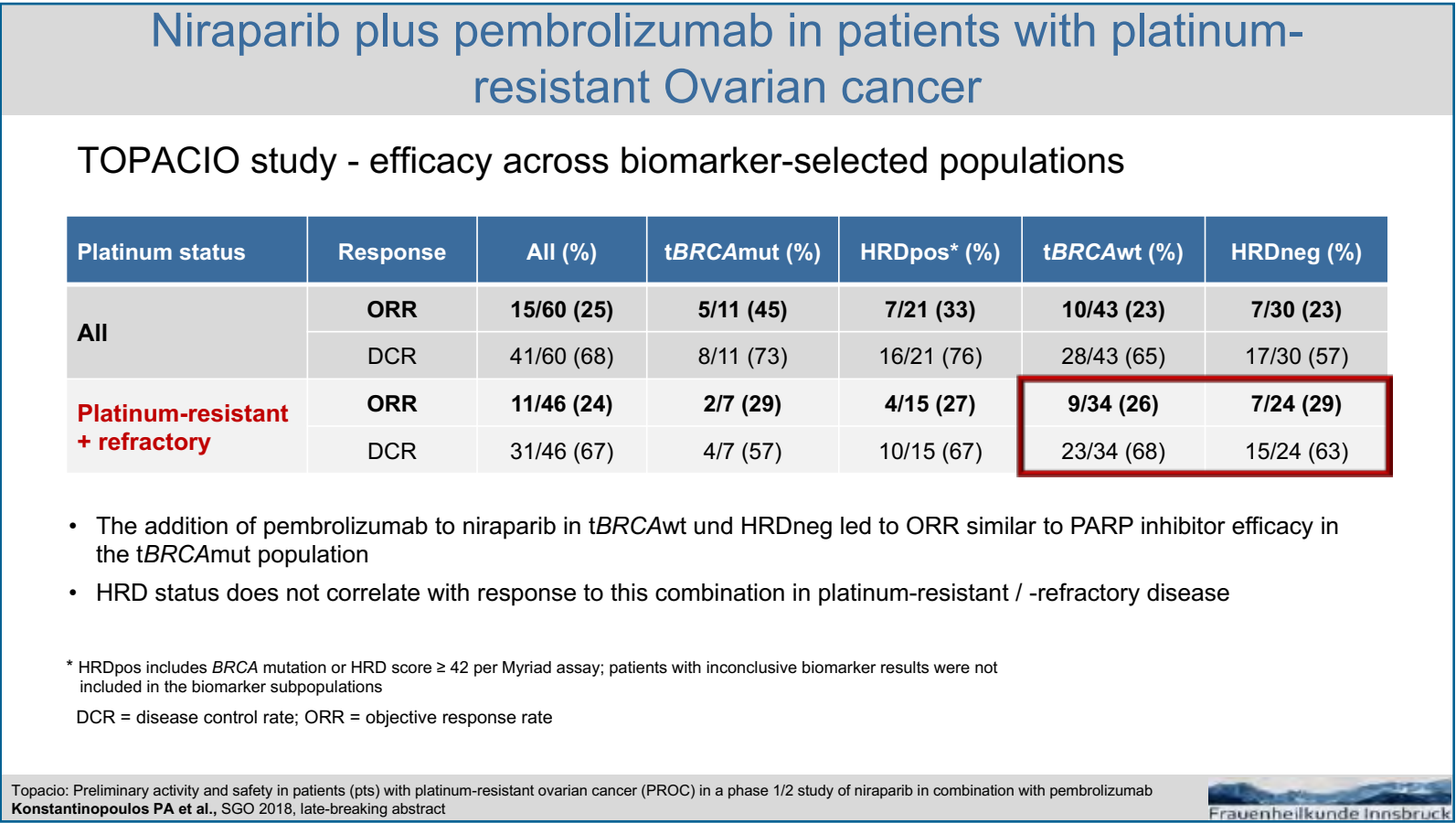


Figura 7

Rationale for combining cancer immunotherapy with anti-VEGF

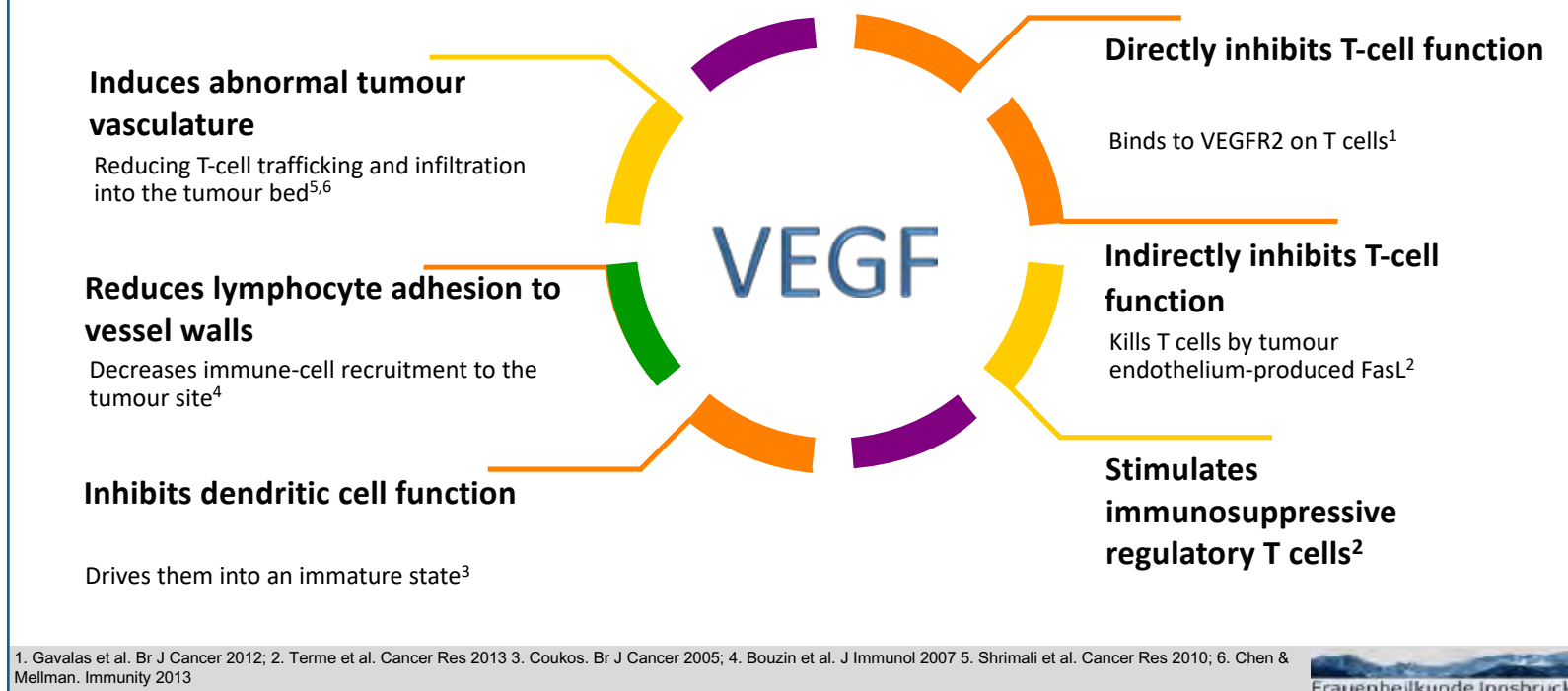


Figura 8

Inoltre, nel marzo scorso, al congresso della Society of Gynecologic Oncology (SGO) sono stati presentati i risultati dello studio di fase II MEDIOLA, nel quale si è valutata la combinazione di olaparib con l'anti-PD-L1 durvalumab in pazienti con carcinoma ovarico recidivato platino-sensibile e BRCA-mutato. L'ORR è risultata superiore al 70%, con un tasso di risposta completa del 19%, un risultato ritenuto promettente dagli autori, tanto che questa combinazione sarà testata prossimamente anche nelle pazienti con tumori con BRCA wild type, nonché come terapia di prima linea in uno studio di fase III già avviato.

Combinazione immunoterapia-antiangiogenico

Si sta valutando anche la possibilità di associare l'immunoterapia con l'anti-VEGF bevacizumab. Il rationale per la combinazione dei due approcci è decisamente solido. Il VEGF, infatti, inibisce direttamente e indirettamente la funzione T-cellulare, stimola le cellule T-reg immunosoppressive, inibisce la funzione

delle cellule dendritiche, riduce l'adesione dei linfociti alle pareti dei vasi sanguigni e riduce la migrazione e l'infiltrazione dei linfociti T nel letto tumorale (figura 8).

Questa combinazione è al vaglio degli sperimentatori, per esempio, nello studio di fase III ATALANTE, in cui si sta testando l'aggiunta dell'anti PD-L1 atezolizumab alla chemioterapia con carboplatino e paclitaxel più bevacizumab in 351 pazienti con carcinoma ovarico ricorrente, platino-sensibile, già trattate con almeno una terapia di prima linea.

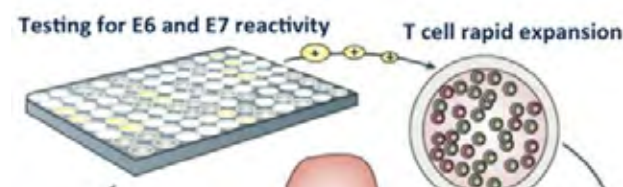
Immunoterapia personalizzata

Una delle prospettive per il prossimo futuro nell'ambito dell'immunoterapia è quella della personalizzazione della cura tramite diversi approcci innovativi.

Uno di questi è rappresentato dalla creazione di vaccini a RNA contro il mutanoma, cioè il set di mutazioni specifico per ogni paziente, che a grandi linee segue il principio adottato da Rosenberg per l'induzione di nuovi antigeni. I risultati ottenuti per ora nel melanoma sono davvero notevoli.

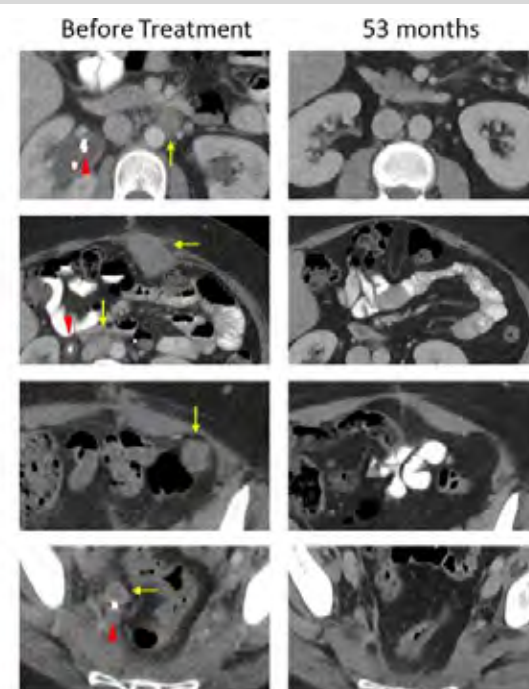
Il gruppo di George Coukos ha dimostrato quest'anno che in teoria tale approccio è possibile anche nel carcinoma ovarico, nonostante in questo tipo di tumore il TMB sia piuttosto basso. Nel loro studio, i ricercatori hanno effettuato un'analisi completa e approfondita dei linfociti T circolanti e dei TIL e sono andati a cercare linfociti T CD8+ con neoepitopi specifici, identificandoli (oligoclonali e polifunzionali) nella maggior parte delle pazienti con carcinoma ovarico avanzato studiate, naïve all'immunoterapia. Il riconoscimento dei neoepitopi è risultato discordante

HPV-TIL for metastatic HPV+ cervical cancer



Summary of the Findings

- Tumor response in 5/18 patients with cervical cancer
 - 2 ongoing, complete responses (53 months and 67 months)
- Tumor response in 1/5 patients with HNSCC
- Tumor response in 1/5 patients with anal SCC
- Correlation of HPV reactivity of the TILs with response
- Correlation of HPV reactive TIL engraftment with response



Christian Hinrichs et al., ASCO 2018

Frauenheilkunde Innsbruck

Figura 9

nei linfociti T circolanti e dei TIL e si è riscontrato più frequentemente nei TIL, caratterizzati da una maggiore avidità funzionale e TCR unici, con un'affinità maggiore rispetto alle controparti ematiche. Secondo gli autori, i risultati della ricerca implicano che è possibile identificare linfociti T CD8+ con neoepitopi specifici anche in tumori con un TMB relativamente basso e che la validazione di neoepitopi nei TIL amplia le possibilità di mettere a punto immunoterapie personalizzate basate sul mutanoma per questi tumori.

Un'ulteriore forma di immunoterapia è la cosiddetta terapia cellulare adottiva (o trasferimento adottivo di cellule T, ACT). Questa strategia è stata testata su una coorte di pazienti con carcinoma della cervice uterina metastatico HPV-positivo in uno studio di fase II presentato quest'anno al congresso dell'ASCO. I ricercatori hanno trattato 18 pazienti (sottoposte precedentemente a una linfodeplezione) con una singola infusione di TIL

generati, quando possibile, da sottocolture di TIL che mostravano una reattività nei confronti delle proteine oncogeniche dell'HPV (HPV-TIL) (figura 9). I risultati ottenuti sono interessanti: l'ORR è risultata del 28% e due pazienti hanno ottenuto una risposta completa, ancora in corso al momento dell'analisi.

Entro il prossimo anno, invece, dovrebbe partire uno studio che prevede l'utilizzo di un sistema di espressione di TAA veicolato nel paziente tramite un plasmide batterico codificante la proteina di fusione tLLO-E7. Il batterio è *Listeria monocytogenes* attenuato, tLLO è una versione trunca della listeriolysina O (LLO) ed E7 è una proteina espressa costitutivamente dalla maggior parte dei tumori cervicali, che viene integrata nel genoma dell'ospite ed è necessaria per il mantenimento dello stato di malignità, il che la rende

un target ideale per l'immunoterapia contro il carcinoma della cervice uterina. Questo vettore batterico codificante tLLO-E7 viene iniettato nel paziente, dove viene principalmente fagocitato dalle ACP come i macrofagi e le cellule dendritiche, e quindi ucciso nei fagosomi, dove tLLO-E7 viene degradata in peptidi che entrano nel pathway dell'MHC di classe II. Alcuni batteri, tuttavia, sfuggono ai fagosomi grazie all'azione della LLO ed entrano nel citosol, dove vengono degradati dai proteasomi in peptidi che vengono presentati attraverso il pathway dell'MHC di classe I. Il riconoscimento dei complessi peptide-MHC da parte di cellule T citotossiche CD4+ (nel caso dell'MHC II) e CD8+ (nel caso dell'MHC I) specifiche porterà alla loro attivazione e differenziazione in cellule T effettrici, entrambi importanti per avere una risposta antitumorale efficace (figura 10).

Infine, un altro tipo di immunoterapia cellulare personalizzata allo studio per il trattamento delle neoplasie ginecologiche è quella con le cosiddette CAR T-cells, cellule T del paziente modificate geneticamente in modo da esprimere un recettore chimerico in grado di riconoscere un antigene tumorale (chimeric antigen receptor, CAR) e poi reinfuse nel paziente stesso, una strategia, questa, che ha già dato i suoi frutti in alcuni tipi di tumori del sangue. Per esempio, in uno studio presentato quest'anno al congresso dell'ASCO i ricercatori hanno sperimentato il trattamento di 12 pazienti con un carcinoma epiteliale metastatico HPV-16-positivo con CAR T-cells in grado di riconoscere E6, una proteina oncogenica espressa in modo costitutivo da questo tumore.

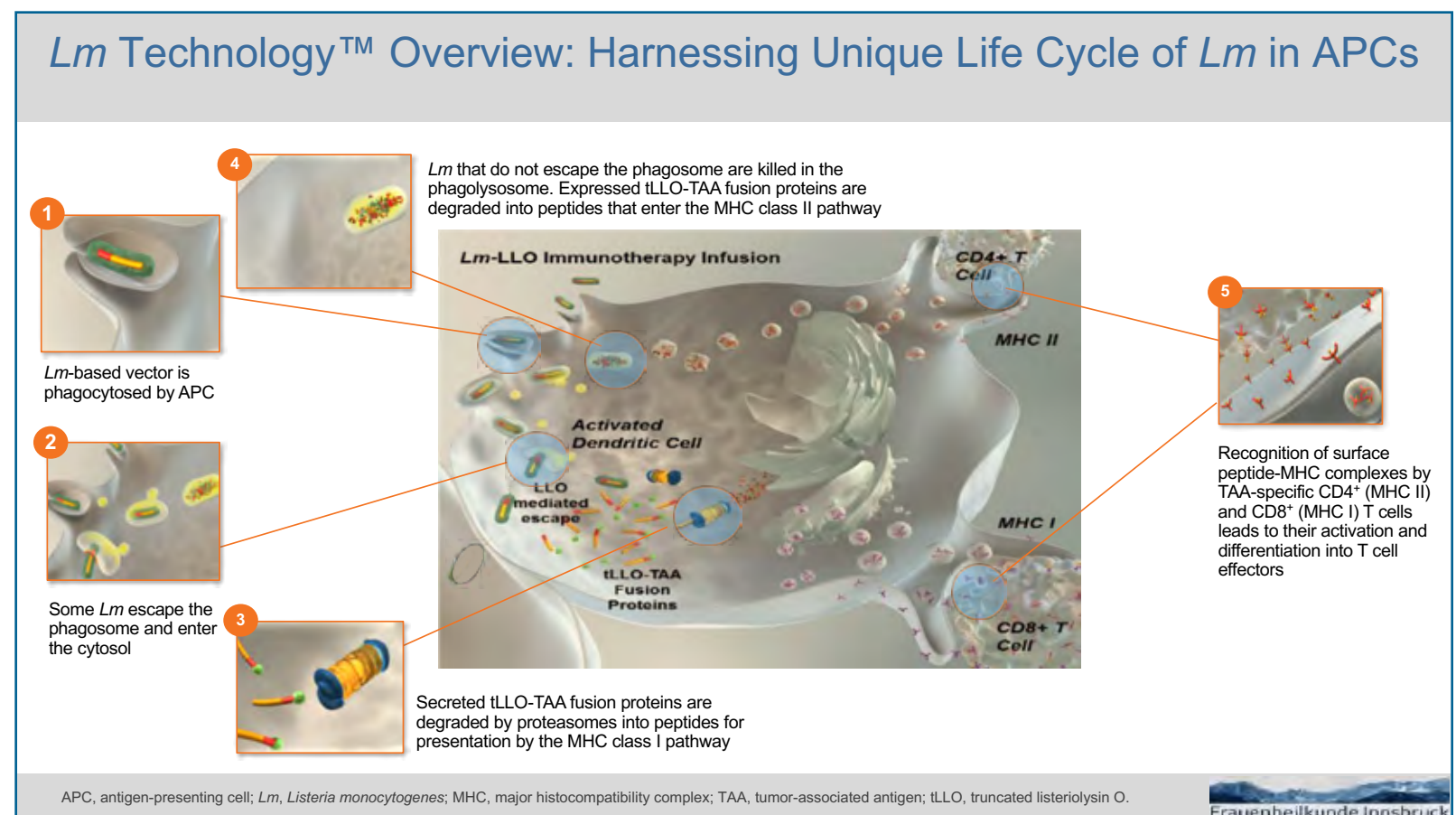
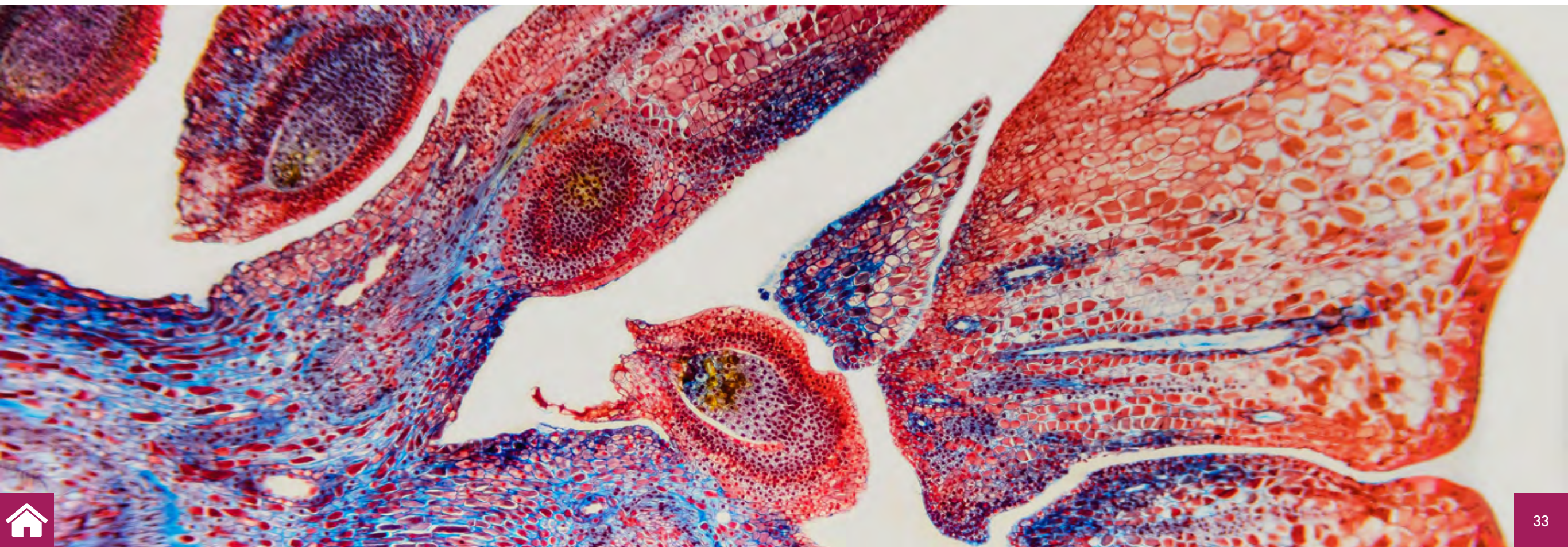


Figura 10





- È stata appena sperimentata con successo un'immunoterapia cellulare adottiva in una donna con tumore al seno HR+ metastatico con una prognosi di soli 3 mesi di vita.
- Le prime forme di immunoterapia, rivelatesi inefficaci, consistevano in una stimolazione aspecifica del sistema immunitario.
- Gli inibitori dei checkpoint immunitari sono farmaci che bloccano l'interazione tra i componenti di tali checkpoint (per es. PD-1 e PD-L1), impedendo la soppressione della risposta immunitaria antitumorale.
- Nel giugno 2017 l'FDA ha approvato pembrolizumab per le pazienti con carcinoma della cervice uterina avanzato, progredito durante o dopo la chemioterapia e positivo per PD-L1.
- Lo sviluppo degli inibitori dei checkpoint immunitari nel carcinoma ovarico è in ritardo rispetto ad altri tumori, ma nelle donne che rispondono l'outcome appare buono.
- Per migliorare i risultati si stanno sperimentando combinazioni di inibitori dei checkpoint immunitari e altri trattamenti: chemioterapia, radioterapia, inibitori di PARP, bevacizumab, batteri che rilasciano TAA.
- Nello studio di fase I/II TOPACIO, la combinazione di pembrolizumab e niraparib si è associata a un'ORR promettente, anche nelle donne con BRCA wild type e HRD-.
- Nello studio ATALANTE si sta testando l'aggiunta di atezolizumab alla chemioterapia con carboplatino e paclitaxel più bevacizumab in pazienti con carcinoma ovarico ricorrente, platino-sensibile, già trattate almeno in prima linea.
- Sono allo studio anche diverse forme di immunoterapia personalizzata: vaccini a RNA contro il mutanoma, terapia cellulare adottiva con TIL reattivi nei confronti di proteine oncogeniche dell'HPV per il carcinoma endometriale, batteri modificati in modo da rilasciare TAA che attivano cellule T effettrici, CAR T-cells.

ASCO 2018: quali sono gli studi di punta sul tumore ovarico?

Tratto dalla relazione di **Sandro Pignata**

Direttore Oncologia Medica Uro-Ginecologica, Istituto Nazionale Tumori IRCCS-Fondazione G. Pascale, Napoli

La XXXI Riunione Nazionale del gruppo MITO ha fornito anche l'occasione per passare in rassegna gli studi più importanti sul tumore ovarico presentati quest'anno al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), conclusosi poco tempo prima a Chicago.

Lo studio MITO16B

Un ruolo da protagonista fra i trial di maggiore interesse discussi al congresso americano spetta proprio a uno studio del gruppo MITO, lo studio MITO16B-MaNGO OV2B-ENGOT OV17 (o, più semplicemente, studio MITO16B), un trial accademico promosso e coordinato dalla Istituto Nazionale Tumori IRCCS-Fondazione G. Pascale di Napoli.

L'obiettivo chiave della ricerca era valutare se l'aggiunta dell'anti-VEGF bevacizumab alla chemioterapia a base di platino sia in grado di aumentare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) di pazienti con tumore ovarico avanzato alla prima recidiva, platino-sensibile, cioè recidivate dopo almeno 6 mesi dall'ultima somministrazione di platino e già trattate con l'antiangiogenico in prima linea.

Allo studio hanno contribuito 64 centri di quattro Paesi europei (oltre all'Italia anche Francia, Svizzera e Grecia), nei quali sono state arruolate 405 donne con carcinoma ovarico in stadio IIIB-IV della classificazione FIGO, in progressione secondo i criteri RECIST, con performance status ECOG non superiore a 2 e con funzione d'organo normale.



Dott. Sandro Pignata

Le novità dall'ASCO sulle neoplasie ovariche

GUARDA IL VIDEO

Le partecipanti sono state assegnate in rapporto 1:1 al trattamento standard con 6 cicli di chemioterapia (carboplatino/paclitaxel o carboplatino/gemcitabina o carboplatino/doxorubicina liposomiale pegilata) con o senza l'aggiunta di bevacizumab, somministrato assieme alla chemio e poi proseguito come terapia di mantenimento, fino alla progressione della malattia.

I risultati dimostrano che nella popolazione studiata, un rechallenge con bevacizumab in combinazione con la chemioterapia standard comporta un prolungamento significativo della PFS, senza tossicità inattese. Infatti, la PFS mediana è risultata di 11,8 mesi nel gruppo di pazienti trattate per la seconda volta con l'anti-VEGF contro 8,8 mesi nel gruppo di controllo (HR 0,51; IC al 95% 0,41-0,64; $P < 0,001$) (figura 1).

