

Firenze, 15 ottobre 2007

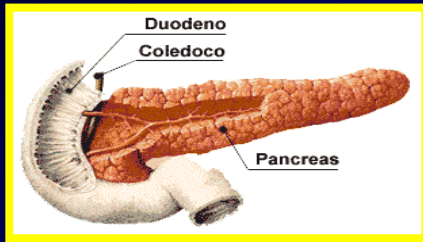
# BEVACIZUMAB E CARCINOMA DEL PANCREAS IN STADIO AVANZATO

A. Novarino, A. Manazza, A. Giacobino, L. Ciuffreda

C.O.E.S.

Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista, Torino





# NEOPLASIA DEL PANCREAS

## LE DIMENSIONI DEL PROBLEMA

---

Incidenza in costante aumento per la popolazione maschile e femminile,  
11 e 9.3 nuovi casi per anno rispettivamente ogni 100.000 persone

Prognosi infausta  
(difficoltà diagnostiche, aggressività biologica, carenza terapie sistemiche efficaci)

Diagnosi in fase localmente  
avanzata o metastatica

80% dei casi

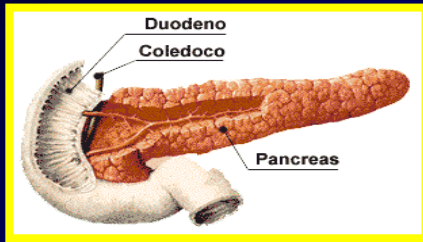
↓  
< 5%

Sopravvivenza a 5 anni

Diagnosi in fase limitata  
operabile

20% dei casi

↓  
20%



# NEOPLASIA DEL PANCREAS

## TERAPIE TRADIZIONALI

---

### CHIRURGIA

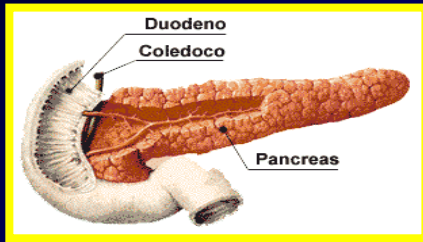
- Trattamento di scelta ove applicabile

### RADIOTERAPIA

- EBRT postchirurgica
- CT/RT integrata nella malattia non resecabile
- IORT

### CHEMIOTERAPIA

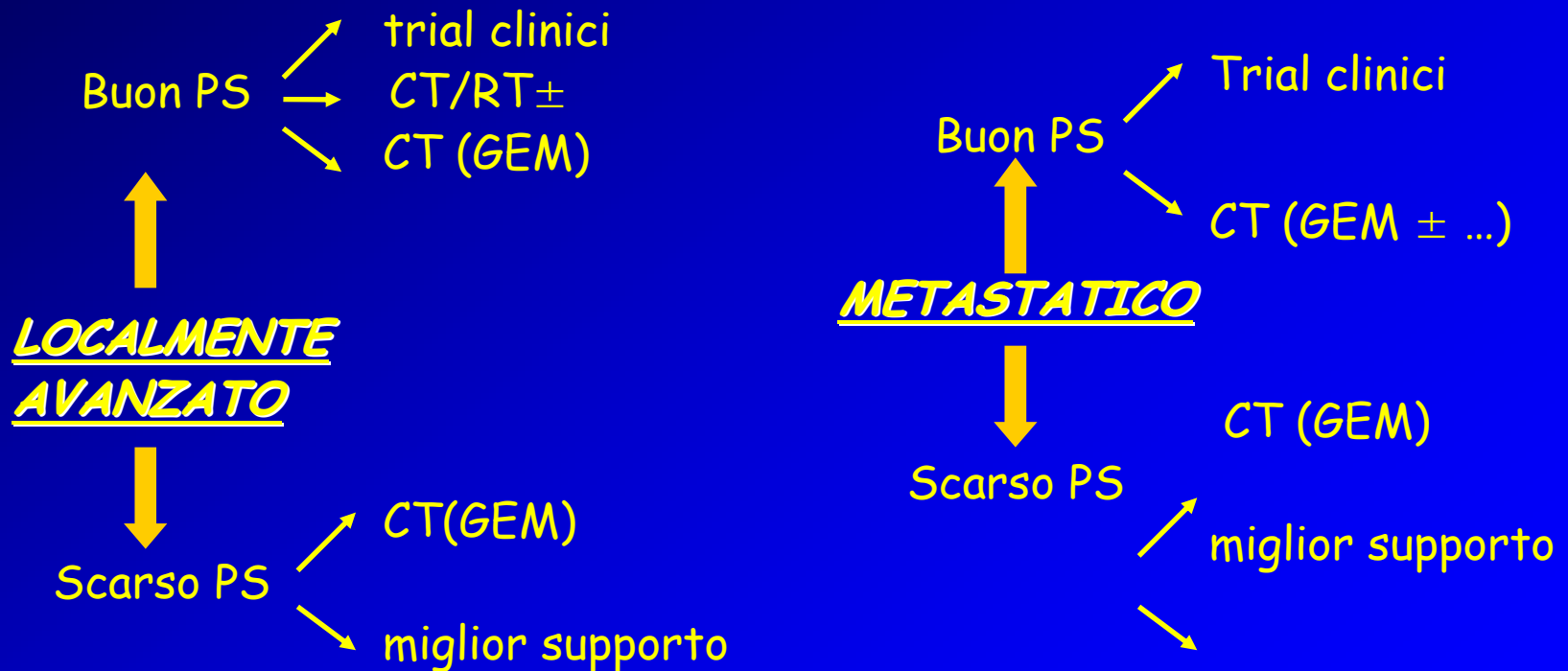
- Farmaci attivi: GEM, 5-FU, OXA, DDP, Capecitabina