Il beneficio di PFS offerto dal ritrattamento con bevacizumab è stato confermato in tutti i principali sottogruppi analizzati ed è risultato indipendente dall'età (minore o maggiore di 65 anni), dal performance status (0 oppure 1-2), dal fatto che le pazienti avessero già finito oppure no il trattamento con bevacizumab al momento della progressione dopo la prima linea, dal tipo di chemioterapia backbone effettuata e dalla presenza o meno di malattia residua dopo la chirurgia iniziale.

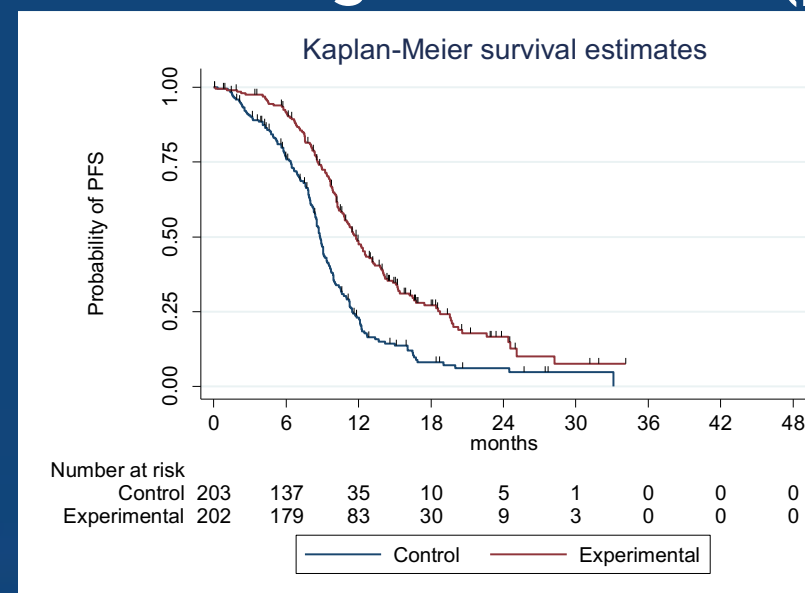
Per ora, invece, l'aggiunta dell'antiangiogenico alla chemioterapia standard non sembra avere un impatto significativo sulla sopravvivenza globale (OS) la cui mediana è risultata molto simile con bevacizumab e senza (rispettivamente 27,1 mesi e 26,7 mesi; HR 1,00; P = 0,98). Tuttavia, i dati di OS non sono ancora maturi.

Lo studio è tuttora in corso e sta proseguendo al suo interno anche un progetto di ricerca traslazionale, sostenuto in parte dall'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC) e dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), volto a individuare eventuali biomarcatori prognostici o predittivi di risposta al trattamento con l'antiangiogenico nella popolazione studiata.

Chirurgia di prima linea

La chirurgia citoreducente primaria (PDS) seguita dalla chemioterapia è stata considerata per decenni il trattamento standard di prima linea per le pazienti con carcinoma ovarico avanzato. Due studi randomizzati di fase III – l'EORTC-GCG, del 2018, e il CHORUS, del 2015 – hanno provato a valutare un approccio alternativo: una chemioterapia neoadiuvante (NACT) seguita dalla cosiddetta chirurgia citoreducente di intervallo (IDS). Questi studi, tuttavia, presentavano diverse limitazioni, specie sul fronte della qualità della chirurgia, e per questo motivo non è ancora

PFS Investigator assessed (primary end-point)



	Standard	Experimental	Log Rank P
# events	161	143	
Median PFS	8.8 mos	11.8 mos	<0.001
HR* (95%CI)	0.51 (0.41-0.65)		
*adjusted by: age, PS, centre size, bevacizumab at relapse, chemo backbone, residual disease at initial surgery			

Figura 1

del tutto chiaro quale sia il momento ottimale per la terapia chirurgica nelle donne con carcinoma ovarico avanzato. Due studi presentati all'ASCO, uno del Japan Clinical Oncology Group (JCOG) e uno tutto italiano, lo studio SCORPION, hanno provato a dirimere la questione.

Lo studio JCOG0602

Lo studio 0602 del JCOG è un trial multicentrico di randomizzato di fase III, di non inferiorità, in cui si è confrontata la PDS con la NACT seguita dall'IDS in 301 pazienti con carcinoma ovarico, peritoneale o delle tube di Falloppio avanzato (stadio FIGO III/IV).

Le partecipanti sono state assegnate in rapporto 1:1 al trattamento standard (PDS più 8 cicli di chemioterapia con paclitaxel e carboplatino) oppure a quattro cicli di NACT (con lo stesso regime chemioterapico) seguiti dall'IDS e da altri quattro cicli di chemio. L'endpoint primario era l'OS, mentre l'endpoint secondario chiave era rappresentato dalla PFS.

L'analisi dei dati non ha evidenziato differenze significative fra i due approcci per nessuno dei due endpoint (figura 2). L'OS mediana è risultata pari a 44,3 mesi nel braccio sottoposto alla

NACT contro 49 mesi nel braccio trattato con l'approccio standard (HR 1,05; P = 0,24), mentre la PFS mediana è risultata pari rispettivamente a 16,4 mesi contro 15,1 mesi (HR 0,96).

Gli autori concludono che la NACT non può essere considerata tout court un sostituto della chirurgia primaria nel trattamento di prima linea di queste pazienti, ma può esserlo in quelle in cattive condizioni generali e con un'istologia particolarmente chemiosensibile.

Lo studio SCORPION

Lo studio SCORPION, coordinato da Anna Fagotti e Giovanni Scambia, del Policlinico Gemelli di Roma, aveva fondamentalmente lo stesso obiettivo del trial giapponese : confrontare l'efficacia della NACT seguita dalla chirurgia con quella della PDS, ma era un trial di superiorità e aveva come endpoint primario la PFS.

Gli autori hanno arruolato 171 pazienti con carcinoma ovarico epiteliale avanzato (stadio FIGO IIIC/IV) e le hanno assegnate in parti uguali all'approccio neoadiuvante o a quello standard.

Anche in questo caso, come nello studio precedente, non sono emerse differenze significative fra i due bracci di trattamento né per la PFS (15 mesi con la NACT contro 14 mesi con la PDS; HR 1,06; P = 0,729), né per l'OS (rispettivamente non raggiunta contro 41 mesi; HR 0,88; P = 0,595) (figura 3). Il trial

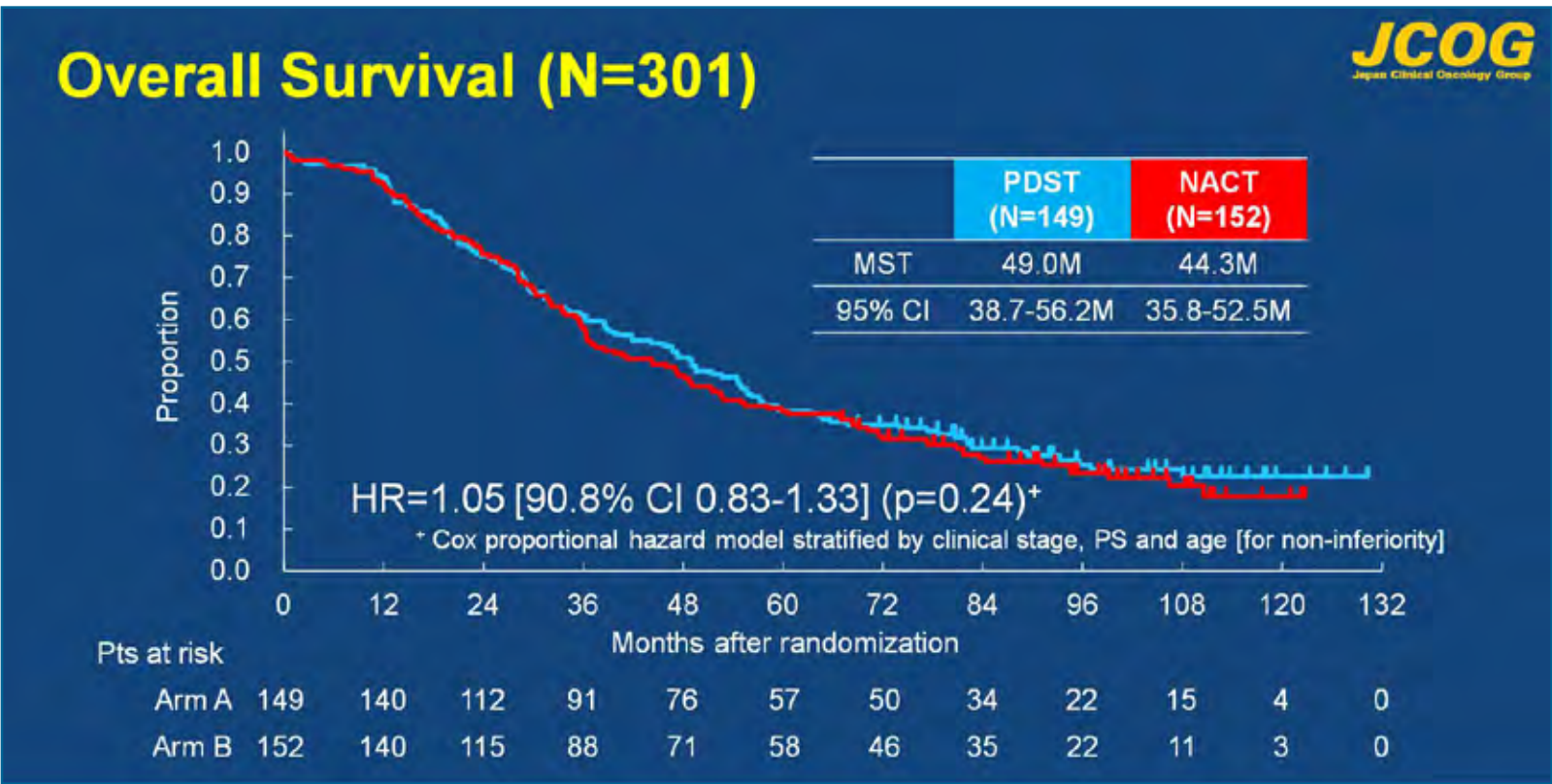


Figura 2

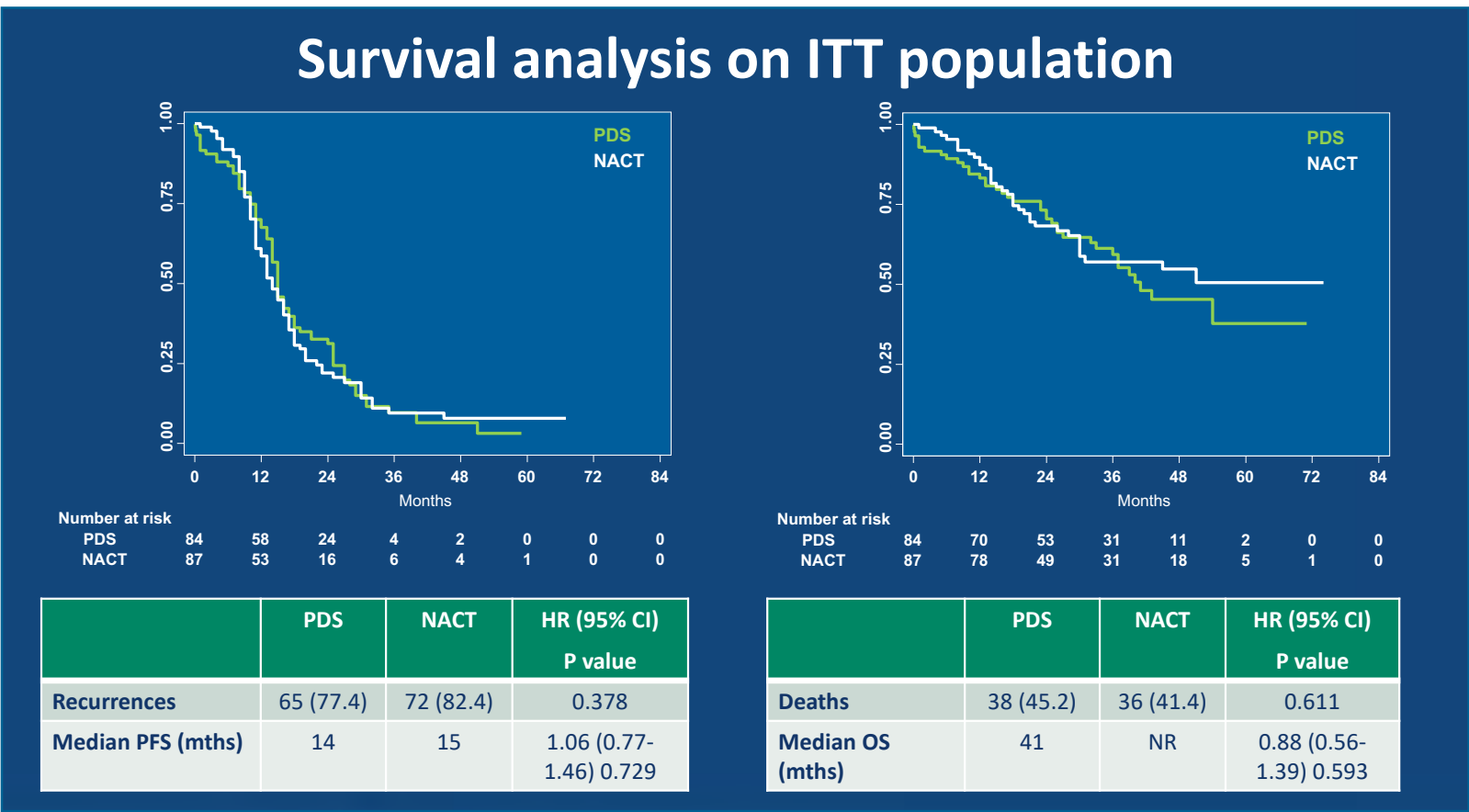


Figura 3

conferma, tuttavia, che con la strategia neoadiuvante si ha una minore incidenza di complicanze post-operatorie, un dato emerso pressoché in tutti gli studi sulla NACT effettuati fino ad oggi.

La caratteristica che rende unico lo studio SCORPION, invece, è il fatto di essere monocentrico, e quindi fatto da un'unica scuola chirurgica, a differenza di tutti gli altri trial sulla NACT, criticati proprio per la variabilità dei chirurghi che vi avevano partecipato.

Una risposta definitiva su quale sia il migliore tra i due approcci arriverà comunque dallo studio TRUST, uno trial multicentrico internazionale nel quale si confronterà l'effetto sull'OS della NACT seguita dall'IDS e della PDS in 686 pazienti con carcinoma ovarico, peritoneale o delle tube di Falloppio, e in cui i centri partecipanti dovranno soddisfare specifici criteri di qualità, al fine di garantire un'adeguata qualità della chirurgia. Inoltre, a differenza di tutti gli altri studi precedenti, le pazienti saranno selezionate in base allo score laparoscopico.

Recidiva platino-resistente

Lo studio KEYNOTE-100

Un lavoro degno di nota presentato all'ASCO, inerente al setting della recidiva platino-resistente e in cui si è esplorato l'utilizzo dell'immunoterapia, è lo studio KEYNOTE-100. Si tratta di uno studio di fase II di cui sono stati presentati i dati ad interim di attività e sicurezza dell'anti-PD-1 pembrolizumab in monoterapia in 376 pazienti con carcinoma ovarico, peritoneale primario o delle tube di Falloppio avanzato e ricorrente, di cui 285 già trattate con da una a tre linee di terapia (coorte A) e 91 con da quattro a sei linee (coorte B).

La percentuale di risposta complessiva (ORR) è risultata molto bassa (7,4% nella coorte A e 9,9% nella coorte B), così come la PFS mediana (2,1 mesi in entrambe le coorti); modesta anche l'OS (rispettivamente non raggiunta e 17,6 mesi). Si tratta di risultati deludenti per quanto riguarda l'immunoterapia nella recidiva pluritrattata, che confermano quanto già visto in qualche misura con avelumab, nivolumab e altri farmaci immunoterapici.

Analizzando i sottogruppi stratificati in base all'espressione di PD-L1 (CPS < 1; CPS ≥ 1; CPS ≥ 10), tuttavia, emergono dati più interessanti in termini di percentuale di risposta, che aumenta all'aumentare dell'espressione del ligando e nel sottogruppo con CPS ≥ 10 arriva al 18,2% nella coorte A e 17,1% nell'insieme delle due coorti (figura 4).

Questi dati sembrano suggerire che si possa proporre una selezione delle pazienti sulla base dell'espressione di PDL1 e

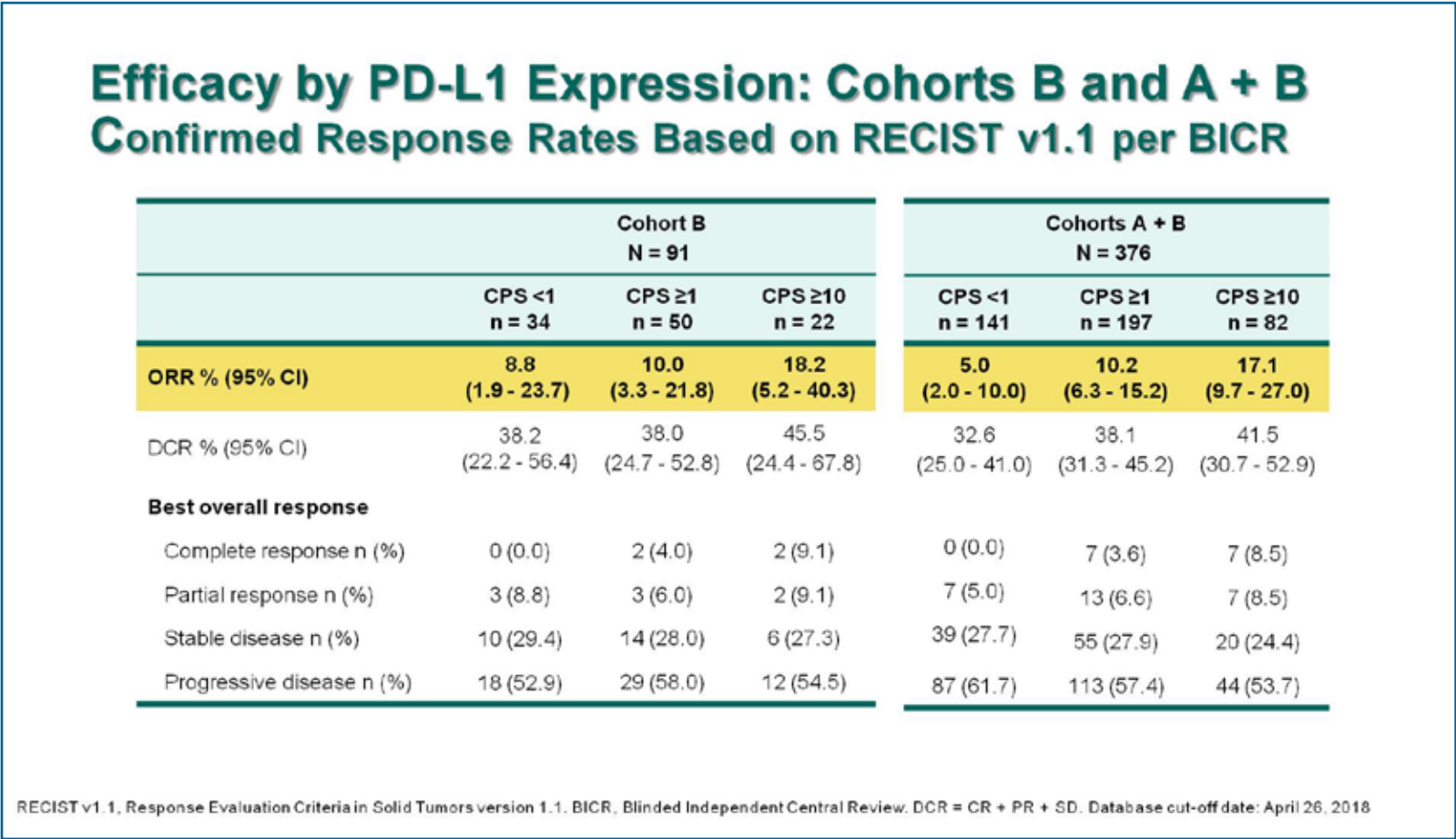


Figura 4

cambiano un po' la strategia di ricerca da adottare con i farmaci immunoterapici, in quanto rafforzano la necessità di testare l'espressione di PD-L1 per poterne analizzare l'efficacia.

Lo studio QUADRA

Un altro lavoro certamente interessante presentato a Chicago, sempre nel setting della recidiva platino-resistente, è lo studio QUADRA, un trial multicentrico di fase II, in aperto e a singolo braccio, in cui si è valutato il PARP-inibitore niraparib in monoterapia in 458 pazienti con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, peritoneale primario o delle tube di Falloppio avanzato, pretrattate con diverse linee di chemioterapia.

Le pazienti arruolate erano rappresentative di un'ampia casistica di donne in stadio avanzato e altamente pretrattate. Il 68%

del campione era resistente o refrattario al platino, il 19% aveva mutazioni di BRCA e il 27% aveva già fatto almeno sei linee di trattamento.

Niraparib, come già gli altri due inibitori di PARP prima di lui, ha dimostrato di poter portare in questo setting di pazienti, altamente pretrattate, a una percentuale di risposta di tutta rilevanza. Infatti, nelle pazienti HRD-positive (che comprendono pazienti sia BRCA-mutate sia con BRCA wild type) alla quarta o quinta linea di terapia e ritenute platino-sensibili all'ultima terapia a base di platino effettuata, l'ORR è risultata del 27%. Lo studio ha quindi centrato il suo endpoint primario. In più, si sono osservate risposte anche nelle pazienti HRD-positive resistenti o refrattarie al platino, nelle quali l'ORR è risultata del 10% (figura 5).

Response Status in Biomarker-Defined Populations

4th line or later

	BRCAmut*		HRDpos	
	ORR	CBR16	ORR	CBR16
Platinum-sensitive to last line of platinum therapy (including platinum ineligible)	39% (7/18)	72% (13/18)	27% (14/51)	49% (25/51)
Platinum-resistant or -refractory	27% (10/37)	43% (16/37)	10% (12/120)	33% (39/120)
Total**	31% (17/55)	53% (29/55)	15% (26/171)	37% (64/171)

*BRCAmut includes patients with both germline or somatic mutations.
**Total includes platinum-sensitive, -resistant and -refractory patients. Additional 16 HRDpos (8 BRCAmut) patients had unknown platinum status; of these, 3 had PR and 10 had CR+PR+SD for at least 16 weeks.
PARPi-exposed patients are not included.

Inoltre, le risposte a niraparib sono risultate durature. Il 44% delle risposte è durato per almeno 12 mesi e l'OS è risultata di 17,2 mesi, un dato, quest'ultimo, che in una popolazione di pazienti così fortemente pretrattate è senz'altro significativo.

Chirurgia secondaria nella recidiva platino-sensibile

Lo studio GOG 213

Infine, fra i trial di interesse portati quest'anno all'ASCO sul carcinoma ovarico va segnalato anche lo studio 213 del Gynecologic Oncology Group (GOG) sull'impiego della chirurgia nella recidiva platino-sensibile.

Lo scorso anno, sempre all'ASCO, erano stati presentati dati preliminari dello stu-

Figura 5



dio AGO DESKTOP III, che mostravano un vantaggio di PFS associato alla chirurgia secondaria. Quest'anno, invece, sono stati presentati alcuni risultati dello studio GOG 213, un trial randomizzato di fase III in cui si è valutato l'effetto sulla sopravvivenza della chirurgia citoriduttiva secondaria, seguita dalla chemioterapia con o senza bevacizumab, in 674 donne con carcinoma ovarico, peritoneale primario o delle tube di Falloppio ricorrente, platino-sensibile.

Il disegno del trial prevedeva una doppia randomizzazione: 107 pazienti sono state divise in due bracci, uno sottoposto all'intervento chirurgico e uno no; successivamente, tutte le pazienti arruolate sono state assegnate casualmente al trattamento con la chemioterapia a base di carboplatino e paclitaxel, con o senza bevacizumab.

I dati sull'effetto dell'aggiunta dell'anti-VEGF alla chemioterapia erano già stati presentati in precedenza. Ora, a Chicago, sono stati portati i risultati del confronto chirurgia sì/chirurgia no, che mostrano come, nella popolazione studiata, la citoriduzione secondaria non sia risultata associata a un miglioramento significativo dell'OS e della PFS rispetto al non fare l'intervento (figura 6).

Il grado di successo della chirurgia sembra, però avere la sua importanza: infatti, nelle pazienti in cui si è ottenuta una resezione chirurgica ottimale (R0) si è notato un miglioramento della PFS rispetto a quelle con malattia residua post-operatoria. Tuttavia, la resezione R0 non ha migliorato l'OS rispetto alla sola chemioterapia, nonostante un prolungamento della PFS.

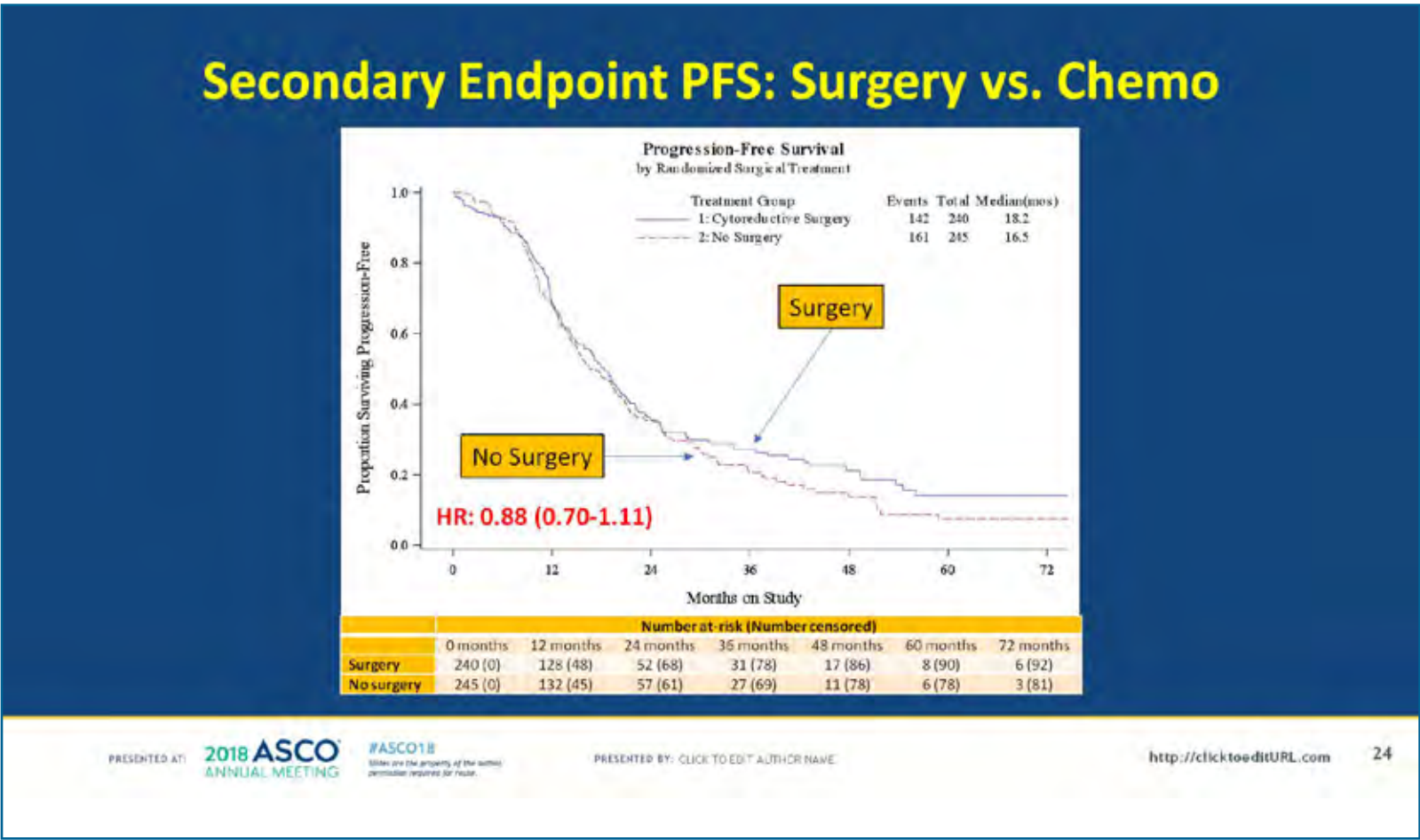


Figura 6

Dunque, i dati di PFS dello studio GOG 213 paiono in controtendenza rispetto a quelli dell'AGO DESKTOP III (i dati di OS di quest'ultimo saranno disponibili l'anno prossimo). I due trial non possono essere comparati direttamente, perché condotti su due popolazioni leggermente diverse, ma c'è già un accordo tra il GOG e l'AGO per analizzarne i risultati congiuntamente e verificare se esistono sottogruppi di pazienti che potrebbero beneficiare della citoriduzione secondaria oppure no.



- Lo studio MIT016B evidenzia che nel tumore ovarico avanzato alla prima recidiva, platino-sensibile, un rechallenge con bevacizumab più la chemioterapia standard prolunga in modo significativo la PFS, senza tossicità inattese.
- Lo studio di fase III JCOG0602, di non inferiorità, ha confrontato la PDS con la NACT seguita dall'IDS in donne con tumore avanzato, senza mostrare differenze significative di OS e PFS fra i due approcci.
- Lo studio italiano SCORPION conferma l'assenza di differenze significative di OS e PFS fra l'approccio neoadiuvante e quello standard, ma anche la minore incidenza di complicanze post-operatorie nel primo caso.
- Lo studio di fase II KEYNOTE-100 ha testato pembrolizumab nella recidiva platino-resistente pluritrattata, con risultati deludenti di ORR e PFS; tuttavia suggerisce la possibilità di selezionare le pazienti in base all'espressione di PD-L1.
- Nello studio di fase II QUADRA su donne con recidiva platino-resistente, altamente pretrattate, niraparib in monoterapia ha portato a percentuali di risposta interessanti e durature per questa popolazione di pazienti.
- Una nuova analisi dello studio GOG 213 su donne con recidiva platino-sensibile mostra che la citoriduzione secondaria non migliora in modo significativo OS e PFS rispetto al non fare l'intervento.

La ricerca biomedica in Italia e in Europa

Tratto dalla relazione di **Gennaro Daniele**

Unità di Sperimentazioni Cliniche, Istituto Nazionale Tumori IRC-CS-Fondazione G. Pascale, Napoli

Il Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica pubblicato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (Aifa) nel 2017 offre una lettura retrospettiva dell'andamento della ricerca sui farmaci in Italia e restituisce un'interessante fotografia di come lo sviluppo del settore evolva nel nostro Paese, offrendo spunti utili per conoscere le aree terapeutiche maggiormente indagate, quelle su

cui potenziare gli investimenti e, soprattutto, i ritorni in termini di salute per i pazienti.

Numero delle sperimentazioni in Italia

Il primo dato è che, negli ultimi 10 anni, il numero totale di sperimentazioni approvate in Italia è rimasto piuttosto stabile. Fino al dicembre 2012, l'iter autorizzativo per le sperimentazioni cliniche prevedeva il solo rilascio del parere da parte del Comitato Etico coordinatore. Successivamente, tutte le sperimentazioni hanno dovuto ricevere l'autorizzazione da parte dell'Aifa. A ca-

vallo di questa transizione, si è assistito a una fisiologica flessione nel numero di autorizzazioni, che comunque è stata recuperata negli anni successivi. Nel 2016, sono state approvate dall'Agenzia 660 sperimentazioni cliniche (figura 1).

Questi dati dimostrano che la ricerca clinica in Italia gode di buona salute e questo è dimostrato anche da uno studio pubblicato lo scorso novembre su *Lancet Oncology* che mostra come, in termini di produttività, siamo al secondo posto, subito dopo il Regno Unito. Ciò vuol dire che nel nostro Paese si producono studi di elevata qualità, soprattutto nell'ambito oncologico, con un elevato "impact factor" (figura 2).

Nella divisione per aree terapeutiche, l'oncologia rappresenta ancora il campo in cui si sperimenta di più. Nonostante la

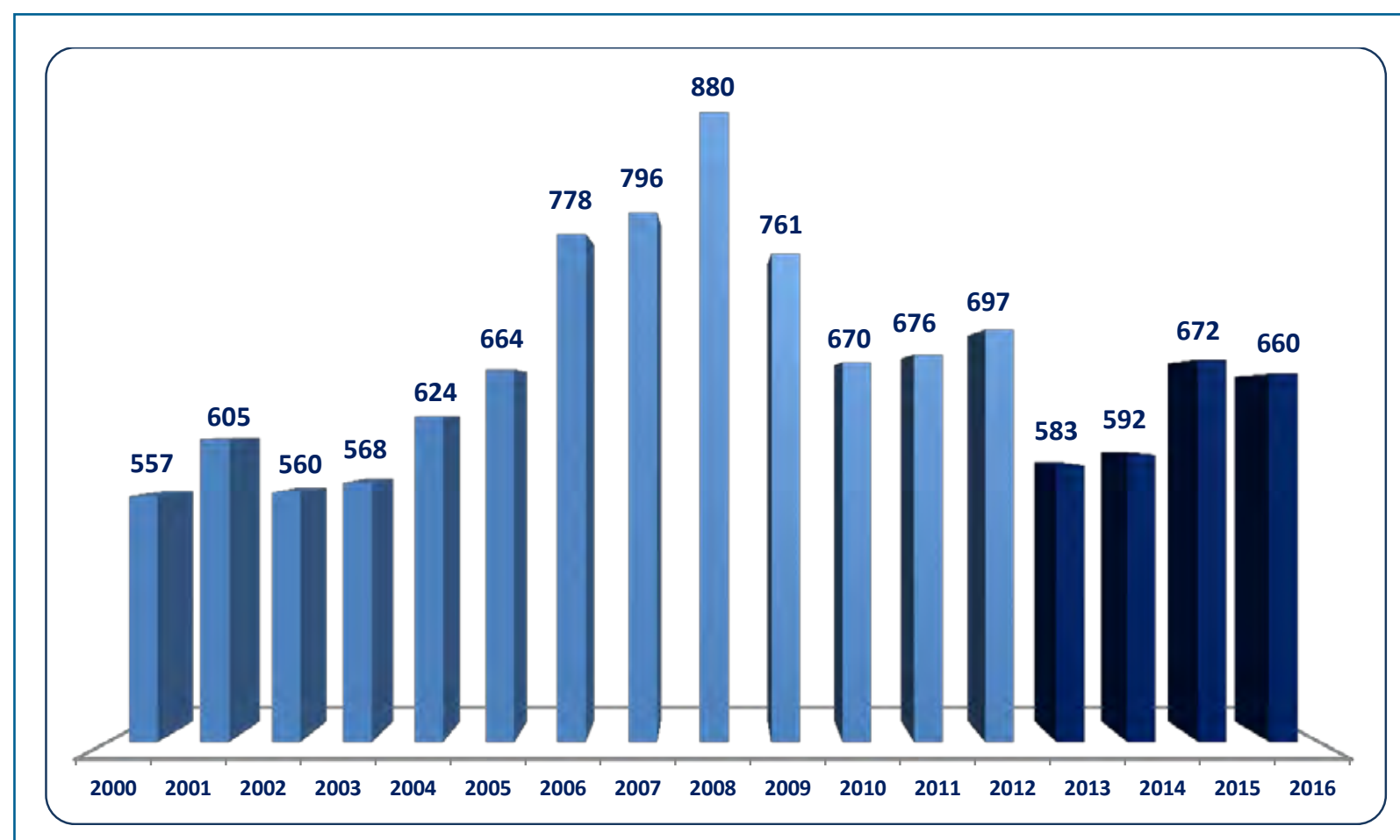
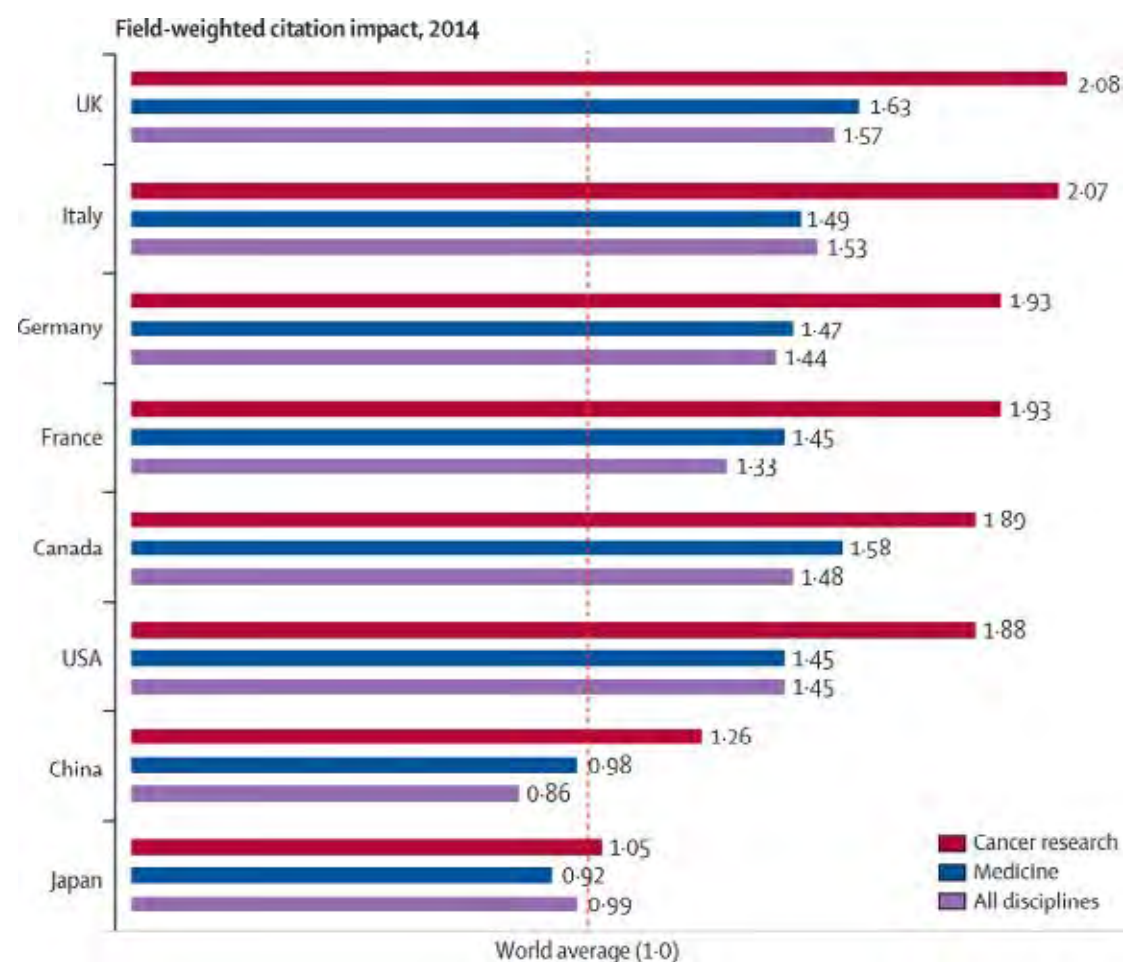


Figura 1. Sperimentazioni cliniche autorizzate dall'Aifa dal 2000 al 2016.

Per iniziare: un messaggio incoraggiante!



The Lancet Oncology 2017 18, e653-e706 DOI: (10.1016/S1470-2045(17)30698-8)

Figura 2

lieve flessione rispetto al 2015, più di un terzo delle sperimentazioni cliniche approvate nel 2016 riguarda farmaci oncologici e coinvolge pazienti affetti da tumore (figura 3).

Uno spunto interessante viene dall'analisi della tipologia di studi (per fase), che dimostra come negli ultimi 5 anni siano rimasti stabili, seppur con un andamento altalenante, gli stu-



Dott. Gennaro Daniele

La ricerca biomedica in Italia e in Europa

 **GUARDA IL VIDEO**



Sperimentazioni per area terapeutica

SC autorizzate nel 2016: 660

Area terapeutica	2016			
	SC	%	% cumulata	Δ % 2016/2015
Neoplasie	235	35,6	35,6	-1,5
Malattie del sistema nervoso	59	8,9	44,5	1,6
Malattie del sistema ematico e linfatico	44	6,7	51,2	1,5
Malattie del sistema cardiovascolare	42	6,4	57,6	0,1
Malattie del sistema immunitario	33	5,0	62,6	1,1
Malattie dell'apparato digerente	31	4,7	67,3	2,2
Malattie delle vie respiratorie	29	4,4	71,7	-0,4
Malattie virali	27	4,1	75,8	-1,9
Malattie del metabolismo e della nutrizione	22	3,3	79,1	-1,8

ti. Questo è il principale motivo dell'aumento di sperimentazioni di questa fase al quale si è assistito anche nel nostro Paese. Nel tentativo di governare il processo, l'Aifa ha emanato nel 2015 una determina concernente i criteri minimi che centri e sperimentatori devono possedere e rispettare per condurre questi studi, a tutela dei pazienti.

Ad oggi, circa 130 centri si sono accreditati in Italia per condurre studi di fase 1. Questo potrebbe rappresentare un paradosso,

Figura 3

di di fase 2 e 3, mentre sono cresciuti nel 2013 e poi rimasti stabili gli studi più precoci (figura 4). Questo dato, assieme al fatto che la maggior parte degli studi è condotta in oncologia è indice di un generale cambiamento della metodologia delle sperimentazioni cliniche, soprattutto in quest'area, dove sono prediletti disegni più complessi, senza soluzione di continuità tra le fasi di sperimentazioni per agevolare l'accesso alle cure più innovative a un maggior numero di pazienti.

Il possibile paradosso 'fase 1'

Fino a pochi anni fa, almeno in oncologia, in Italia non venivano condotti studi di fase 1, se non in pochissimi centri selezionati. Negli ultimi anni, questa fase è divenuta strategica. Infatti, è percepita come un volano di investimenti e rappresenta una possibilità di accesso a farmaci innovativi; in molti casi, è l'unica possibilità di accedere precocemente a tali farmaci, considerando come vi sia ormai la tendenza a favorire la registrazione dei farmaci dopo fasi 1 condotte su svariate migliaia di pazien-

Sperimentazioni per anno e fase

SC autorizzate nel quinquennio: 3.204

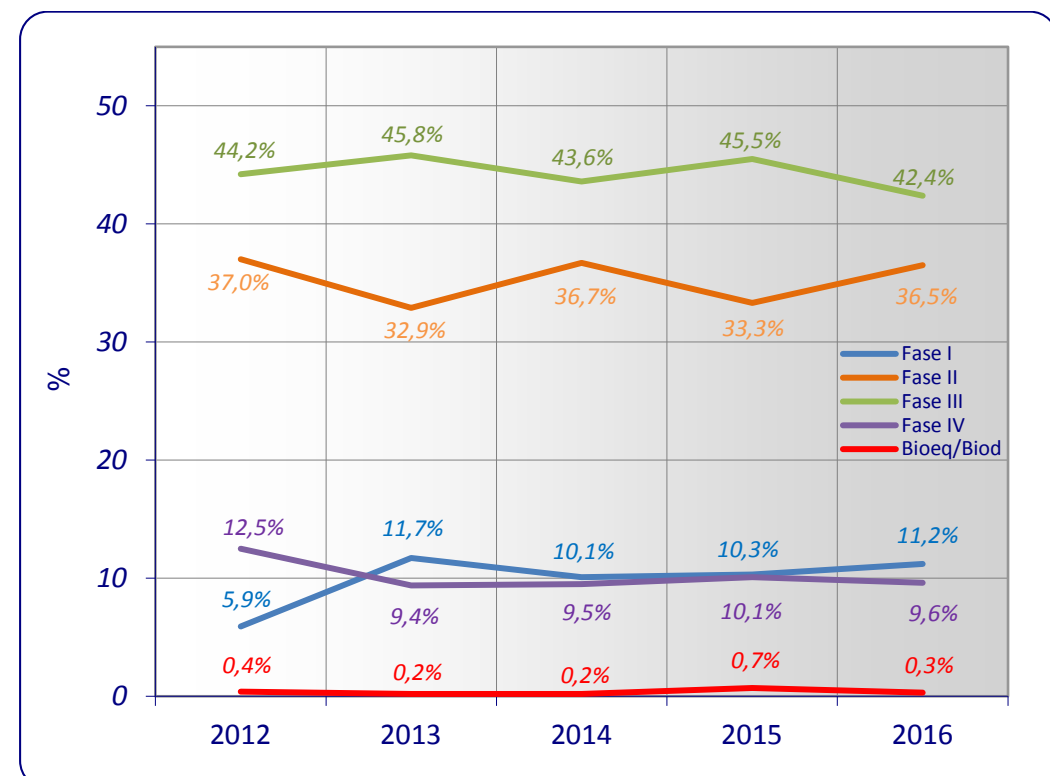


Figura 4

perché un processo di governo, rappresentato dalla determina AIFA, potrebbe aver portato a un'inflazione del processo di accreditamento, sostenuta dal fraintendimento che alcuni criteri strutturali/organizzativi possano rappresentare il core culturale per la conduzione di studi clinici.

Il problema dei fondi

Nonostante lo stato di relativa buona salute del sistema ricerca in Italia, è inutile negare che questi risultati sono spesso prodotti in assenza di una programmazione strategica e di un'allocazione di risorse adeguata. In termini di finanziamenti alla ricerca, il nostro Paese si colloca negli ultimi posti in Europa (figura 5).

L'Italia investe solo circa l'1,3% del proprio PIL (circa 20 miliardi) in ricerca, di cui il 13% (3 miliardi) nella ricerca biomedica, e solo il 39% degli investimenti viene da finanziamenti pubblici. Anche il numero di ricercatori (4,8 ogni 1000 lavoratori), in Italia, è tra i più bassi fra i Paesi ad alto reddito; e i pochi operanti nel nostro Paese percepiscono salari tra i più bassi in Europa, circa la metà di quelli della Germania.

In questo scenario difficile, una grande lezione viene dai gruppi cooperativi che costituiscono degli attrattori per sperimentazioni cliniche di buona qualità e spesso ne sono essi stessi promotori. Un esempio virtuoso è rappresentato dal gruppo MITO che promuove da 20 anni sperimentazioni cliniche nel campo del tumore ova-

rico e dei tumori ginecologici. Nel corso di questi anni, il gruppo MITO ha prodotto molte sperimentazioni di grande rilievo, come testimoniato dal fatto che studi condotti e/o coordinati dal gruppo sono stati presentati in ognuna delle ultime sette sessioni orali sui tumori ginecologici al congresso dell'American Society of Clinical Oncology, la più importante manifestazione mondiale nel campo dell'oncologia. Questi risultati dimostrano come la cooperazione sia la parola chiave per la ricerca accademica di questi anni in oncologia.

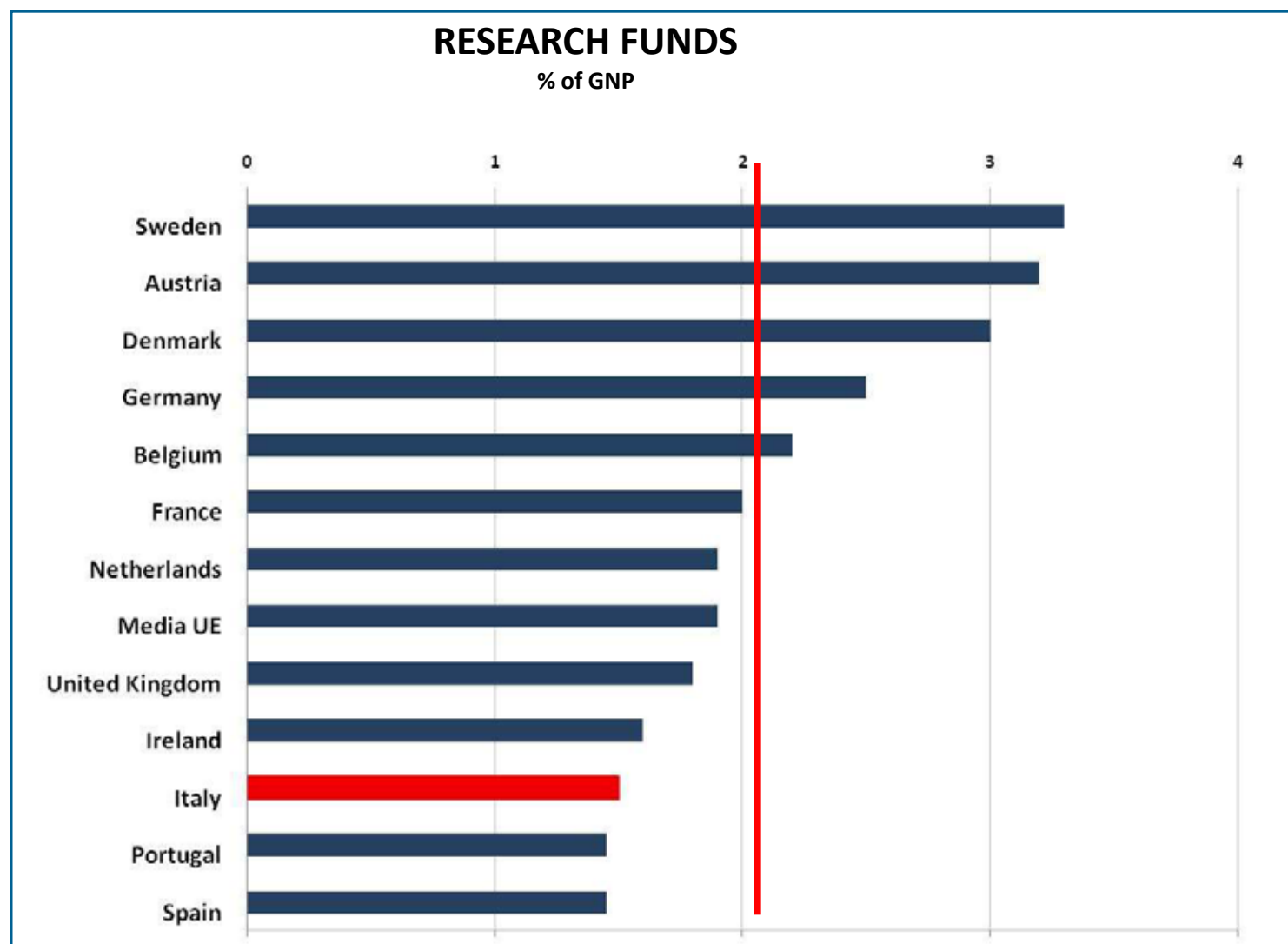


Figura 5



- Il Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica pubblicato nel 2017 sottolinea il buono stato di salute della sperimentazione clinica in Italia.
- L'Italia produce ricerca di buona qualità ed è seconda in Europa per la produzione di studi con un elevato "impact factor".
- Negli ultimi anni sono aumentate le sperimentazioni cliniche di fase 1, con 70 studi di fase 1 approvati nel 2016.
- In Italia si produce ricerca di buona qualità, ma i fondi per la conduzione degli studi sono scarsi e in termini di finanziamenti alla ricerca il nostro Paese si colloca agli ultimi posti in Europa.
- Nonostante le difficoltà legate agli scarsi finanziamenti, le opportunità di fare ricerca nel nostro Paese ci sono e sono veicolate dalla cooperazione dei diversi centri clinici distribuiti su tutto il territorio nazionale.

Impatto degli strumenti regolatori e della ricerca clinica sulla sostenibilità

Tratto dalla relazione di **Patrizio Armeni**

Associate professor of practice – SDA Bocconi, Coordinatore area health economics & HTA – Cergas Bocconi

Il paradosso della ricerca clinica

La ricerca clinica produce conoscenza a beneficio della società e ha un impatto sulla vita delle persone che si trovano in un momento di fragilità a causa di una malattia. Sotto questa prospettiva, essa diventa un bene pubblico, l'accesso al quale non dovrebbe presentare barriere. La motivazione è che i suoi frutti non sono vendibili su un mercato tradizionale, perché “non hanno prezzo”, ma hanno un costo, e questo complica le cose.

Il costo è un sacrificio economico che qualcuno si sobbarca, a fronte della promessa dell'ottenimento di un beneficio. Nel caso della sanità, e in modo più specifico di un sistema sanitario dove è prevalente l'attore pubblico, il sacrificio relativo al costo delle terapie è sostenuto dalla cittadinanza, che finanzia il Servizio Sanitario Nazionale (Ssn), mentre i benefici clinici sono individualizzati. La sostenibilità morale ed economica di tale sistema si mantiene se i contribuenti non trovano barriere all'accesso alle cure di cui possono avere bisogno e se esistono le condizioni per far beneficiare dei frutti della ricerca coloro che la finanziano.

Gli attori coinvolti nel mondo della ricerca sono le imprese, i network professionali (tra ricercatori), le entità non-profit, le università e il governo che è il soggetto responsabile del buon funzionamento e della sostenibilità del sistema-ricerca. I pazienti hanno interesse che tutto il processo della ricerca avvenga in maniera fluida e possibilmente benefica (figura 1).