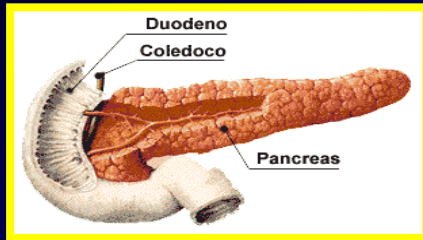


# NEOPLASIA DEL PANCREAS

## STADIO AVANZATO

### LINEE GUIDA NCCN (2007)

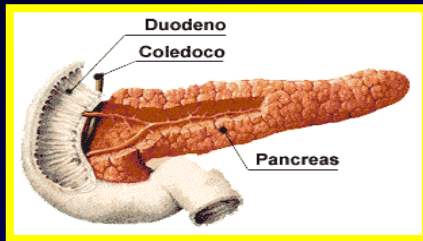




# NEOPLASIA DEL PANCREAS LOCALMENTE AVANZATO

## LINEE GUIDA NCCN (2007)

- Importante discutere gli obiettivi della CT con il pz
- Utile stretto follow up
- Standard: GEM 1000 mg/mq in 30 min per 3 sett/28 gg
- Nel carcinoma localmente avanzato, utile GEM (+/- altri farmaci) in alternativa a RT/CT con 5FU
- CT di combinazione (> OS e TTP):
  - GEM+CISPLATINO,
  - GEM+CAPECITABINA,
  - GEM+ERLOTINIB
- II linea:- GEM, in pz non precedentemente trattati con GEM
  - Capecitabina o 5FU + oxaliplatino o trial clinici

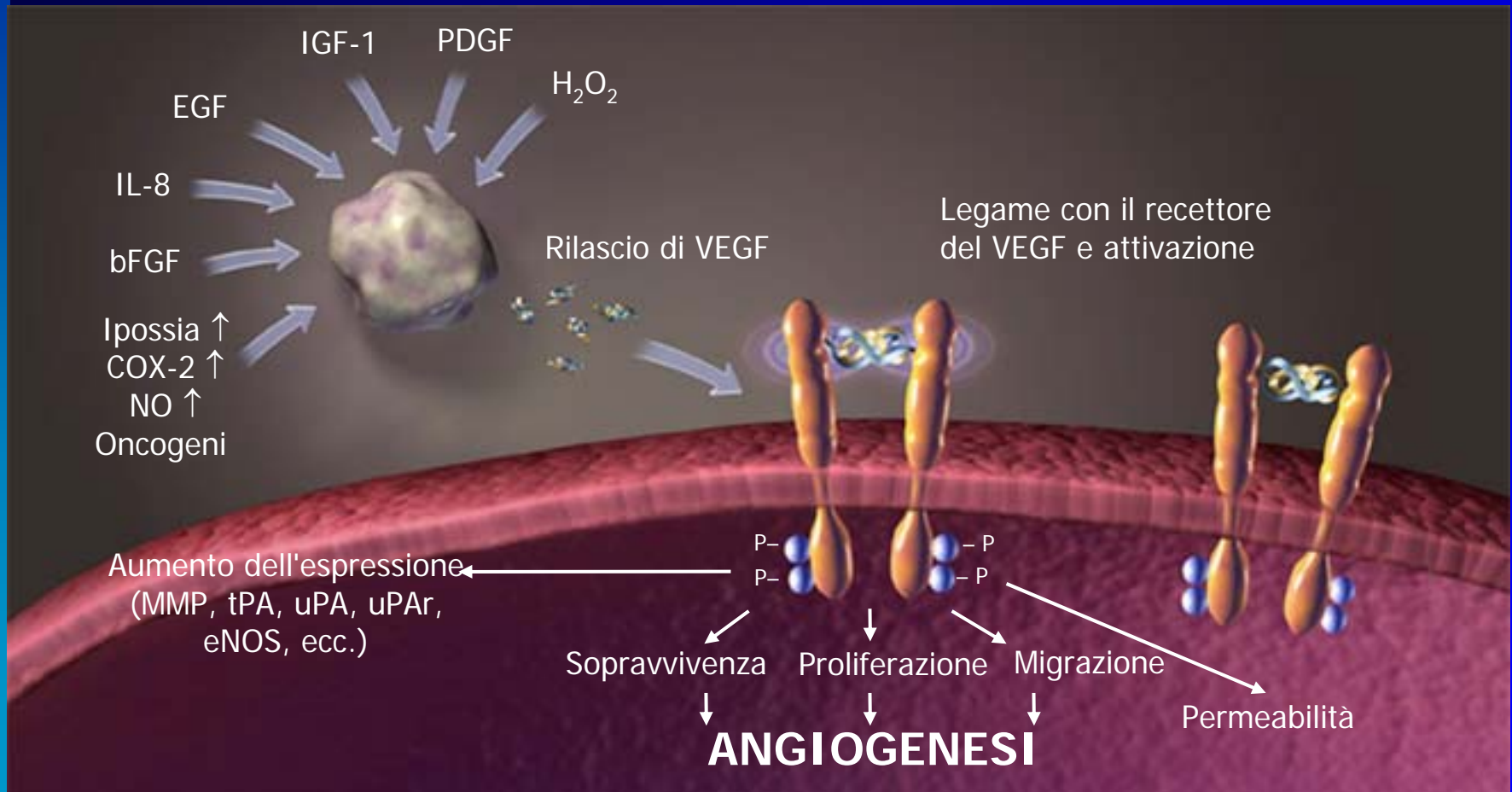


## STRUTTURA DEL VEGF