La ricerca per le nuove terapie: il problema del mercato farmaceutico

Il problema è che il bilanciamento delle necessità di questi attori, alcuni *for profit* e altri *non-profit*, crea una serie di tensioni sull'aspetto economico che portano a problemi di sostenibilità. La sostenibilità va intesa in una doppia prospettiva: infatti, la

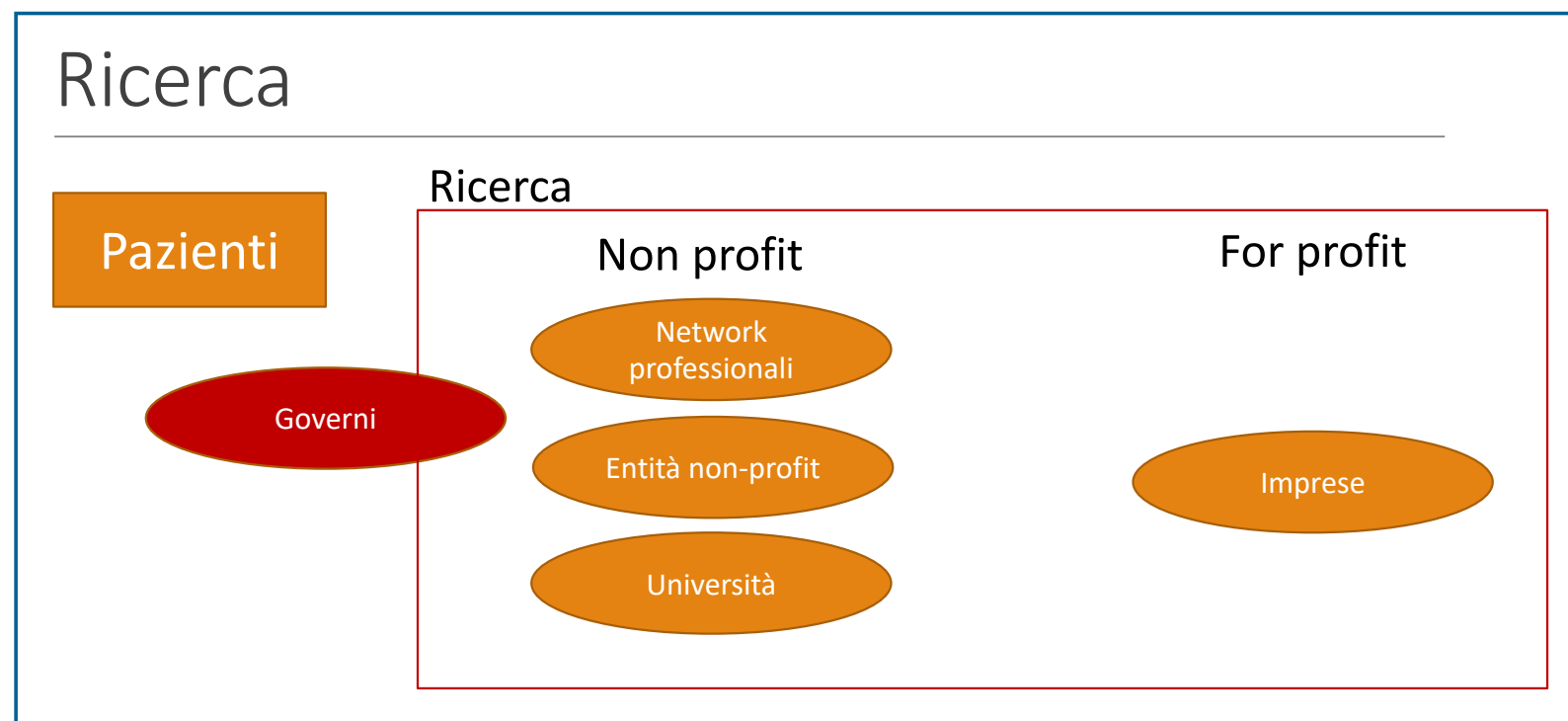


Figura 1. Gli attori coinvolti nella ricerca

ricerca deve essere sostenibile per chi la produce e per chi deve acquisirla. Quando si pensa ai soldi pubblici, si ipotizza erroneamente che non ci sia alcun conflitto di interesse. Il conflitto, invece, esiste perché i fondi pubblici o *non-profit* sono limitati e inferiori ai bisogni potenziali: quindi, ogni volta che si utilizzano per uno scopo (per esempio, trattare una persona specifica), automaticamente non sono più disponibili per utilizzi alternativi, generando una tensione tra proprietà collettiva delle risorse e uso individuale delle stesse. Quando si utilizzano i fondi privati, invece, il conflitto è tra rendimento del capitale e accessibilità all'innovazione da parte dei sistemi pubblici e, quindi, dei pazienti.

Se fosse solo un attore pubblico a pagare la ricerca, dall'inizio alla fine del processo, il problema della sostenibilità in fase di acquisizione non ci sarebbe, perché si venderebbe qualcosa (farmaci, ecc.) che appartiene, di fatto, a tutti. In compenso, non sarebbe sostenibile l'investimento iniziale, perché alle condizioni attuali, l'attore pubblico non può farsi carico di tutti i costi della ricerca e, soprattutto, del loro manifestarsi in modo non costante lungo il processo che porta dalla fase iniziale fino alla commercializzazione: per questo, intervengono attori privati (imprese) finanziati dal mercato dei capitali. Tale mercato, però, non fa distinzione tra imprese farmaceutiche (che vendono beni volti al miglioramento della sopravvivenza) e altri tipi di imprese. Chi investe sul capitale delle imprese farmaceutiche, così come chi investe sugli altri settori, si attende ritorni congrui e competitivi, altrimenti porterà i propri fondi altrove. Se la ricerca non è sostenibile anche per il mercato privato, il sistema tenderà a collassare e l'innovazione si arresterà.

Alcuni ricercatori aggiornano periodicamente la stima dei costi della ricerca e dello sviluppo dei farmaci. Un articolo pubblicato sul *Journal of Health Economics* da tre ricercatori americani guidati da Joseph A. DiMasi, della Tufts University, dimostra che nel 2016 il costo complessivo stimato di un intero processo di



Prof. Patrizio Armeni

Impatto degli strumenti regolatori e della ricerca clinica sulla sostenibilità

GUARDA IL VIDEO

ricerca e sviluppo (R&S) dei farmaci superava i 2 miliardi di dollari, con una media di 2,8 miliardi. Dopo aver speso tale somma per sviluppare un farmaco, le aziende si aspettano di recuperare almeno la stessa cifra con la vendita del prodotto, oltre che a dover sostenere (e quindi recuperare) i costi per i processi di R&S non andati a buon fine e tutti i costi di commercializzazione.

Oggi, l'attore pubblico è maggiormente presente nelle fasi iniziali della ricerca, e più si procede con lo sviluppo e dall'idea si passa al prodotto, più i fondi pubblici vengono gradualmente rimpiazzati da fondi privati for profit (figure 2 e 3).

Per passare dalla ricerca al piano di business di un'azienda è necessario che ci sia un attore che conosca i bisogni del mercato, non solo dal punto di vista clinico individuale, ma anche tenendo conto dello scenario competitivo attuale e prospettico. Gli studi di business effettuati dalle aziende servono anche a capire quanti pazienti potranno beneficiare del farmaco sviluppato e, quindi, quali siano le condizioni di prezzo che possono garantire il ritorno economico atteso dagli investitori.

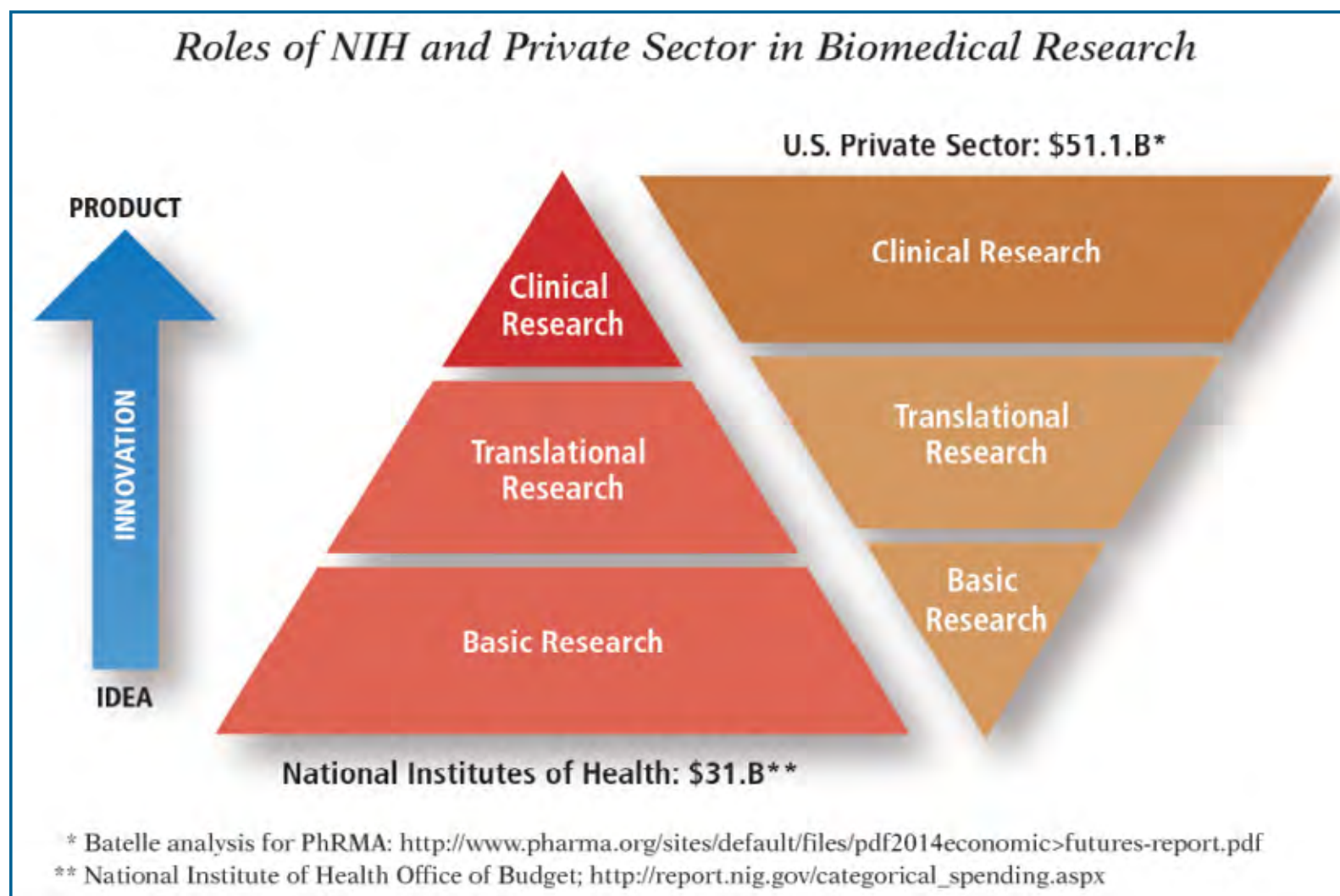
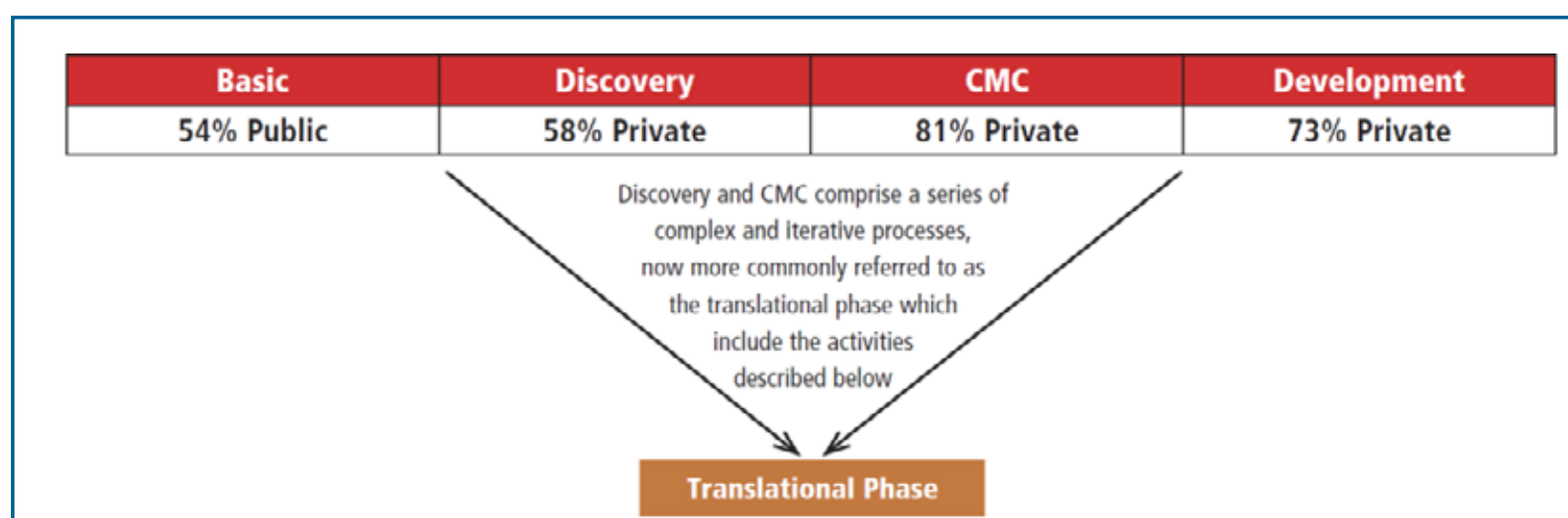


Figura 2



Chakravarthy, Ranjana, et al. "Public-and Private-Sector Contributions to the Research and Development of the Most Transformational Drugs in the Past 25 Years: From Theory to Therapy." *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 50.6 (2016): 759-768.

Figura 3

Necessità di una sostenibilità nell'ottica del privato e del pubblico

Gli attori del mercato farmaceutico sono diversi: imprese, pazienti, medici, regolatori, politici e pagatori.

Se si utilizza la classica rappresentazione dei mercati "da economisti", si ha il lato della domanda, dove ci sono i bisogni, e il lato dell'offerta, nel quale ci sono coloro che rispondono a questi bisogni (figura 4).

Dal lato della domanda vi sono quindi i pazienti, con le loro necessità, e dal lato dell'offerta le imprese farmaceutiche, che portano sul mercato i farmaci.

Il paziente non è in grado di capire il suo bisogno e associare il suo bisogno a un determinato farmaco, ha quindi necessità di un agente che possa identificarne il bisogno e associare ad esso l'insieme di beni e servizi in grado di rispondervi. Si crea quindi un "rapporto di agenzia", nel quale il medico agisce per conto del paziente, traducendo la sua richiesta attraverso la propria conoscenza e la propria esperienza.

Ma chi rende possibile dal punto di vista economico questo processo? A questo punto, entra in gioco un terzo attore, definito il "terzo pagatore". Questo attore è importante, perché da un lato capisce le

L'impresa farmaceutica

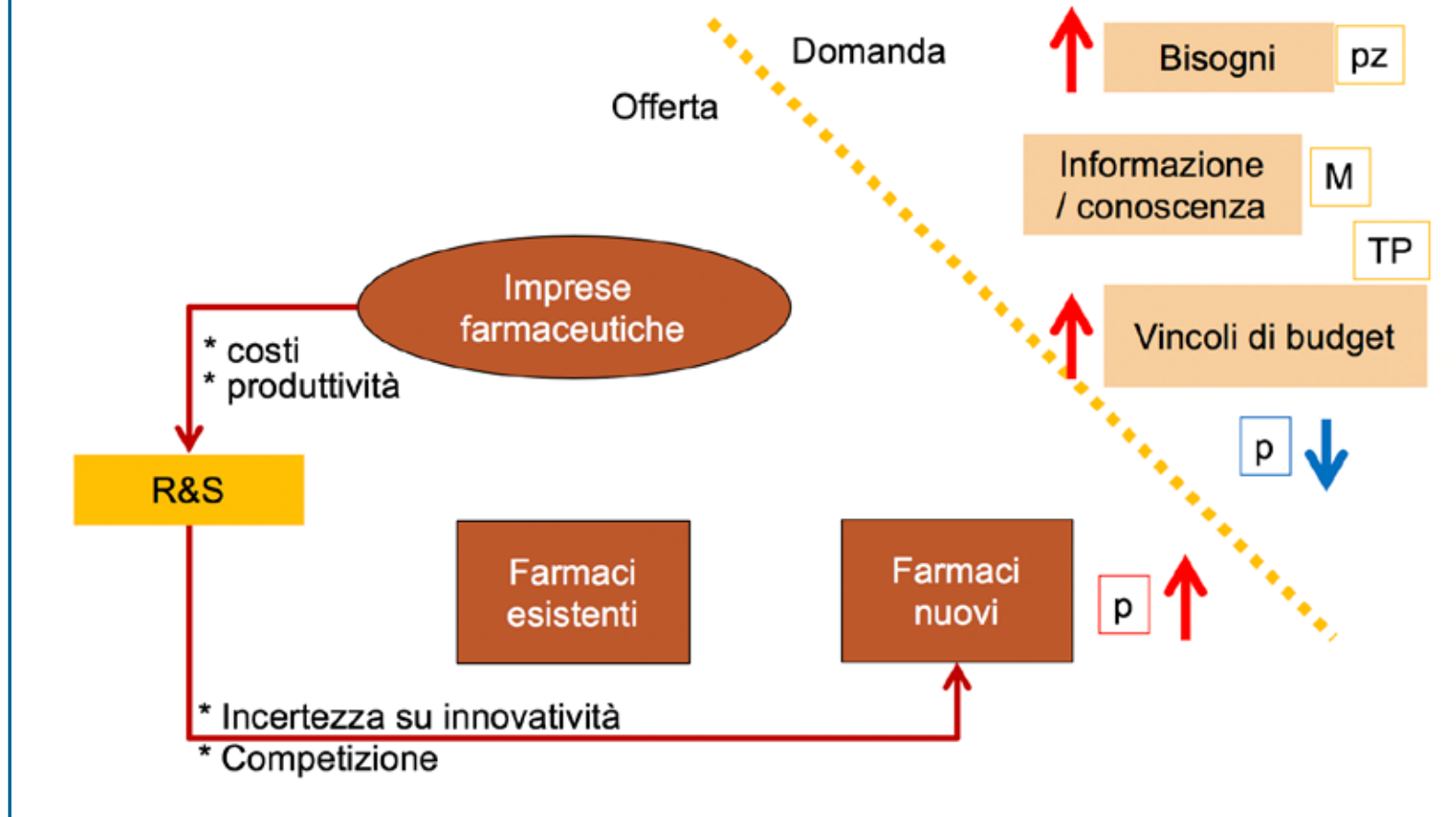


Figura 4

necessità dei pazienti, ma dall'altro percepisce il problema di sostenibilità del settore pubblico. È colui che autorizza l'utilizzo di risorse economiche collettive (pubbliche) per rispondere a bisogni individuali.

Nel caso dei farmaci, al "terzo pagatore" viene assegnato un budget, che però deve stare attento a non finire, altrimenti potrebbe anche rischiare di non poter più fare acquisti. Si creano, quindi, rapporti intrecciati tra impresa, pagatore e medico, perché da un lato è necessario informare quest'ultimo delle caratteristiche del prodotto e dall'altro bisogna fornire evidenze al pagatore circa la convenienza della destinazione di risorse pubbliche scarse su un bisogno specifico.

A complicare il quadro, vi sono i regolatori, cioè i soggetti pubblici che stabiliscono le norme essenziali del mercato farmaceutico (per esempio, i requisiti per la commercializzazione) e i politici, che nell'ambito di tale quadro normativo cercano di indirizzare le azioni di medici e pagatori al fine di garantire un buon equilibrio tra accesso e sostenibilità.

Guardando questo mercato in senso dinamico, i bisogni dei pazienti aumentano - anche grazie al progresso scientifico passato - e le imprese farmaceutiche devono trovare nuovi farmaci per rispondere a questi bisogni. L'incertezza del risultato e i costi della R&S portano le imprese a richiedere prezzi più alti, anche perché i farmaci sono sempre più personalizzati e i pazienti su cui è possibile utilizzarli sono sempre meno. I vincoli di budget dal lato del terzo pagatore, però, spingono per avere prezzi al ribasso. Si crea quindi una

situazione di tensione tra le due prospettive di sostenibilità.

Uno studio recente di Berndt e collaboratori, pubblicato nel 2015 sulla rivista Health Affairs, ha messo a confronto le diverse componenti dei costi di un farmaco: R&S, tasse, costi di vendita e costi di produzione. Se nel tempo i costi sono stati abbattuti, anche i ricavi sono diminuiti. A livello prospettico, quindi, il problema della sostenibilità è percepito anche dalle imprese e questo è riflesso nel caso dei ritorni economici (figura 5).

Se non si allocano le risorse in modo esplicito e razionale, la tensione tra risorse (scarse) e bisogni di salute (infiniti) potrebbe portare i sistemi sanitari al collasso.

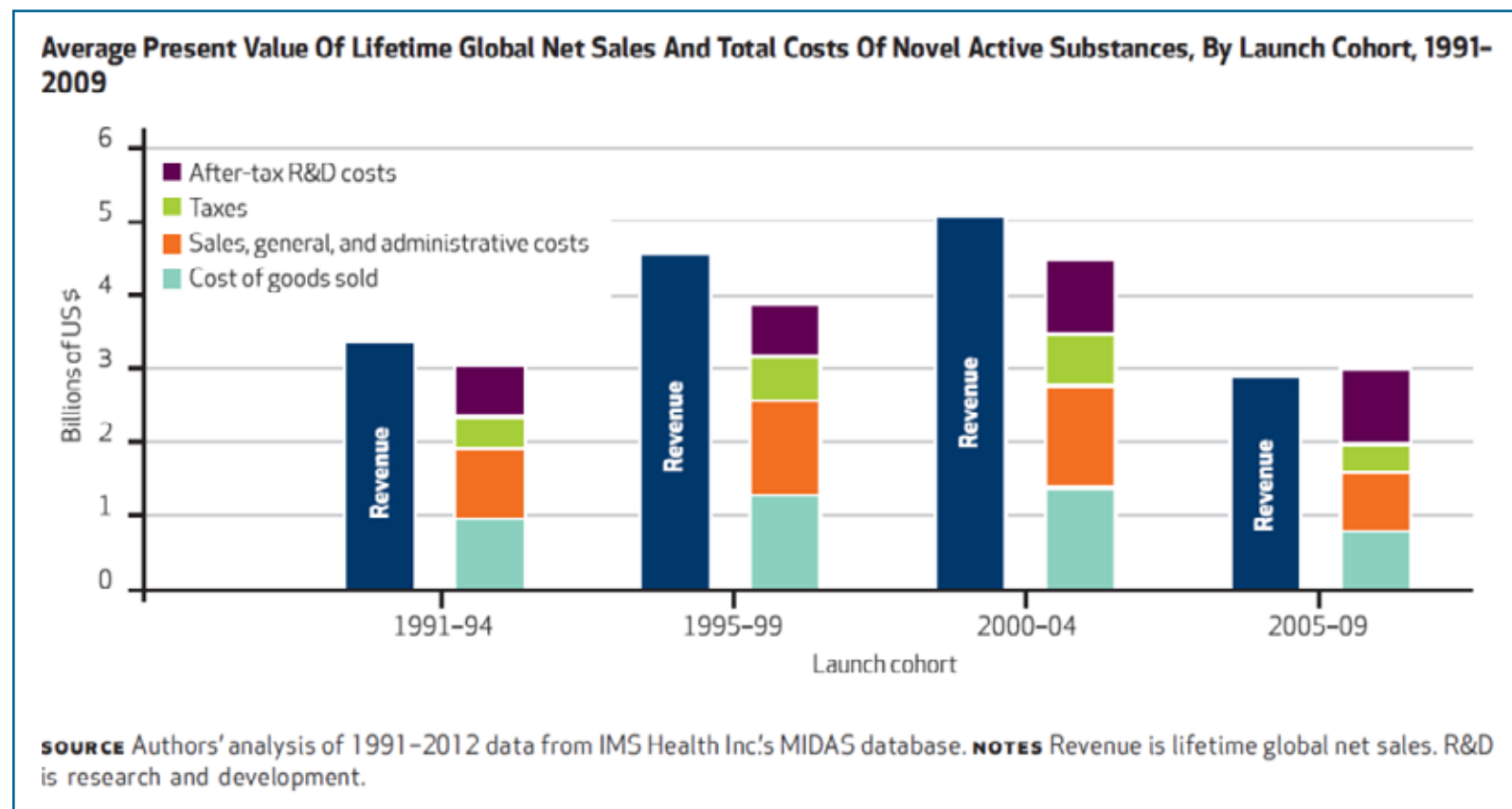


Figura 5

L'impatto della regolazione e delle politiche tecnologiche

Tale necessità fa sì che le evidenze da produrre non possano più rispondere solamente alla domanda "il farmaco funziona?", ma debbano dare qualche risposta in più sul tema del valore del prodotto, supportando la convenienza per la società dell'allocare risorse su questo farmaco e non su soluzioni alternative (figura 6).

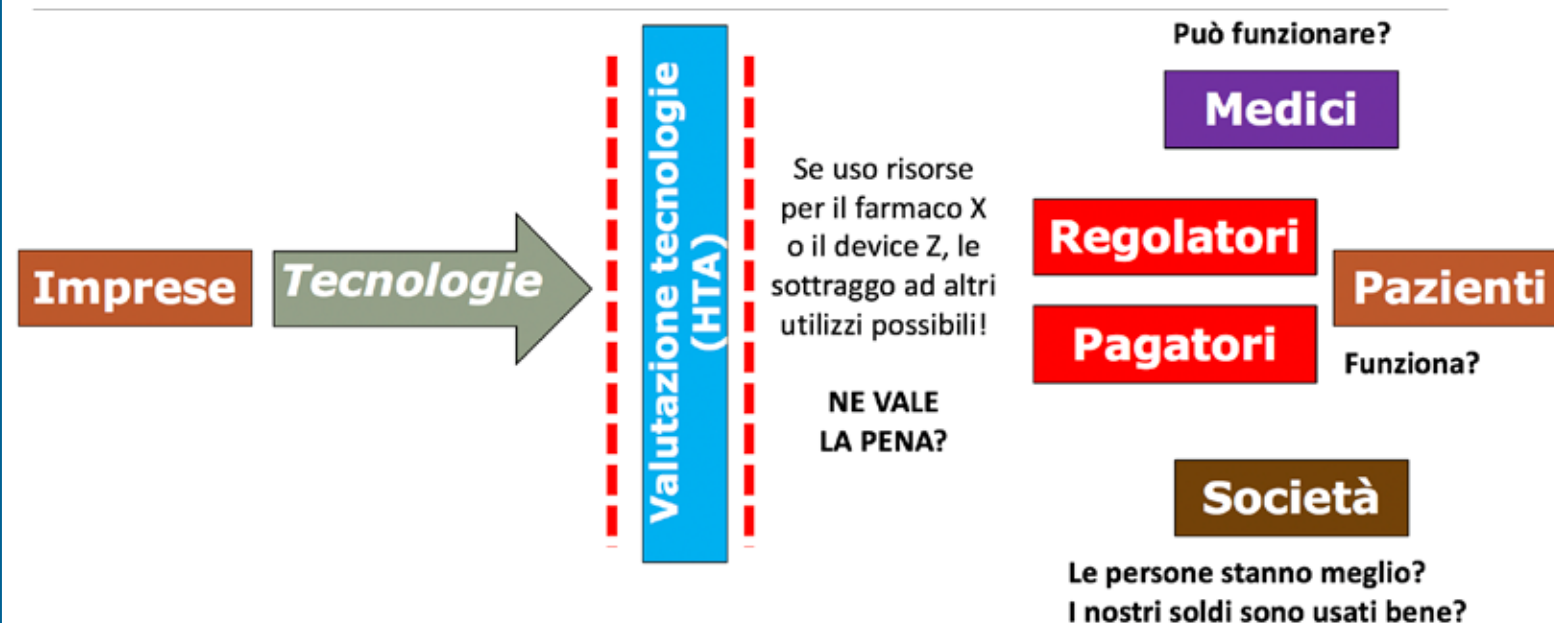
La domanda che si fanno i pagatori e i regolatori è: "se uso risorse per questo farmaco/device, ecc, le sottraggo ad altri utilizzi possibili. Ne vale la pena?" Porsi questa domanda è necessaria nel momento in cui si collega la ricerca di base con l'accesso alle cure per i pazienti.

Combinando il farmaco con la competenza dei professionisti, ci si aspetta che il peso della malattia (diminuzione della vita o della qualità della vita del paziente e dei caregiver, costi INPS, INAIL, assistenza sociale, perdite di produttività ecc.) diminuisca. Se il valore clinico generato dal farmaco supera la somma dei sacrifici economici complessivi per arrivare al prodotto meglio di quanto faccia l'alternativa terapeutica, allora l'investimento è conveniente e vale la pena allocare le risorse pubbliche su questo farmaco. Per capire se ne vale la pena o meno, vengono condotti gli studi di Health Technology Assessment (HTA), le cui metodologie sono in continua evoluzione. Ad oggi, l'approccio HTA è adottato solo parzialmente in Italia, ma sta gradualmente conquistando consensi, in quanto permette di cambiare

la visione delle tecnologie: da una "difesa contro i costi" a una valutazione delle tecnologie come investimenti, i cui ritorni si misurano in benefici clinici.

Questi studi, se correttamente applicati e usati a fini decisionali, permettono di comprendere il beneficio economico netto (value for money) di un farmaco o di una tecnologia. Per beneficio economico netto si intende la differenza tra il valore economico dei benefici incrementali generati e i costi incrementali da sostenere per acquisire una nuova tecnologia. Mentre il sacrificio economico si può misurare in euro, il beneficio clinico è difficile da misurare ed è necessario convertire i benefici clinici in valori economici, ricorrendo a una conversione necessariamente imperfetta, ma che ha il merito fondamentale di riconoscere il fatto che la salute ha un suo valore economico (chi non sarebbe disposto a comprare la propria guarigione, se solo potesse?).

Lo schema d'azione: i benefici richiesti



La conseguenza di questo tipo di visione è che l'Ssn, quando acquista un farmaco o una tecnologia, investe in quel prodotto e nelle persone che hanno competenza per utilizzarlo.

Concludendo, ci sono bisogni diversi e domande differenti per rispondere ai quali occorre necessariamente passare dalla ricerca. Le valutazioni economiche (inclusa la valutazione del costo della malattia), l'impatto sulla qualità della vita, il valore delle preferenze dei pazienti, sono tutte analisi da prevedere fin da subito quando si decide di iniziare un processo di ricerca, affinché le tecnologie frutto della ricerca che davvero portano benefici superiori ai loro costi possano arrivare a tutti coloro che ne hanno bisogno, senza ulteriori barriere.

Figura 6





- Non basta sapere se un'innovazione funziona per giustificare l'investimento in essa.
- Bisogna stabilire il valore economico netto, dove anche la salute ha una dimensione economica finalmente riconosciuta, attraverso nuove domande di ricerca (ambito HTA).
- La ricerca ha il dovere di rispondere a queste nuove domande fin dall'inizio; altrimenti, sarà sempre più probabile il verificarsi di problemi di sostenibilità e disuguaglianze nell'accesso.
- I regolatori, così come i pagatori, devono contribuire informando in anticipo chi produce ricerca sull'aspettativa di valore netto.

L'innovazione della ricerca traslazionale quale strategia di screening nel tumore ovarico

Tratto dalla relazione di **Delia Mezzanzanica**
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Il carcinoma ovarico è una patologia relativamente poco frequente, ma caratterizzata da un tasso di mortalità considerevole: circa il 68% delle donne con una diagnosi di tumore dell'ovaio probabilmente morirà a causa della malattia.

Per ridurre la mortalità, gli approcci possibili sono tre: prevenzione, screening, cure migliori. Lo screening del carcinoma ovarico rappresenta purtroppo un problema ancora non risolto, perché non sono al momento disponibili strategie e strumenti efficaci. Uno screening efficace dovrebbe dimostrare, mediante trial randomizzati su ampie casistiche, una riduzione della mortalità legata al carcinoma ovarico nelle donne sane sottoposte allo screening rispetto alle donne non soggette a questa misura.

“ Lo screening del carcinoma ovarico rappresenta un problema non risolto, perché al momento non esistono strategie e strumenti efficaci. ”

Screening sì o no?

In realtà, è stata pubblicata nel febbraio scorso su Jama una revisione sistematica in cui si passano in rassegna le evidenze più recenti disponibili sul valore dello screening per il carcinoma



ovarico e si arriva alla conclusione che con gli strumenti attuali, nelle donne asintomatiche, a rischio intermedio di sviluppare il tumore, la mortalità legata a questa neoplasia non differisce in modo significativo fra le donne sottoposte allo screening rispetto alle altre. Fondamentalmente, la revisione si basa su due ampi studi randomizzati, uno americano (lo studio US PLCO) e l'altro inglese (lo studio UKCTOCS).

Lo studio US PLCO

Lo studio US PLCO ha riguardato diversi tumori (prostata, polmone, colon, ovaio) e per quanto riguarda quello ovarico ha coinvolto 70.000 donne, assegnate casualmente alla gestione normale oppure a un controllo dei livelli di CA-125 e un'ecografia transvaginale annuali. Dopo 12 anni di follow-up, non si è osservato alcun vantaggio in termini di prevenzione del carcinoma ovarico e riduzione della mortalità legata al tumore nel gruppo sottoposto a screening.

Lo studio UKCTOCS

Lo studio inglese ha coinvolto 200.000 donne, di cui il 50% non sottoposto ad alcuno screening, il 25% sottoposto un'ecografia transvaginale annuale e il restante 25% sottoposto a una valutazione annuale del CA-125, basata non su un cutoff predefinito, ma su un algoritmo chiamato ROCA (Risk of Ovarian Cancer Algorithm), nel quale si valuta l'eventuale variazione nel tempo dei livelli di CA-125 invece che un singolo valore del biomarcatore; in quest'ultimo gruppo, in caso di variazione del livello del marcatore, la donna veniva sottoposta a ecografia transvaginale e poi, se risultava positiva, operata. Anche in questo caso, dopo 11 anni di follow-up, non si è osservato alcun miglioramento significativo in termini di riduzione della mortalità legata al tumore ovarico per le pazienti sottoposte a screening rispetto alle altre.

“ Con gli strumenti attuali, nei casi asintomatici, a rischio intermedio, la mortalità legata a questa neoplasia non differisce in modo significativo fra le donne sottoposte allo screening rispetto alle altre. ”

I rischi dello screening

Bisogna anche tener presente che lo screening può avere anche effetti negativi sui soggetti su cui è effettuato: un grosso stress psicologico per le donne nelle quali i test evidenziano un'anomalia e il rischio di sottoporre a un intervento inutile le donne falsamente positive, con tutto ciò che questo implica in termini di possibili complicanze chirurgiche, anche importanti, nonché di costi per il sistema sanitario nazionale.

Queste valutazioni, tuttavia, valgono per le donne con un rischio ritenuto normale di sviluppare il tumore, ma non per quelle che hanno una familiarità legata alla presenza di mutazioni genetiche in grado di aumentare il rischio di carcinoma ovarico e sono quindi candidate all'ovariectomia profilattica preventiva.

Quali marcatori?

La ricerca traslazionale può contribuire a definire uno screening efficace per il carcinoma ovarico? Al momento non sono ancora stati messi a punto test applicabili nella pratica clinica. Quello che si sta tentando di fare è cercare di individuare marcatori in grado di anticipare il più possibile la diagnosi di questa malattia, che, se diagnosticata in stadio precoce, ha un'ottima risposta alla chirurgia. Se si vuole lavorare sui biomarcatori non è facile

selezionare le pazienti da analizzare; infatti, ai fini dello screening si dovrebbe lavorare su una popolazione del tutto sana. Da questo punto di vista, i nuovi biomarcatori eventualmente identificati potrebbero essere validati sul materiale biologico disponibile dagli studi US-PLCO e UKCTOCS, che rappresentano un patrimonio inestimabile.

“ Si sta tentando di individuare marcatori in grado di anticipare il più possibile la diagnosi di questa malattia ”

Per quanto riguarda i marcatori proteici, nessuno di quelli finora identificati ha dimostrato una superiorità rispetto al CA-125 attualmente in uso, non tanto per la diagnosi, ma per il follow-up.

Si sta invece valutando la possibilità di utilizzare come strumento di screening le mutazioni del gene oncosoppressore TP53, soprattutto per i tumori sierosi di alto grado, che presentano queste mutazioni nella quasi totalità dei casi. La ricerca precoce

“ La ricerca precoce delle mutazioni di TP53 con la biopsia liquida nel DNA tumorale circolante potrebbe essere uno strumento di screening per i tumori ovarici, specie quelli sierosi di alto grado. ”

di tali mutazioni con la biopsia liquida nel DNA tumorale circolante potrebbe essere uno strumento di screening più specifico per questi tipi di tumori.

Biopsia liquida, ostacoli e potenzialità

L'impiego della biopsia liquida presenta attualmente il problema della sensibilità diagnostica: evidenziare la presenza in circolo di una mutazione, magari poco frequente, soprattutto negli stadi molto precoci della malattia, è infatti difficile e occorre una profondità di analisi piuttosto elevata. Inoltre, poiché alcune mutazioni fungono da driver per diversi tipi di tumori, le biopsie liquide basate sulla sola analisi genomica in genere non permettono di identificare la sede anatomica del tumore primario.

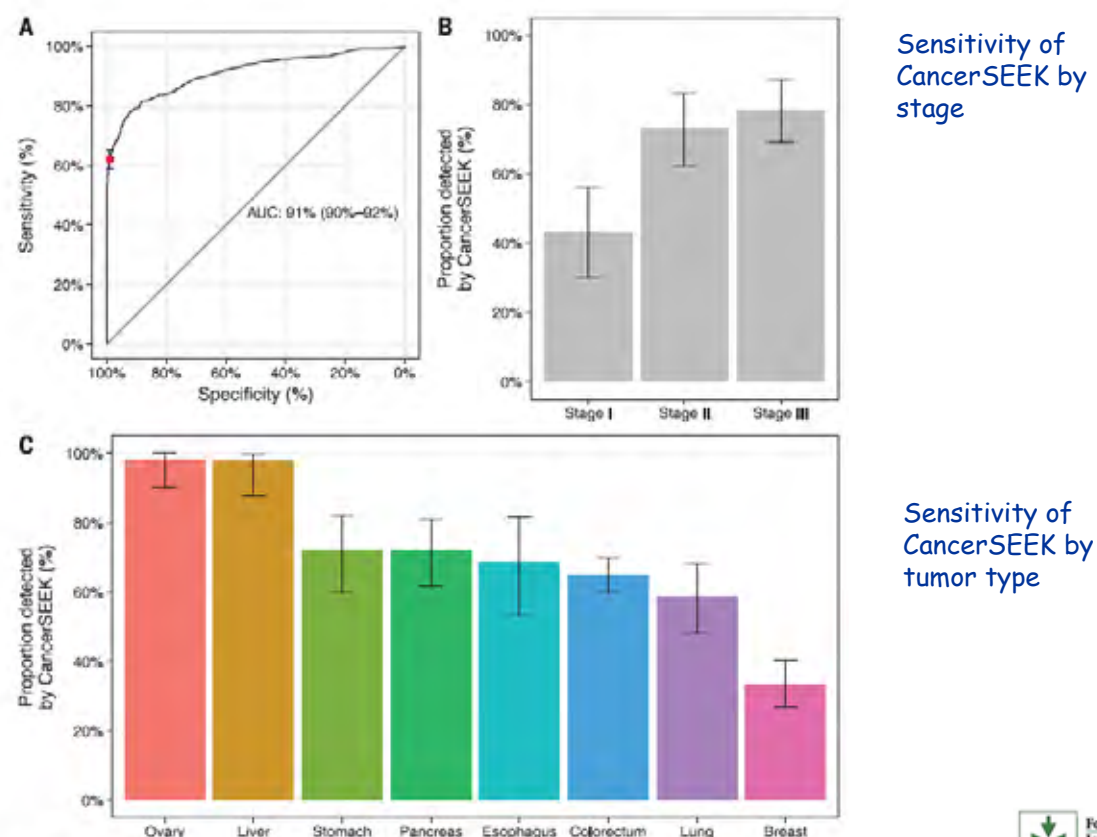
Quest'anno, tuttavia, è stato pubblicato su Science un lavoro in cui è stato messo a punto un test ematico, chiamato CancerSEEK test, che potrebbe essere utilizzato come strumento di screening e diagnosi precoce per otto tipi di tumori, fra cui il carcinoma ovarico (figura 1). Nel loro studio, gli autori hanno definito un gruppo di 16 geni comunemente mutati in diversi tumori, e all'interno di questi geni hanno definito circa 60 mutazioni che potessero essere sottoposte a screening. I risultati sono stati poi combinati e integrati con un'analisi dei livelli di alcuni marcatori proteici solitamente deregolati in alcuni tipi di cancro (CA-125; CEA; CA19-9; PRL; HGF; OPN; MPO; TIMP-1).

“ Un test ematico, chiamato CancerSEEK test, potrebbe essere utilizzato come strumento di screening e diagnosi precoce per otto tipi di tumori, fra cui quello ovarico. ”



Liquid biopsies

Performance of CancerSEEK, still working when tumor is already present but not yet metastatized



Sensitivity of CancerSEEK by stage

Sensitivity of CancerSEEK by tumor type

Cohen JD; Science 2018



TP53: autoanticorpi e ricerca di mutazioni nel liquido di lavaggio uterino

La proteina TP53 è mutata nella maggior parte dei tumori ovarici sierosi di alto grado, ma gli epitopi predominanti riconosciuti nella risposta umorale autologa probabilmente sono espressi nella forma wild type. Mentre è difficile negli stadi precoci cercare di identificare questa mutazione nel DNA tumorale circolante, o è difficile trovare livelli di un marcatore proteico sufficientemente alti per poter essere rilevati in circolo, potrebbero essere invece sufficienti bassi livelli di antigeni associati al tumore per indurre una risposta anticorpale, con la produzione di autoanticorpi più facilmente rilevabili.

Autoanticorpi contro TP53

In un lavoro pubblicato lo scorso anno, gli autori hanno indagato la possibilità di utilizzare gli autoanticorpi diretti contro TP53 per rendere più precoce la diagnosi del carcinoma ovarico. Hanno testato sia pa-

zienti con tumori ovarici sia controlli sani e hanno riscontrato la presenza di autoanticorpi contro TP53 in circa il 20% dei tumori, ma soprattutto, nel 16% dei tumori che non erano stati identificati utilizzando solo il CA 125. Analizzando campioni di siero delle partecipanti allo studio UKCTOCS hanno scoperto che in alcune di esse l'aumento del livello degli autoanticorpi contro TP53 precedeva di 11 mesi l'innalzamento del CA125 e che in alcuni casi questi autoanticorpi erano già presenti ben 23 mesi prima della diagnosi di un carcinoma ovarico non rilevato tramite il CA125. I ricercatori concludono, quindi, che la valutazione quantitativa di

Figura 1

I risultati ottenuti sono interessanti soprattutto per il tumore ovarico. La performance del loro test è risultata, infatti, piuttosto buona. Con questo strumento gli autori sono riusciti a identificare tumori anche in fase precoce, sebbene la sensibilità sia risultata maggiore all'aumentare dello stadio del tumore. In quasi il 100% dei casi gli autori sono riusciti a identificare in stadio molto precoce il tumore dell'ovaio e del fegato, mentre la performance sul tumore della mammella è risultata piuttosto bassa.

questi autoanticorpi in combinazione con il CA125 rappresenta una strategia promettente per arrivare a una diagnosi più precoce del tumore ovarico e ipotizzano addirittura che un suo possibile impiego come metodo di screening. Inoltre, dal momento che TP53 è spesso mutato anche in altri tumori, questa metodica potrebbe essere utile per identificare precocemente diversi tipi di neoplasie.

“ La valutazione quantitativa degli autoanticorpi contro TP53 in combinazione con il CA125 rappresenta una strategia promettente per arrivare a una diagnosi più precoce del tumore ovarico. ”

TP53 mutato nel liquido di lavaggio uterino

La tendenza dei tumori dell'ovaio o comunque mülleriani a sfaldarsi, ha portato a sviluppare approcci in cui si utilizza il liquido di lavaggio della cavità uterina per individuare le cellule rilasciate da questi tumori. In un lavoro pubblicato nel 2015, gli autori hanno analizzato il liquido di lavaggio uterino di 65 pazienti (di cui 30 con carcinoma ovarico, cinque con carcinoma dell'endometrio e le restanti 30 con altre neoplasie o lesioni benigne di origine ginecologica) insieme con il corrispondente tessuto tumorale, ricercando in questi campioni mutazioni somatiche con la tecnica del next generation sequencing (NGS). Sono state rilevate mutazioni (per lo più di TP53) nell'80% delle pazienti con carcinoma ovarico, tra cui una con un carcinoma ovarico occulto. Invece, circa il 30% delle pazienti con lesioni benigne è risultato positivo per la presenza di mutazioni, principalmente del gene KRAS.

MicroRNA ed esosomi

L'analisi dei miRNA

Una tecnica in fase di studio e dalle grosse potenzialità per l'identificazione precoce del carcinoma ovarico è rappresentata dall'analisi dei microRNA (miRNA) circolanti. È noto che i miRNA sono molto importanti perché regolano l'espressione di tantissimi geni e quindi hanno un ruolo di rilievo anche nello sviluppo di varie patologie tumorali, tra cui quella ovarica; inoltre, hanno la caratteristica di essere tessuto-specifici, e potrebbero quindi essere utili nell'identificazione dei diversi tipi di neoplasie.

“ I miRNA hanno un ruolo di rilievo nello sviluppo di diversi tumori, fra cui quello ovarico, sono tessuto-specifici e potrebbero essere utili per l'identificazione di varie neoplasie. ”

In un lavoro pubblicato lo scorso anno, gli autori, basandosi sul sequenziamento dei miRNA circolanti presenti in 179 campioni di siero di pazienti con carcinoma ovarico, hanno creato un algoritmo in grado di definire quali fossero i miRNA alterati nel tumore rispetto ai controlli. Ne hanno identificati sette (miR-29a-3p; -92a-3p; -200c-3p; -320c; -335-5 p; -450b-5p; -1307-5p), che sembrano predire la presenza del tumore ovarico meglio del CA125. Hanno visto, inoltre, che questi miRNA permettono di riconoscere un maggior numero di tumori ovarici in stadio I/II, riducendo in modo significativo i falsi positivi. E ancora, i miRNA hanno permesso una corretta classificazione dell'81% dei tumori borderline (35 su 43) contro il 47% (20 su 43) del CA125. Il test,

tuttavia, deve essere validato e occorre dimostrarne l'efficacia nella rilevazione precoce del carcinoma ovarico nella popolazione generale o in soggetti ad alto rischio di sviluppare il tumore; a tal fine si potrebbe utilizzare l'enorme quantità di materiale biologico disponibile degli studi US PLCO e UKCTOCS.

Un lavoro simile è stato fatto da un altro gruppo che ha sviluppato un nuovo modello predittivo, utilizzando una combinazione di otto miRNA circolanti (figura 2). L'impiego di questa combinazione ha permesso di distinguere con successo le pazienti con carcinoma ovarico dai controlli sani (con una sensibilità del 92%

e una specificità del 91%) e quelle con carcinoma ovarico iniziale da quelle con lesioni benigne (con una sensibilità dell'86% e una specificità dell'83%). Secondo i ricercatori, questo modello potrebbe fornire anche informazioni sul sottotipo tumorale prima di iniziare il trattamento e contribuire quindi a orientare la strategia terapeutica.

Gli esosomi

Da ultimo, un componente rilevabile nella biopsia liquida e dalle grandi potenzialità è rappresentato dagli esosomi. Gli esosomi sono microvescicole extracellulari membranose di circa

100 nm di diametro che vengono rilasciate non solo dalle cellule tumorali ma anche da quelle del microambiente tumorale, e che portano con sé molte informazioni. Presentano, infatti, una struttura antigenica sulla loro superficie e al loro interno contengono miRNA. Oltre che per la diagnosi precoce dei tumori, queste strutture hanno notevoli potenzialità anche per la veicolazione di farmaci e per il monitoraggio in tempo reale della risposta al trattamento.

È stato dimostrato che i livelli di espressione di specifici miRNA nella biopsia tissutale e negli esosomi recuperati dai sieri di una stessa paziente sono simili e che il profilo dei miRNA degli esosomi varia a seconda dello stato della malattia (benigna o cancerosa).

È bene sottolineare, tuttavia, che tutte le tecniche sopra descritte sono ancora in fase sperimentale e ben lontane dall'essere applicabili nella pratica clinica. Per

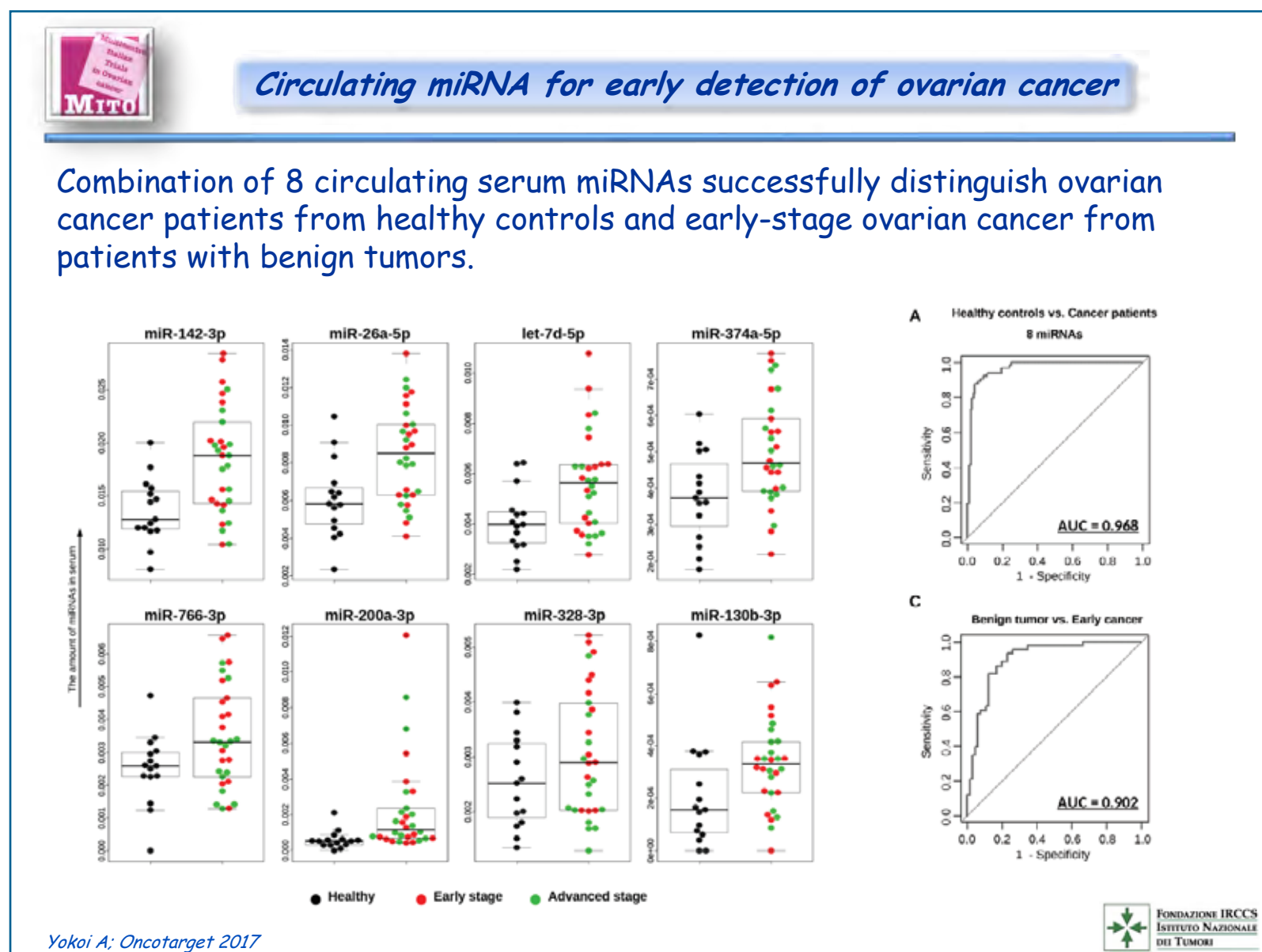


Figura 2



Dott.ssa Delia Mezzanzanica

La ricerca traslazionale nelle neoplasie ovariche

GUARDA IL VIDEO

questo motivo, gli autori della review sullo screening per il carcinoma ovarico pubblicata di recente su Jama suggeriscono che, al momento attuale, per raggiungere l'obiettivo della riduzione dei decessi dovuti al tumore, anziché cercare di identificare i tumori ovarici all'inizio, negli stadi I e II, bisognerebbe concentrarsi di più sul personalizzare la terapia per cercare di eradicarli completamente, senza lasciare malattia residua.



- Attualmente non sono ancora disponibili strategie e strumenti efficaci di screening per il carcinoma ovarico.
- La ricerca traslazionale sta cercando di individuare marcatori in grado di consentire una diagnosi precoce della malattia.
- Si sta studiando come possibile strumento di screening la ricerca delle mutazioni di TP53 nel DNA tumorale circolante.
- È stato di recente messo a punto un test, il CancerSEEK test, ancora da validare, che ha mostrato una sensibilità quasi del 100% per il tumore ovarico.
- Altre opzioni allo studio per la diagnosi precoce del carcinoma ovarico sono la ricerca nel siero di autoanticorpi contro TP53 e di mutazioni somatiche di TP53 nel liquido di lavaggio uterino.
- Altre tecniche di biopsia liquida in fase di studio sono l'analisi dei microRNA circolanti e l'analisi degli esosomi.

La biopsia liquida e le sue applicazioni nel carcinoma ovarico

Tratto dalla relazione di **Milena Nicoloso**

Divisione di Oncologia Molecolare, Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano

La biopsia liquida può essere considerata come un surrogato della biopsia standard tissutale che si esegue su diversi tipi di liquidi biologici, in primis il sangue, ma anche la saliva, le urine, il fluido cerebrospinale e il liquido di lavaggio uterino.

Una tecnica, molte possibili applicazioni

Cosa si analizza nella biopsia liquida

In questi fluidi si possono rilevare una componente cellulata e una acellulata, derivanti dal fatto che il tumore ha un rapido turnover e rilascia in circolo materiale di varia natura sia per fenomeni passivi di necrosi e apoptosi sia per fenomeni attivi di migrazione e transito delle cellule tumorali, e non solo (figura 1).

La componente cellulata è costituita fondamentalmente dalle cellule tumorali circolanti (CTC) e dalle cellule endoteliali circolanti (CEC). Le CTC si possono studiare quantitativamente (misurandone il numero) e qualitativamente, isolandole e studiandone il contenuto genomico, l'espressione dell'RNA e l'espressione pro-

teica; inoltre, quando isolate possono essere usate per studi funzionali in vitro e in vivo. Le CEC sono cellule endoteliali mature presenti nella circolazione periferica e derivanti dal turnover delle pareti dei vasi sanguigni; nei soggetti sani sono presenti in piccole quantità, mentre nei pazienti oncologici sono un marker della neoangiogenesi caratteristica del tumore e di norma vengono analizzate quantitativamente.

In Liquid Biopsies we can detect:

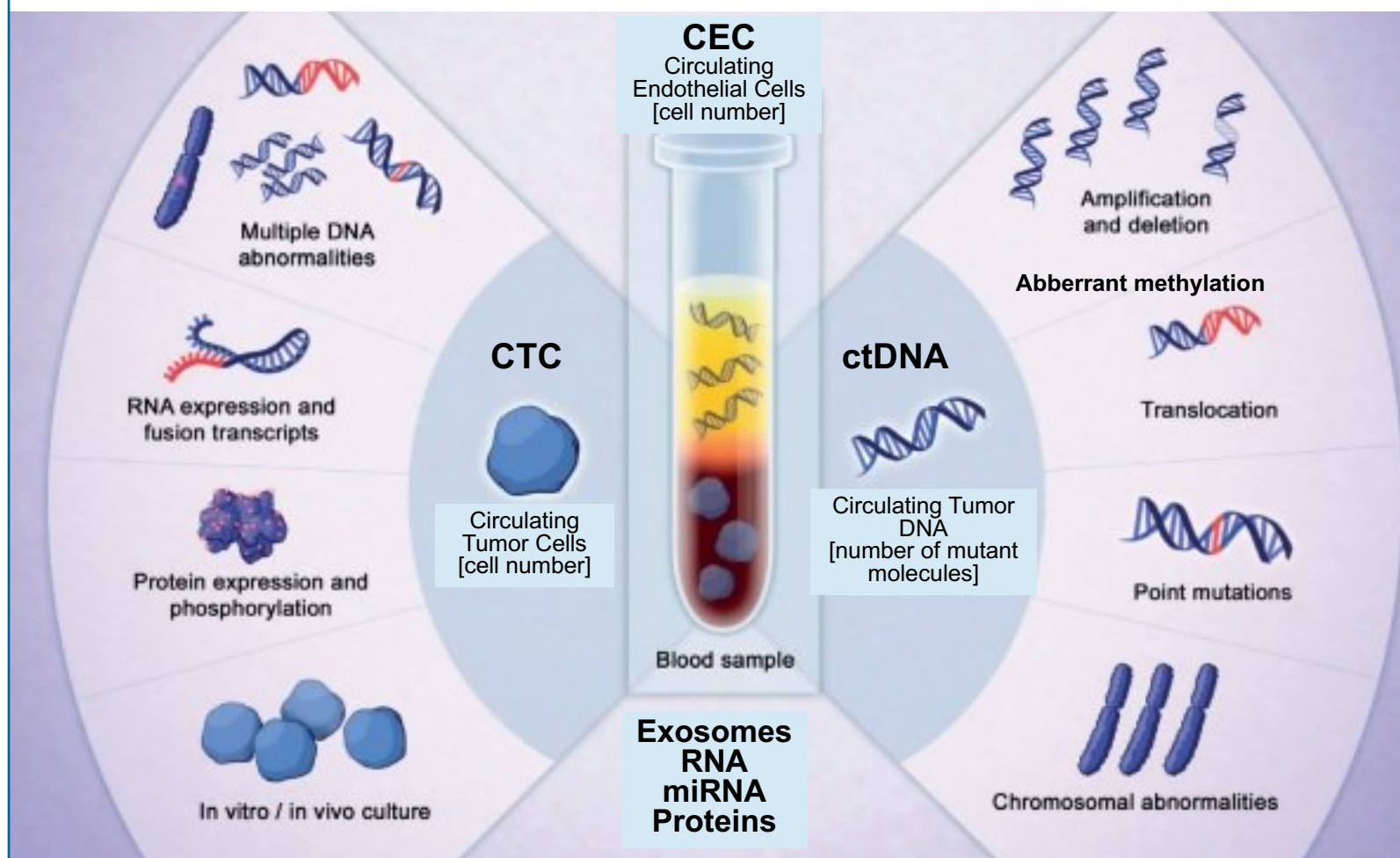


Figura 1

La componente acellulata è costituita principalmente dal DNA tumorale circolante (ctDNA), di cui si possono analizzare la quantità e ricercare diversi tipi di alterazioni genetiche (amplificazioni e delezioni, traslocazioni, metilazioni aberranti, mutazioni puntiformi, anomalie cromosomiche). Oltre al ctDNA, nei fluidi biologici si possono trovare esosomi specifici del tumore, identificabili (come le CTC) mediante marcatori di superficie e contenenti RNA, microRNA (miRNA) e proteine.

I vantaggi

La biopsia liquida presenta numerosi vantaggi rispetto alla biopsia tissutale: è più semplice, veloce, meno laboriosa, meno invasiva, minimamente dolorosa ed esente dai rischi associati alla classica biopsia tissutale. I vantaggi forse più importanti di questa metodica, tuttavia, sono quelli di dare una visione più globale del tumore e la sua ripetibilità nel tempo, che consente di monitorare più facilmente il comportamento della malattia nel tempo e la risposta al trattamento.

Le possibili applicazioni

Le applicazioni della biopsia liquida sono numerose, la maggior parte per ora solo potenziali e confinate a un ambito di ricerca, altre già entrate nella pratica clinica, anche se i saggi validati e approvati dalla Food and Drug Administration e dalla European Medicines Agency sono ancora pochi (figura 2).

Una possibile applicazione di questa metodica riguarda lo screening e la diagnosi precoce del tumore, fattibile, per esempio, nel tumore del polmone non a piccole cellule misurando le CTC e analizzando le mutazioni dell'EGFR nel ctDNA.

Inoltre, la biopsia liquida permette di monitorare in tempo reale l'andamento della risposta alla terapia attraverso, per esempio, la conta delle CTC (un'applicazione già testata nel tumore della mammella) e l'analisi delle mutazioni di KRAS nel ctDNA (nel tumore del colon retto) o delle mutazioni del gene del recettore degli androgeni nel ctDNA (nel tumore alla prostata).

Altra possibilità è quella di valutare il rischio di progressione e di metastasi attraverso la conta delle CTC in tumori solidi, quali il carcinoma mammario, prostatico, uroteliale, del colon-retto o del polmone.

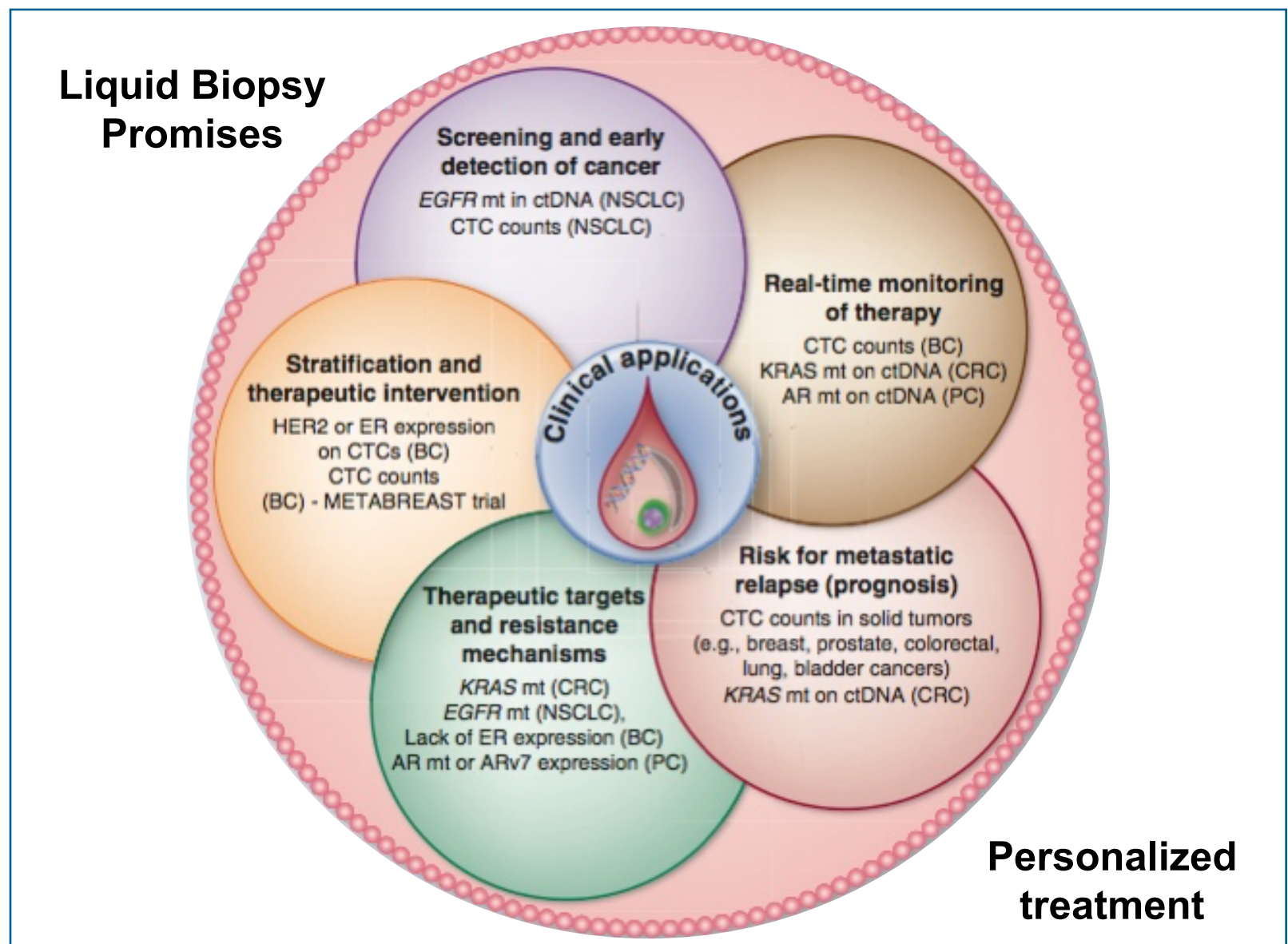


Figura 2

Ancora più interessante è l'applicazione della biopsia liquida per identificare target terapeutici e rilevare precocemente meccanismi di resistenza alle terapie target. La comparsa nel materiale analizzato di nuove mutazioni, per esempio mutazioni di resistenza agli inibitori dell'EGFR nel caso del tumore al polmone non a piccole cellule EGFR+, consente infatti al clinico di capire che il paziente non risponderà più a quel trattamento e quindi di cambiare rapidamente bersaglio terapeutico, senza sprecare tempo prezioso.

Infine, con la biopsia è possibile stratificare i pazienti in modo da assegnarli a un trattamento anziché a un altro, personalizzando così la terapia, per esempio valutando l'espressione del recettore degli estrogeni e dell'HER2 nel tumore al seno.

Le applicazioni della biopsia liquida nel carcinoma ovarico

Studi sulle CTC

Per quanto riguarda il carcinoma ovarico, sono ancora pochi gli studi con una casistica di pazienti sufficientemente ampia in cui si sono analizzate le CTC, anche perché tali cellule sono presenti in circolo in quantità inferiori rispetto ad altri tumori. Questi lavori, inoltre, sono eterogenei fra loro soprattutto per quanto riguarda la tempistica dei prelievi, le tecniche utilizzate per l'isolamento e la rilevazione delle CTC (metodi fisici, immunomagnetici, di immunoistochimica, ecc.) e i geni o i marcatori di superficie analizzati (EpCam, geni delle mucine, Ca125, HER2, ecc.).

Al di là di queste differenze, tuttavia, alcuni studi hanno dimostrato una corre-

lazione tra la presenza di CTC e la sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la resistenza al platino, mentre altri no (figura 3).

Per esempio, in uno studio su una casistica di 143 pazienti, di cui solo 20 presentavano al basale CTC, queste ultime hanno mostrato una prognosi peggiore; inoltre, le CTC sono state caratterizzate per l'espressione dell'ERCC1 e si è visto che il sottogruppo positivo per questo marcatore di superficie era anche quello platino-resistente, a dimostrazione del fatto che l'analisi delle CTC può dare molte informazioni utilizzabili nella pratica clinica.

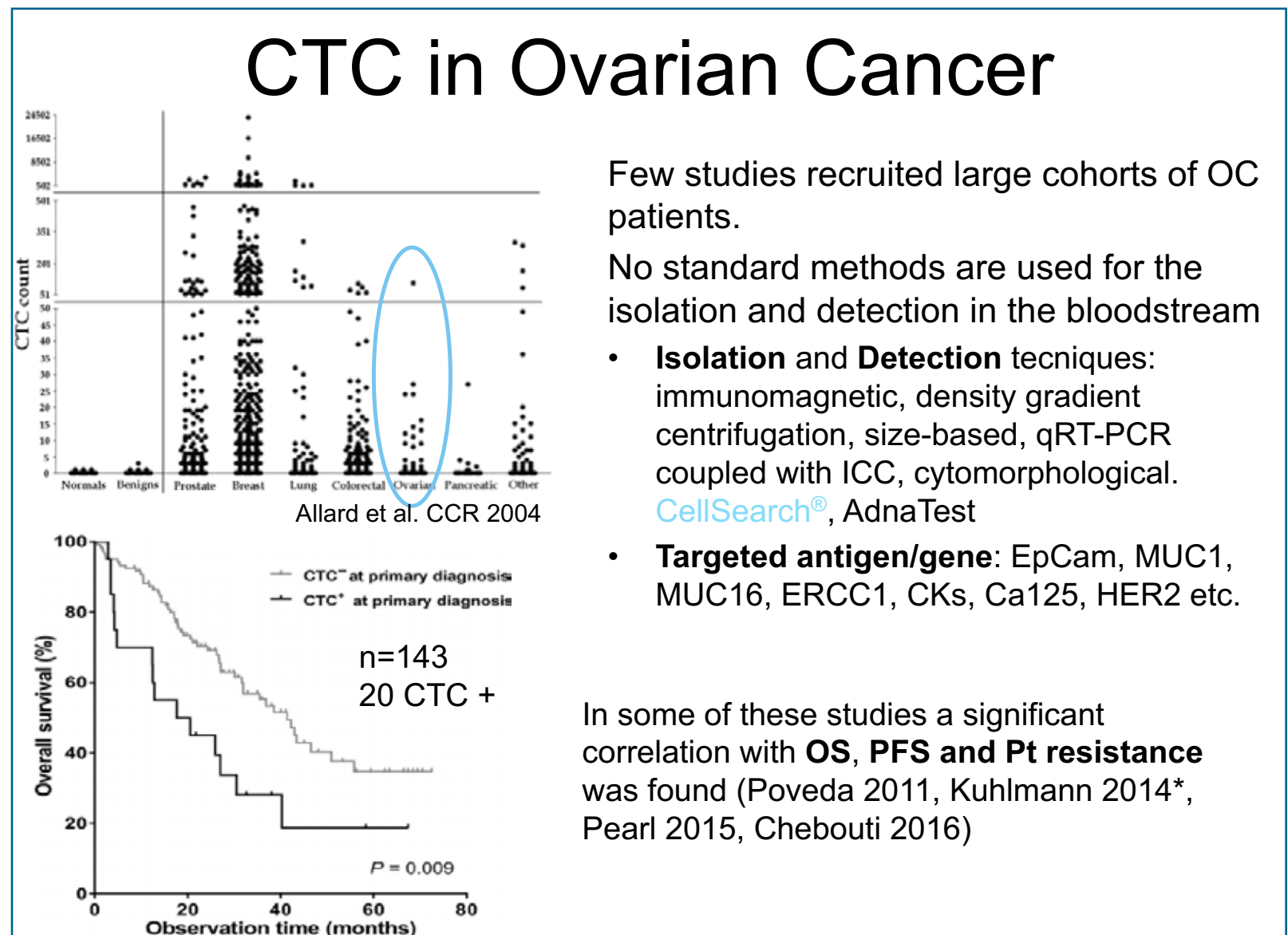


Figura 3

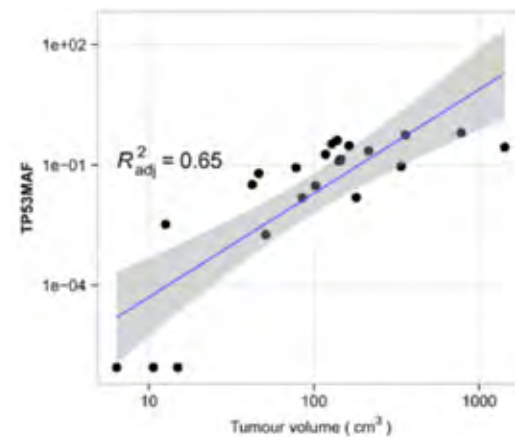
Studi sul ctDNA

Sono più numerosi, invece, i lavori in cui si sono analizzati il DNA libero circolante (cfDNA), presente in circolo in quantità maggiore nei pazienti oncologici rispetto ai soggetti sani, e il ctDNA, che è una piccola frazione del cfDNA. Su questo materiale sono stati fatti diversi tipi di analisi: oltre alla quantità, si sono valutate anche anomalie cromosomiche, il DNA mitocondriale, mutazioni somatiche e metilazioni aberranti, cercando sempre di correlare questi risultati con un dato clinico. Come quelli sulle CTC, anche gli studi sul cfDNA e il ctDNA, tuttavia, non sono omogenei fra loro per alcuni aspetti: il materiale di partenza utilizzato è diverso (plasma o siero) e si sono impiegate metodiche non validate e non standardizzate, il che li rende difficilmente confrontabili.

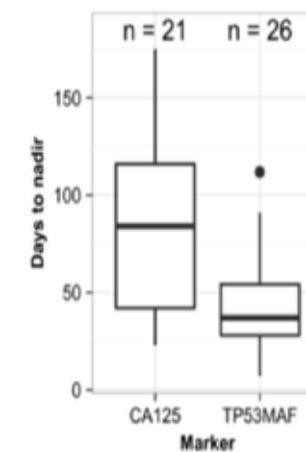
Per esempio, in uno studio retrospettivo del 2016 su 40 pazienti con tumore epiteliale sieroso di alto grado dell'ovaio gli autori hanno valutato le mutazioni di TP53 nel ctDNA come potenziale biomarker predittivo di risposta al trattamento e del tempo alla progressione, analizzando con un test messo a punto dagli stessi ricercatori oltre 300 campioni di plasma durante il trattamento. L'85% delle pazienti era positivo per queste mutazioni sia al momento della diagnosi sia della recidiva, ma la frequenza di alleli mutati di TP53 è risultata più alta quando la paziente aveva una ricaduta. Analizzando i risultati, gli autori hanno visto che i livelli di mutazione di TP53 correlavano bene con il volume tumorale e che variavano molto prima dei livelli di CA125 in risposta al trattamento, indicando quindi anticipatamente se la

paziente stava rispondendo al trattamento oppure no; inoltre, si è visto che i livelli di mutazione pre-chemioterapia correlavano con il tempo alla progressione (166 giorni nelle pazienti con livelli superiori al valore mediano contro 245 giorni in quelle con livelli inferiori o uguali alla mediana) così come la riduzione dei livelli di mutazione dopo il primo ciclo di chemioterapia (76 giorni nelle pazienti con riduzione non superiore al 60% contro 229 giorni in quelle con riduzione superiore al 60%) (figura 4). Il grado di variazione dei livelli di mutazione di TP53 dopo un solo ciclo di terapia può quindi indicare precocemente se la paziente

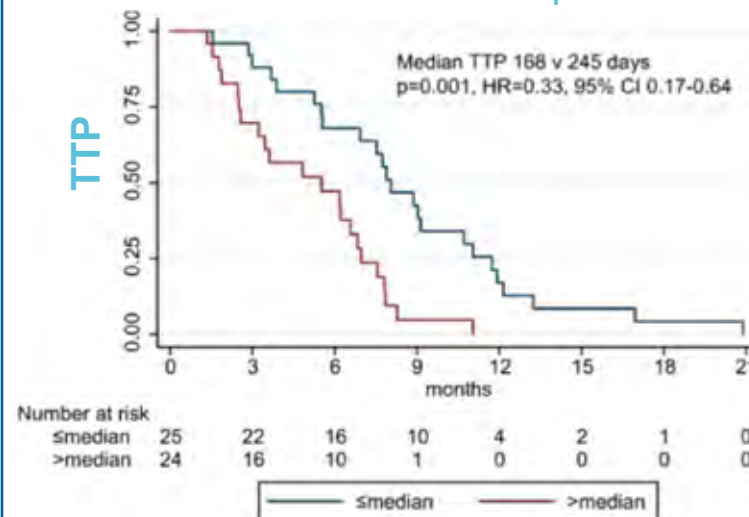
TP53MAF levels correlate with tumor volume



TP53MAF levels vary earlier than Ca125



TP53MAF levels pre-CT



TP53MAF reduction after 1 cycle of CT

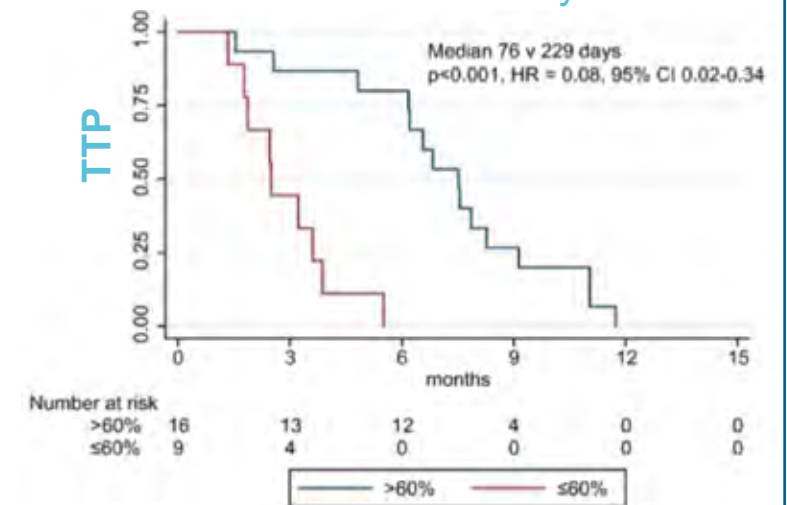


Figura 4



Dott.ssa Milena Nicoloso

La biopsia liquida e le sue applicazioni nel carcinoma ovarico

GUARDA IL VIDEO

sarà platino-resistente oppure no e gli autori concludono che le mutazioni di TP53 sul ctDNA potrebbero essere utilizzate negli studi clinici e nella pratica di routine per capire prima se il trattamento è efficace o meno.

Biopsia liquida utilizzabile per lo screening e la diagnosi precoce?

Una potenziale applicazione della biopsia liquida nel carcinoma ovarico riguarda lo screening e la diagnosi precoce del tumore. Ci sono già alcuni studi promettenti in questa direzione. In uno in particolare, pubblicato quest'anno in gennaio su Science, gli autori (coordinati da Nickolas Papadopoulos, della Johns Hopkins University di Baltimora) hanno messo a punto un test, chiamato CancerSEEK test e basato su un'analisi sul sangue dei livelli di 8 biomarcatori proteici specifici di alcune tipologie di cancro e di mutazioni presenti in 16 geni cancro relati riscontrabili nel ctDNA, in grado di predire precocemente e con alta specificità la presenza di otto tipi di tumori primari non metastatici resecabili. Nel caso del carcinoma ovarico la specificità è risultata del 99%. Il limite di questa ricerca è che ha coinvolto solo pazienti oncologici, ma nella popolazione generale la percentuale di fal-

si-positivi potrebbe essere più alta. Il test va dunque validato su una casistica più ampia e una popolazione di soggetti sani, ma la strada da fare perché possa entrare nella pratica clinica è ancora lunga, nonostante sia già stato avviato uno studio in cui lo si metterà alla prova in almeno 10mila persone non affette da alcuna neoplasia.

L'esperienza del CRO di Aviano

Presso il CRO di Aviano è stato avviato uno studio del gruppo multidisciplinare ginecologico coordinato da Gustavo Baldassarre, volto a esplorare il possibile ruolo delle CEC e dei miRNA circolanti come biomarcatori prognostici e predittivi di risposta al trattamento. Obiettivo finale della ricerca è capire se questi due componenti della biopsia liquida possano essere utilizzati per individuare i gruppi di pazienti che potrebbero beneficiare maggiormente dell'antiangiogenico bevacizumab. Questo anticorpo anti-VEGF, infatti, è ampiamente utilizzato per il trattamento del carcinoma ovarico avanzato, ma il suo beneficio sulla PFS è modesto.

Il razionale e il disegno dello studio

Il razionale dello studio si fonda innanzitutto sul fatto che in modelli murini le CEC hanno dimostrato di ridursi di numero in seguito a un trattamento con un anti-VEGF e di avere un valore prognostico in vari tumori solidi; si è visto anche che nei soggetti con malattia avanzata sono presenti in quantità maggiore rispetto a quelli con malattia stabile e ai soggetti sani. Inoltre, sono stati identificati miRNA circolanti in pazienti con tumore ovarico e in particolare si è visto che le cellule del carcinoma ovarico epiteliale secernono alcuni miRNA, tra cui il miR-248, che hanno come bersaglio i recettori del VEGF, cioè i principali regolatori del processo di angiogenesi.

Lo studio, tuttora in corso, ha coinvolto 98 donne afferite al CRO per un carcinoma ovarico epiteliale e trattate con l'approccio clinico più adeguato al loro caso (chirurgia citoriduttiva prima-

Study Design

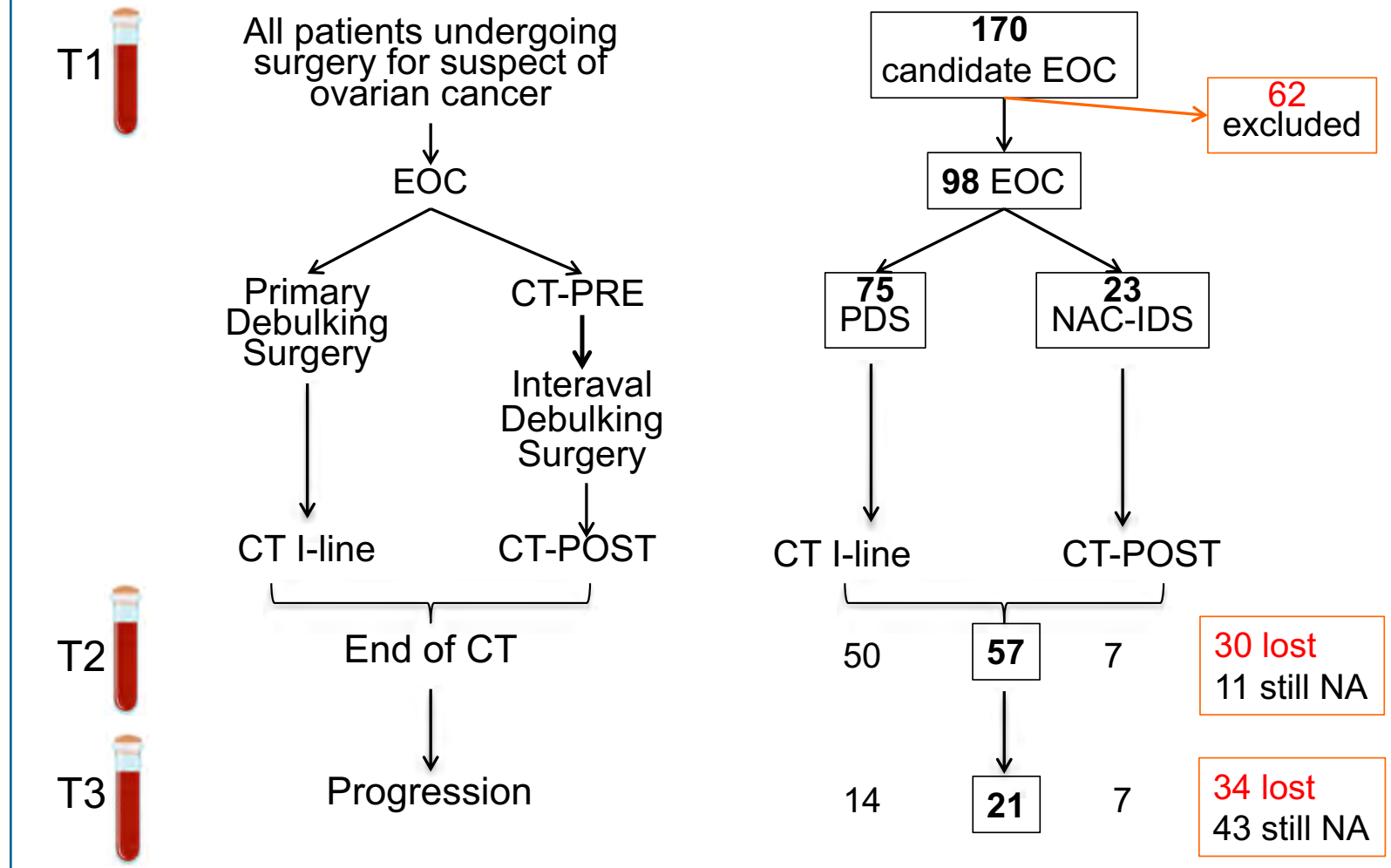


Figura 5

ria seguita dalla chemioterapia di prima linea oppure chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia di intervallo seguita dalla chemioterapia post-operatoria). Le partecipanti sono state sottoposte a prelievi di sangue in tre momenti diversi: al basale, alla fine della chemioterapia e al momento della progressione della malattia (figura 5).

I risultati

L'età mediana delle pazienti era di 62 anni, la maggior parte, come atteso, aveva un istotipo sieroso di alto grado e quasi il 90% aveva un tumore in stadio III e IV; di queste ultime, 35 sono state trattate con bevacizumab (per 13 il dato non è disponibile)

e quelle che non lo hanno assunto rientrano nel gruppo delle pazienti sottoposte alla terapia neoadiuvante e poi escluse dalle analisi; inoltre, il 36% è risultato platino-sensibile nell'analisi ad interim.

Seppure con alcuni bias, legati anche alla piccola casistica, l'analisi ad interim dei dati conferma che dare bevacizumab offre un vantaggio in termini sia di intervallo libero da platino sia in termini di PFS.

I livelli basali di CEC nei campioni analizzati sono risultati più alti nelle pazienti con carcinoma ovarico epiteliale confermato rispetto ai controlli sani, alle pazienti con endometriosi (eccetto quelle con cisti emorragiche e necrotiche in cui era elevato).

Durante lo studio è stato pubblicato un lavoro che mostra come livelli elevati di CD31 siano predittivi di una risposta migliore a bevacizumab ed è noto che CD31 è un marcatore di angiogenesi. Il team del

CRO ha voluto quindi valutare se i livelli di CEC correlavano con l'espressione di CD31, ma si è visto che non è così.

Analizzando i livelli di CEC al basale e dopo il trattamento, si è scoperto che nel gruppo trattato solo con la chemioterapia una maggiore percentuale di pazienti tendeva a mostrare un aumento del numero delle CEC rispetto al gruppo trattato con la chemio più bevacizumab; viceversa, nel gruppo trattato con la combinazione una maggior percentuale di pazienti che erano CEC-positive al basale si è negativizzata alla fine della terapia e una maggior percentuale di quelle che erano CEC-negative è ri-

masta tale (figura 6). Quest'osservazione andrà poi correlata con l'outcome clinico delle pazienti.

Inoltre, è stato fatto un primo screening dei miRNA su 14 pazienti trattate con chemio più bevacizumab al basale e alla fine della terapia e 8 controlli sani. Si è analizzata l'espressione di 752 miRNA con la piattaforma EXIQON e nel confronto tra controlli sani e pazienti con carcinoma ovarico si sono trovati 8 miRNA sottoregolati e 12 sovraregolati, mentre nel confronto fra prima e dopo il trattamento si è vista una differenza di quattro miRNA sottomodulati e un miRNA sottoregolato. Attualmente, le variazioni di questi specifici miRNA sono in corso di validazione sul resto della casistica di biopsia liquida ovarica finora raccolta al CRO. Successivamente, il significato dei miRNA confermati sarà correlato con l'outcome clinico e spiegato ricercando i processi biologici da essi regolati.

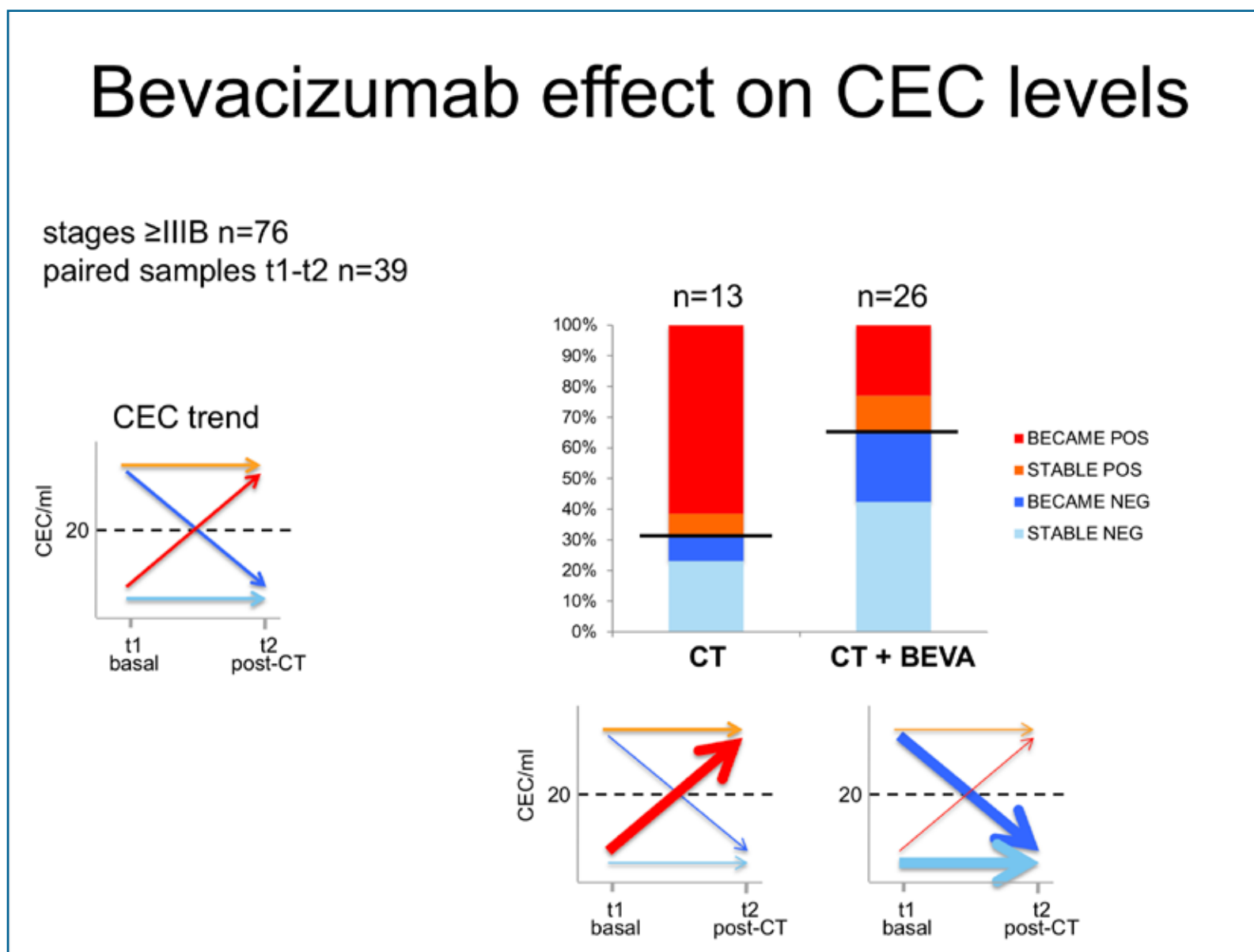


Figura 6



- La biopsia liquida è un surrogato della biopsia standard tissutale eseguita su diversi tipi di liquidi biologici, nella quale si possono analizzare cellule tumorali circolanti, cellule endoteliali circolanti, DNA tumorale circolante ed esosomi.
- La biopsia liquida presenta diversi vantaggi rispetto alla biopsia tissutale, tra cui maggiore semplicità e rapidità, minore invasività, possibilità di monitorare l'andamento della malattia nel tempo.
- Tra le possibili applicazioni della biopsia liquida vi sono lo screening e la diagnosi precoce del tumore, il monitoraggio della risposta alla terapia, la valutazione del rischio di progressione e di metastasi, l'identificazione di target terapeutici e meccanismi di resistenza, la stratificazione dei pazienti ai fini della personalizzazione della terapia.
- Nel carcinoma ovarico, ci sono ancora pochi studi sulle CTC; più numerosi quelli sul ctDNA, in entrambi i casi spesso non omogenei tra loro e difficilmente confrontabili.
- Una possibile applicazione della biopsia liquida nel tumore ovarico è lo screening e la diagnosi precoce, già suffragata da alcuni studi promettenti, tra cui quello sul CancerSEEK test.
- Presso il CRO di Aviano è stato avviato uno studio in cui si indaga il possibile ruolo delle CEC e dei miRNA circolanti come biomarcatori prognostici e predittivi di risposta al trattamento, al fine di individuare i gruppi di pazienti in grado di trarre maggiore beneficio dal trattamento con bevacizumab.

Innovazioni nella radioterapia applicata ai tumori ginecologici

Tratto dalla relazione di **Gabriella Macchia**
Radiation Oncology Unit., Fondazione di ricerca e cura "Giovanni Paolo II", Università Cattolica del Sacro Cuore, Campobasso

In questo ambito, e non solo, gli obiettivi della radioterapia moderna sono stati quindi quelli di migliorare i risultati oncologici e diminuire le tossicità.

L'introduzione in radioterapia della tomografia assiale computerizzata (TAC) e dei sistemi computerizzati per i piani di trattamento (*treatment planning system*, TPS) TAC-based ha segnato la fine della preistoria e l'inizio della storia di questa disciplina. Grazie a quest'innovazione, i radioncologi hanno potuto finalmente ottenere una valutazione reale e personalizzata delle dosi erogate al bersaglio e agli organi a rischio (organs at risk, OARs), il che ha permesso di stimare in maniera attendibile le tossicità e, pertanto, di perfezionare strategie di TPS per ridurle o evitarle. Alla fine degli anni '80, la radioterapia 3D conformazionale diventa la tecnica standard di trattamento radioterapico (figura 1).

Tuttavia, anche le tecniche 3D conformazionali, come in precedenza le tecniche 2D, non consentono di eliminare alcuni degli effetti collaterali che per anni sono stati considerati il tallone d'Achille della radioterapia per le neoplasie oncologiche: cistiti, proctiti e stenosi vaginali (figura 2).

La radioterapia a modulazione di intensità

Negli anni 2000 viene introdotta nella pratica clinica la radioterapia a modulazione di intensità (IMRT), tecnica che permette il

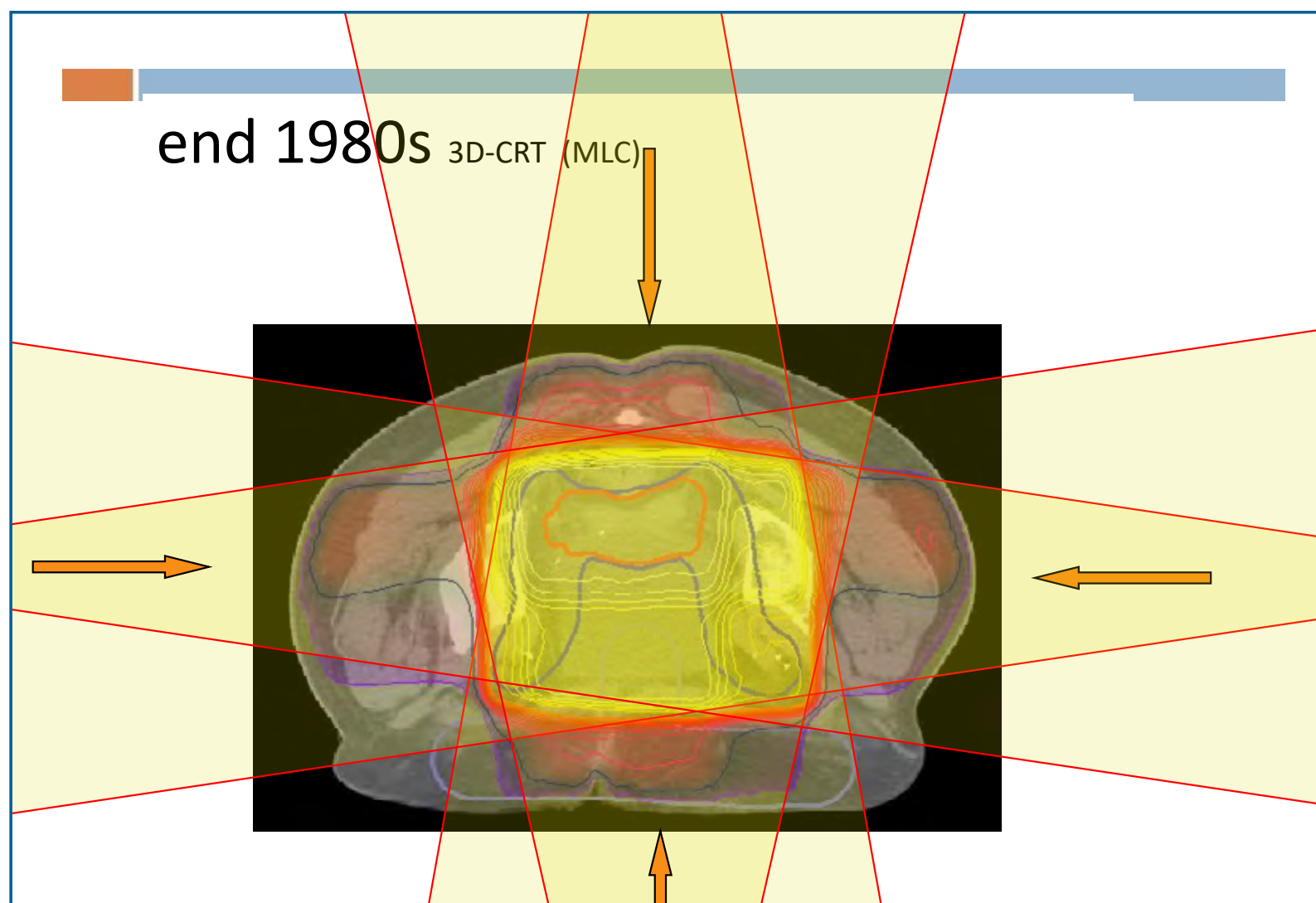


Figura 1



GUARDA IL VIDEO

cosiddetto *inverse planning*, ossia di poter stabilire a priori dei vincoli clinico-dosimetrici (*constraints* dose-volume) e far sì che il TPS calcoli le migliori conformazioni dei fasci volte a ottenere la distribuzione di dose richiesta.

I vantaggi della IMRT possono pertanto essere sintetizzati nei seguenti punti:

- riduzione della tossicità acuta e tardiva, con conseguente miglioramento della qualità di vita e della compliance al trattamento;
- incremento del controllo locale xdi malattia, poiché la tecnica permette di incrementare la dose tumoricida riducendo la tossicità;
- possibilità di erogare un boost simultaneo integrato (SIB), cioè di poter dare dosi diverse a volumi diversi contemporaneamente durante la stessa seduta (figura 3).

Le evidenze sono basate su dati di letteratura provenienti da numerosi studi dosimetrici e clinici che hanno tutti dimostrato un miglioramento in termini di riduzione di dose agli OARs e di cost-effectiveness del trattamento. Riducendo gli effetti collaterali, infatti, si riducono i costi.

2D standard RT or 3DCRT radiotherapy

Severe Acute toxicity (within 3 months after the end of radiotherapy)

Cystitis	5-30%
Proctitis	4-20%
Vaginitis	4-20%
Diarrhoea	4-20%
Nausea	4-20%

Severe Late toxicity (later than 3 months after the end of radiotherapy)

Vaginal stenosis & dyspareunia	31%
Cystitis	3-15% according to stage (up to 26%)
Proctitis	3-15% according to stage
Femoral neck fracture	11-15%
Ureteral stenosis	2.5%
Rectovaginal fistula	1-2%
Vesicovaginal fistula	1-2%
Anal incontinence	<1%
Plexopathy	<1%

Figura 2

La radioterapia ad arco modulato volumetrico

Dall'introduzione dell'IMRT nella routine clinica, una crescita molto rapida ha caratterizzato lo sviluppo di nuove tecniche e tecnologie radioterapiche. Sono entrate nella pratica clinica quotidiana la tomoterapia elicoidale, la terapia ad arco con intensità modulata (IMAT) e la terapia ad arco modulato volumetrico (VMAT), tutte tecniche che consentono una migliore conformità della dose di radiazioni al volume target rispetto alla radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-CRT).

2000s: IMRT

1) Improving patient quality of life

Improves sparing of normal tissues, reducing the risk of acute and chronic sequelae

2) Improving tumor control

Improves ability to dose escalate high risk patients, cover of difficult targets and even safely re-irradiate patients

3) Simultaneous Integrated Boost (SIB)

Replace multi-plan treatments with single plan treatment, delivered in shorter times

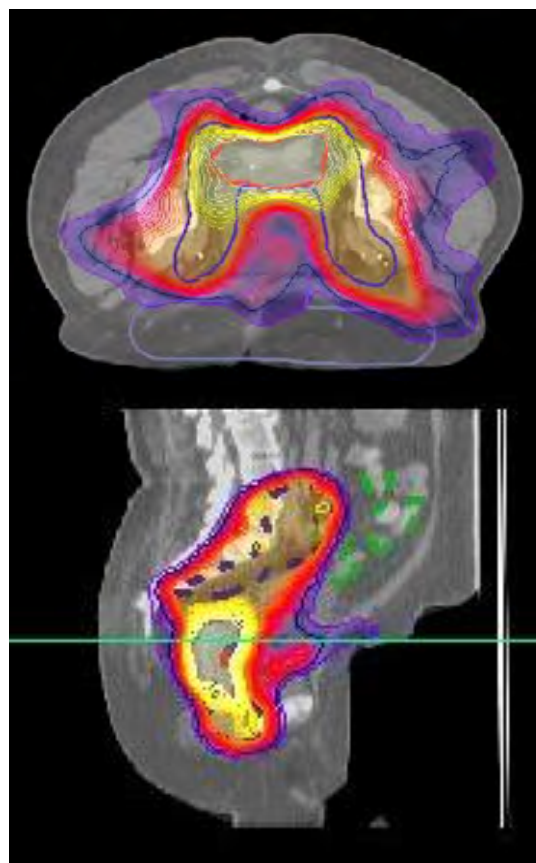


Figura 3

In particolare, la tecnica VMAT è stata sviluppata dal 2008 e rappresenta la più recente tecnica radioterapica con ulteriori vantaggi, come il tempo ridotto di erogazione del trattamento rispetto al convenzionale campo statico IMRT. Infatti, con la tecnica VMAT, la conformazione del campo di trattamento, il rateo di dose (ossia la dose dell'unità di tempo), e la velocità di rotazione del gantry (testata dell'acceleratore) possono variare contemporaneamente. Questi ulteriori gradi di libertà hanno aumentato la capacità della modulazione dell'intensità del fascio rispetto all'IMAT. Basandosi sull'algoritmo VMAT del fisico K. Otto, la ditta Varian (Palo Alto, CA, USA) ha implementato la forma ad arco singolo di IMAT e ha chiamato il sistema RapidArc™. La ditta Elekta (Stoccolma, Svezia) e la ditta

Philips (Amsterdam, Paesi Bassi) hanno anche rilasciato le loro soluzioni rotative IMRT, denominate rispettivamente VMAT® e SmartArc™. Dall'implementazione clinica di queste diverse forme rotazionali di IMRT da parte di diversi fornitori, è stata ampiamente esplorata la possibilità di applicare questa nuova tecnica di erogazione a diverse sedi di neoplasia. Un ulteriore vantaggio della tecnica VMAT rispetto alla IMRT tradizionale è che l'erogazione della dose ha luogo in pochi minuti (5-6 minuti) come avveniva per il trattamento 3D conformazionale. Il tempo di occupazione dell'acceleratore per paziente è un parametro estremamente importante nella gestione della lista di attesa dei trattamenti radianti di un servizio di radioterapia: minore è

OncoTargets and Therapy

Open Access Full Text Article

Volumetric modulated arc therapy for treatment of solid tumors: current insights

This article was published in the following Dove Press journal:
OncoTargets and Therapy
26 July 2017
Number of times this article has been viewed

Gabriella Macchia¹
Francesco Deodato¹
Savino Cilla²
Silvia Cammelli³
Alessandra Guido³
Martina Ferioli³
Giambattista Siepe³
Vincenzo Valentini⁴
Alessio Giuseppe Morganti^{3,*}
Gabriella Ferrandina^{5,6,*}

Aim: This article discusses the current use of volumetric modulated arc therapy (VMAT) techniques in clinical practice and reviews the available data from clinical outcome studies in different clinical settings. An overview of available literature about clinical outcomes with VMAT stereotactic/radiosurgical treatment is also reported.

Materials and methods: All published manuscripts reporting the use of VMAT in a clinical setting from 2009 to November 2016 were identified. The search was carried out in December 2016 using the National Library of Medicine (PubMed/Medline). The following words were searched: "volumetric arc therapy"[All Fields] OR "vmat"[All Fields] OR "rapidarc"[All Fields], AND "radiotherapy"[All Fields] AND "Clinical Trial"[All Fields].

Results: Overall, 37 studies (21 prospective and 16 retrospective) fulfilling inclusion criteria and thus included in the review evaluated 2,029 patients treated with VMAT; of these patients, ~30.8% had genitourinary (GU) tumors (81% prostate, 19% endometrial), 26.2%

il tempo-macchina, infatti, più pazienti possono essere irradiati all'interno di un turno lavorativo (figura 4).

In letteratura ci sono pochi lavori pubblicati sull'impiego della VMAT in ambito ginecologico. Una review del 2017 di tutta la letteratura disponibile sull'argomento ha evidenziato solo due studi sulla tecnica VMAT nell'endometrio pubblicati da autori italiani. Le tossicità acute e tardive riportate sono veramente ridotte, pertanto questa tecnica è considerata estremamente interessante e meritevole di studi futuri).

L'evoluzione della brachiterapia

Anche la brachiterapia (BRT), la tecnica più antica di irradiazione, ha avuto un'evoluzione estremamente importante. Lo sviluppo dell'imaging TAC e RMN con applicatori compatibili ha permesso la transizione da una BRT in due dimensioni (2D-BRT) una BRT in tre dimensioni (3D-BRT), nella quale la dose brachiterapica viene conformata nello spazio; successivamente, la modulazione dell'erogazione nel tempo ha permesso lo sviluppo della BRT in quattro dimensioni (4D-BRT); infine, si è potuto calibrare la dose in base alle caratteristiche biologiche dei tessuti, definendo la cosiddetta 5D-BRT (figura 5). Il risul-

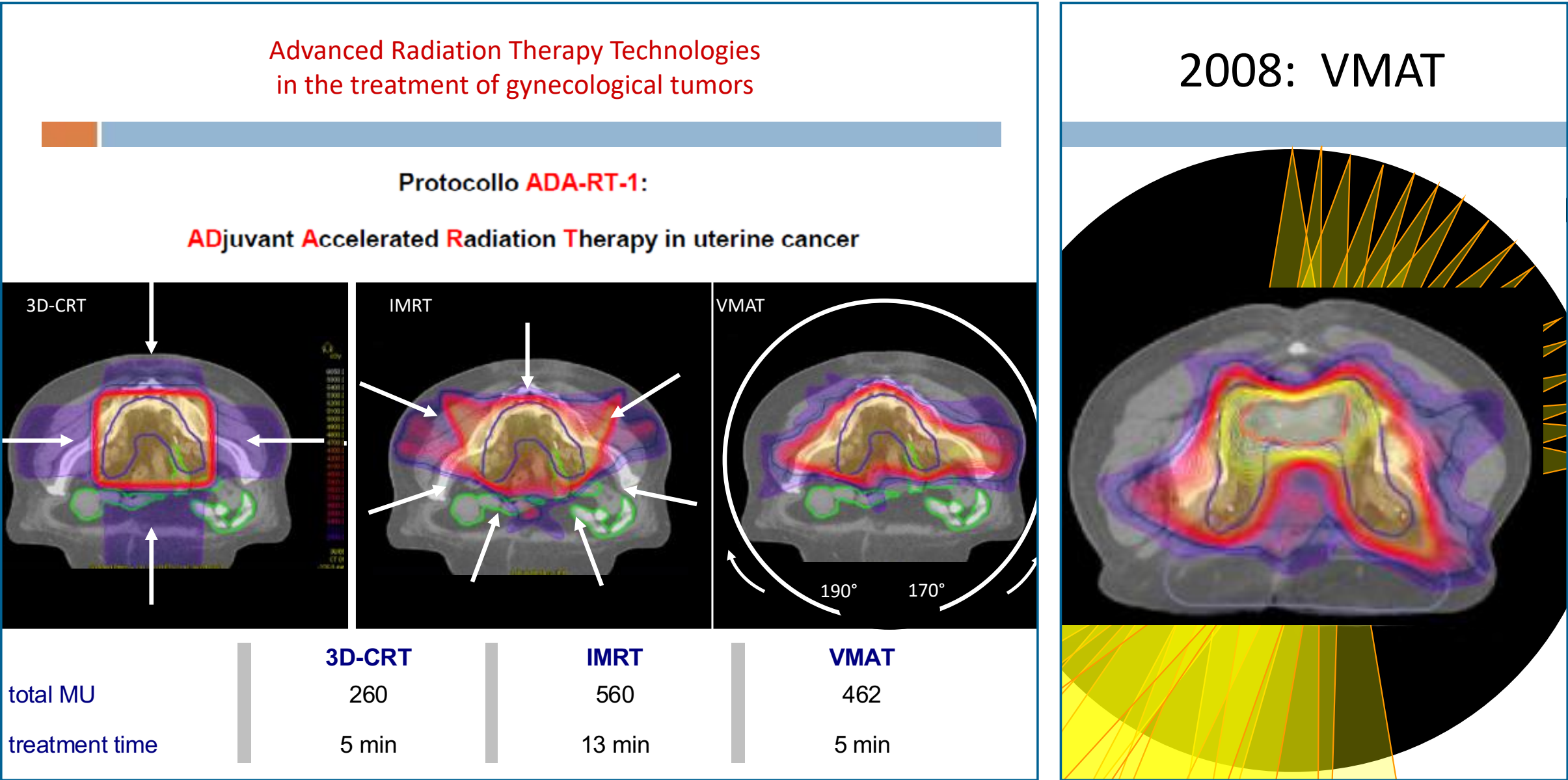


Figura 4

tato anche in questo caso è stato quello di una riduzione della tossicità e di un miglioramento del controllo locale di malattia. il tumore si riduce di dimensioni in risposta alla radioterapia (figura 6).

Un'ulteriore sfida offertaci dal trattamento del tumore della cervice è rappresentata dal suo movimento fra una frazione e l'altra (*interfraction motion*) e durante la singola seduta (*intrafraction motion*) di radioterapia. Dati di letteratura hanno riportato movimenti *interfraction* e *intrafraction* nell'ordine del centimetro per il collo e il corpo dell'utero, a causa del riempimento vescicale, del riempimento rettale e dei movimenti intestinali. Inoltre, nel tempo, durante il trattamento, Poiché in natura sopravvive chi si adatta e non chi persevera nelle proprie posizioni senza modificarle, parlare di radioterapia 'adaptive' significa adattare tecniche moderne a conoscenze moderne. L'utilizzo di ultrasuoni e apparecchiature radiologiche in sala di trattamento (sonde, reperi radiopachi posizionati nella lesione o in prossimità di essa e altri dispositivi medicali) permette letteralmente di inseguire il movimento del tumore o di bloccarlo in alcune fasi pre-determinate del respiro durante l'e-

Brachytherapy evolution

1) 2D BRT

dose points on orthogonal radiographs

2) 3D BRT

CT or MRI images with applicator in situ

3) 4D BRT

dose conformed to the target in time and space

4) 5D BRT

biologically weighted dose

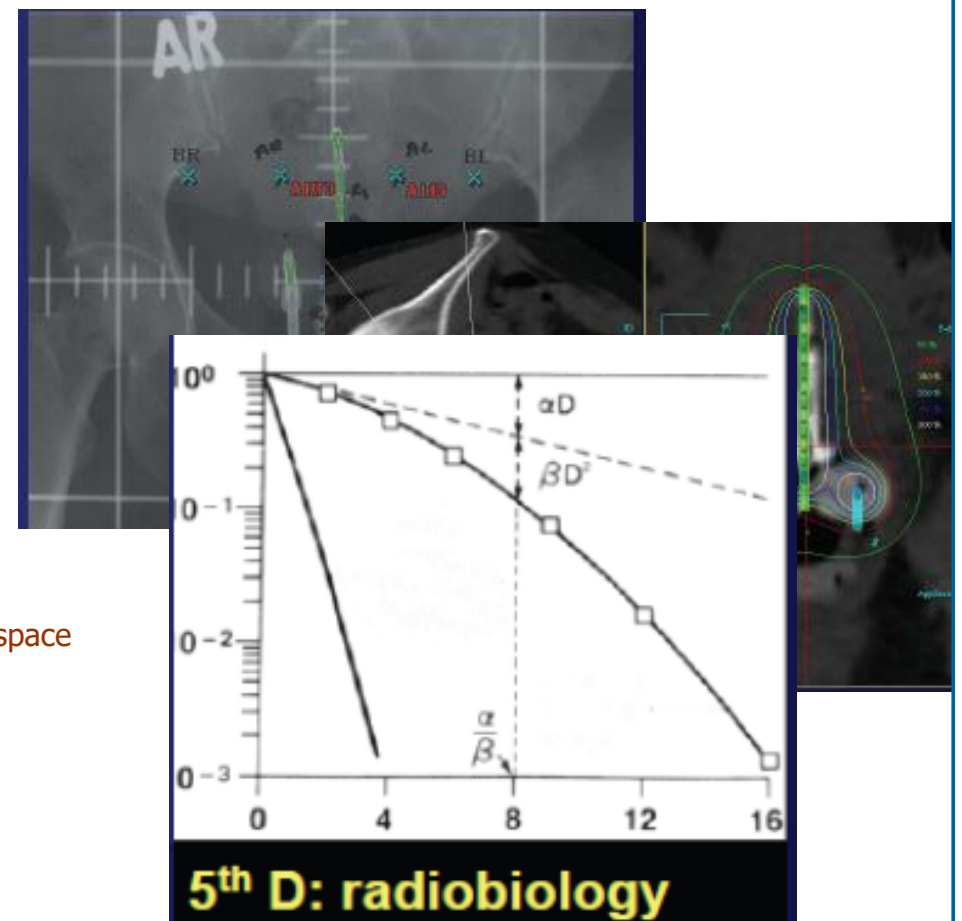
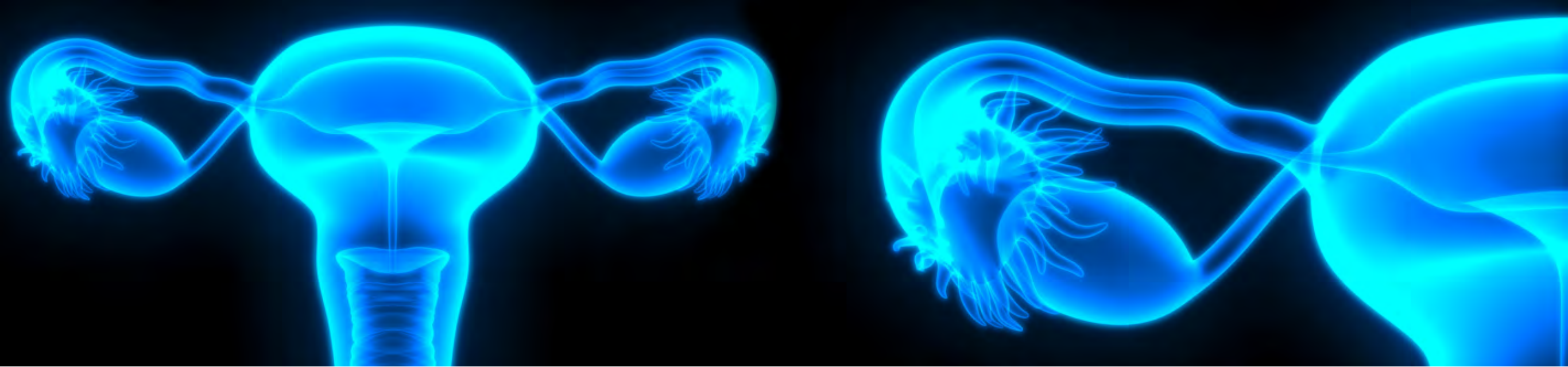


Figura 5



rogazione della frazione giornaliera, allo scopo di proteggere gli OARs.

L'analisi degli studi di letteratura conferma la riduzione in termini di tossicità dei moderni trattamenti radioterapici. In un lavoro di Hasselle e collaboratori pubblicato nel 2011 sono messe a confronto le tossicità severe riscontrate in studi clinici condotti con nuove tecniche rispetto a quelle riportate in studi più datati condotti con tecniche tradizionali (figura 7).

La radioterapia stereotassica ablativa

Ulteriore innovazione dell'ultimo decennio è stata l'implementazione clinica della radioterapia stereotassica body (SBRT), denominata anche radioterapia stereotassica ablativa (SABR). Questa tecnica è il risultato dei miglioramenti tecnologici nell'impostazione del trattamento, nell'imaging, nell'accuratezza del calcolo della dose e nella capacità di compensare il movimento respiratorio. La SBRT permette la somministrazione di alte dosi di ra-

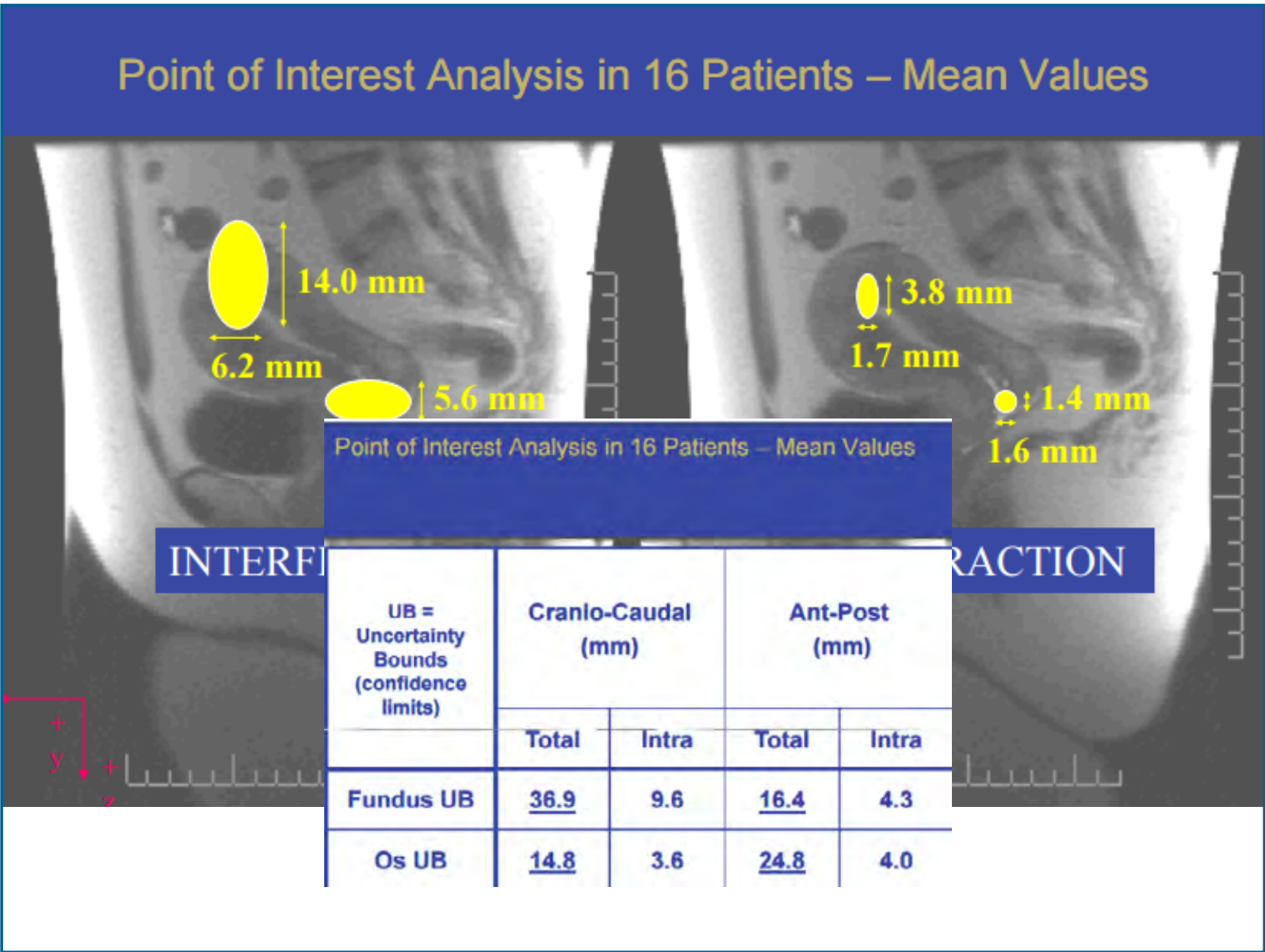


Figura 6

Results

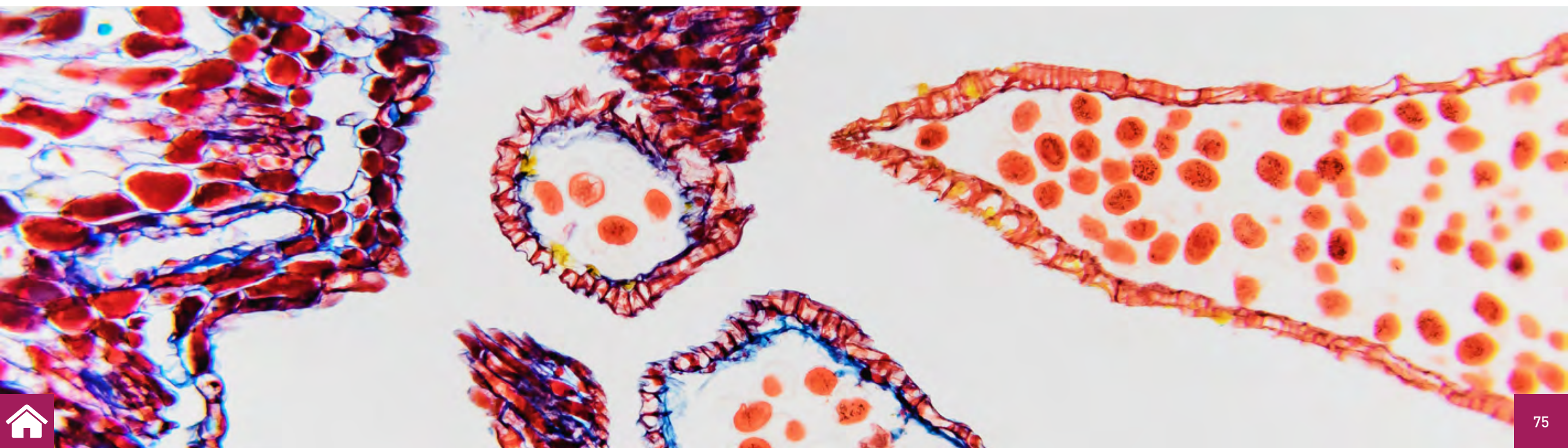
Reference	N	Stage	Median follow-up (mo)	Grade 3–4 GI toxicity		Grade 3–4 GU toxicity	
				Acute	Late	Acute	Late
GOG 85 (34)	177	IIB–IVA	104	8%	—	1%	—
RTOG 90-01 (35, 36)	195	IB–IVA	43	9%	12%	1%	3%
NCIC (37)	126	IB–IVA	82	16%	7%	3%	17%
GOG 120 (38, 39)	176	IIB–IVA	106	7% [‡]	—	3% [‡]	—
GOG 123 (40, 41)	183	IB2	36	14%	3%	2%	2%
Chen <i>et al.</i> (IMRT) [§] (42)	54	I–IIA (postoperative)	20	0%	0%	0%	2%
Present series (IMRT)	89	I–IVA	25	1%	2%	0%	4%
	12	I–IIA (postoperative)	40	0%	0%	0%	0%
	33	I–IIA, intact	27	0%	3%	0%	3%
	44	IIB–IVA	23	2%	2%	0%	7%

dioterapia concentrate in un numero limitato di frazioni, al fine di ottenere una dose biologica efficace più alta.

In virtù della sua natura rotazionale e della sua tempistica di erogazione rapida, la VMAT è stata immediatamente riconosciuta come una tecnica ideale da coniugare alla SBRT, che richiede forti gradienti di dose, alta precisione e riduzione del tempo di trattamento, per ridurre così il rischio di movimenti d'organo *interfraction* o di errori di set-up (nel posizionamento giornaliero del paziente).

Le indicazioni sono ovviamente limitate a lesioni piccole (3-4 cm al massimo), poco numerose (non più di sei), con malattia controllata in altre sedi. Questa tecnica è applicabile a tutte le neoplasie; in particolare nel carcinoma ovarico i risultati clinici sono molto promettenti, con tassi di controllo lo-

Figura 7. Tossicità severa riportate in studi condotti con nuove tecniche (riquadro azzurro) e in studi più datati condotti con tecniche tradizionali (riquadri arancioni e rossi).



cale dell'80-90% a 2 anni dal trattamento. Nel carcinoma ovarico, questa tecnica trova indicazione nel trattamento delle oligometastasi chemioresistenti, con l'intento di allungare l'intervallo libero da chemioterapia (*chemo-free*). Inoltre, è una tecnica molto ben tollerata da pazienti molto anziane o con comorbidità severe, non idonee per la chemioterapia e in caso di ritrattamenti radianti su volumi limitati di malattia.

I trattamenti con le particelle pesanti

I trattamenti che si affacciano all'orizzonte nel panorama italiano dei prossimi 10 anni sono quelli con le particelle pesanti, come i protoni e gli ioni carbonio. Sono tecnologie di irradiazione che si avvalgono di un razionale fisico molto accattivante: la possibilità di erogare una dose molto bassa nella porzione di tessuti sede dell'entrata del fascio, di rilasciare tutta la dose nella zona sede del bersaglio e, soprattutto, di avere un drastico calo della dose superato il target (figura 8).

La brachiterapia ha avuto un'evoluzione notevole e ad oggi con i moderni applicatori ed i nuovi sistemi di calcolo ed erogazione della dose si è ottenuta una considerevole riduzione della tossicità rispetto al passato e un miglioramento del controllo locale di malattia.

Tutti le tecniche moderne di radioterapia hanno portato ad una riduzione delle tossicità acute e tardive incluse quelle severe rispetto alle tecniche tradizionali.

2000s

Adrotherapy (Protons, Carbon ions,)

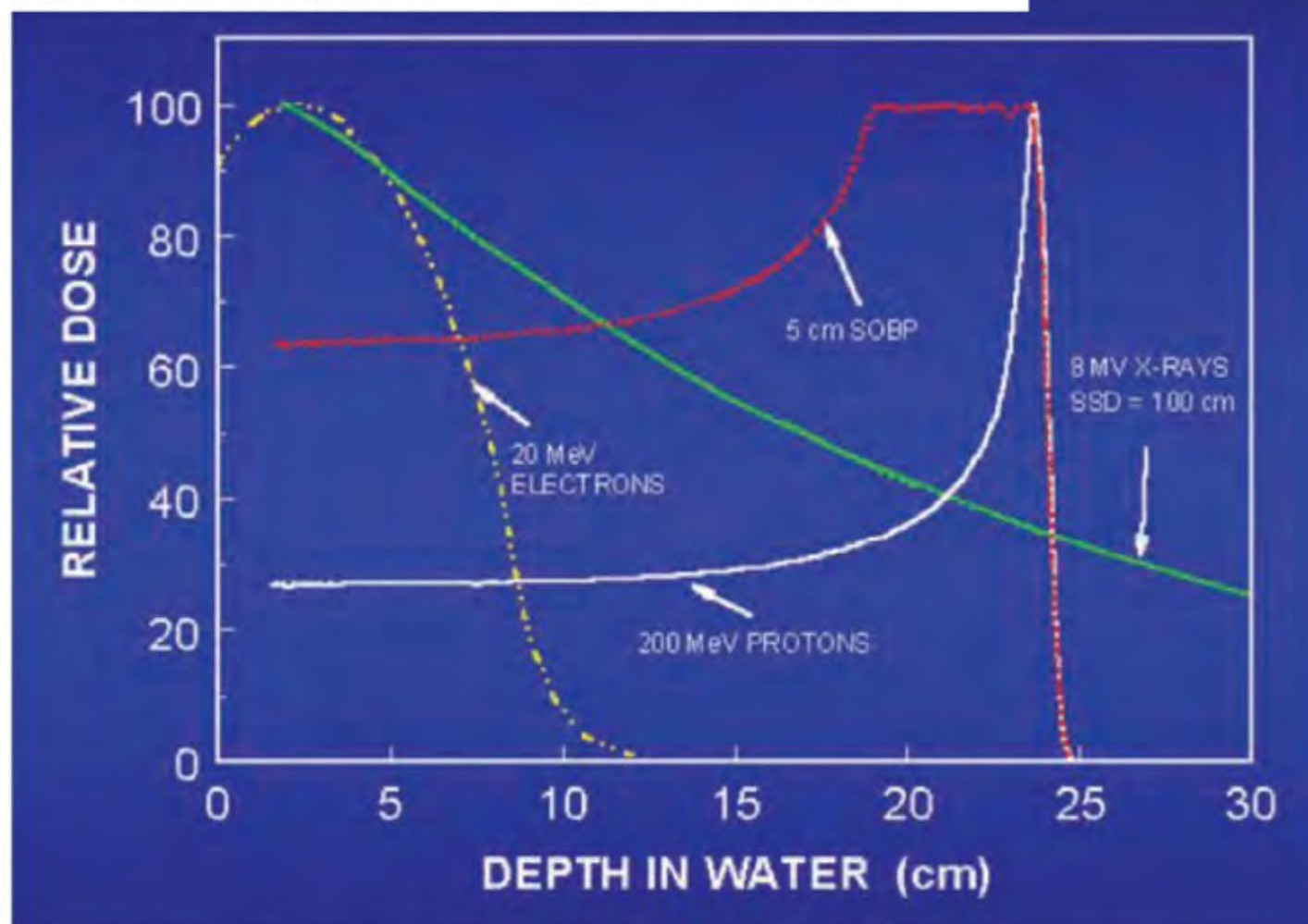


Figura 8





- L'IMRT, introdotta negli anni 2000, ha permesso di ridurre la tossicità acuta e tardiva, aumentare il controllo locale di malattia, erogare dosi diverse a volumi diversi in contemporanea nella stessa seduta e ridurre i costi.
- La VMAT, sviluppata dal 2008, presenta ulteriori vantaggi, tra cui maggiore capacità di modulazione dell'intensità del fascio e tempo ridotto di erogazione del trattamento e di occupazione dell'acceleratore per ogni paziente.
- La brachiterapia ha avuto un'evoluzione notevole ed è oggi disponibile la 5D-BRT, che ha consentito una riduzione della tossicità e un miglioramento del controllo locale di malattia.
- Tutti le tecniche moderne di radioterapia hanno portato a una riduzione delle tossicità severe e non rispetto alle tecniche tradizionali.
- Un'ulteriore innovazione dell'ultimo decennio è costituita dallo sviluppo della SBRT, che permette di erogare alte dosi di radioterapia concentrate in un numero limitato di frazioni, somministrando una dose biologica efficace più alta.
- Nel carcinoma ovarico la SBRT è indicata per il trattamento delle oligometastasi chemio-resistenti, al fine di allungare l'intervallo *chemo-free*, ben tollerata da pazienti molto anziane o con comorbidità severe, non idonee per la chemioterapia.
- I trattamenti all'orizzonte per i prossimi 10 anni sono quelli con le particelle pesanti, come i protoni e gli ioni carbonio, che consentono di erogare una dose molto bassa nella sede dell'entrata del fascio, di rilasciare tutta la dose nel bersaglio, con un drastico calo della dose una volta superato il target.



Prof. Giovanni Scambia

Novità nella chirurgia del tumore dell'ovaio

 **GUARDA IL VIDEO**



Dove la scienza può arrivare.





Da oltre 125 anni, con la nostra Ricerca & Sviluppo, aiutiamo milioni di Persone con vaccini e farmaci innovativi.

Ogni giorno, ci impegniamo a prevenire e curare patologie importanti come i tumori, il diabete, l'epatite C e l'HIV/AIDS, generando Valore per il nostro Servizio Sanitario Nazionale.

MSD è innovazione, etica e sostenibilità, al servizio dei Pazienti, al fianco degli attori della Sanità.

*In MSD
Inventiamo per la Vita!*

Per maggiori informazioni, visitare i siti www.msd-italia.it e www.msdsalute.it.



PHARMASTAR

www.pharmastar.it
Registrazione al Tribunale di Milano
n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano
info@medicalstar.it - www.medicalstar.it



DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan
www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE



Alessandra Terzaghi



Elisa Spelta

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT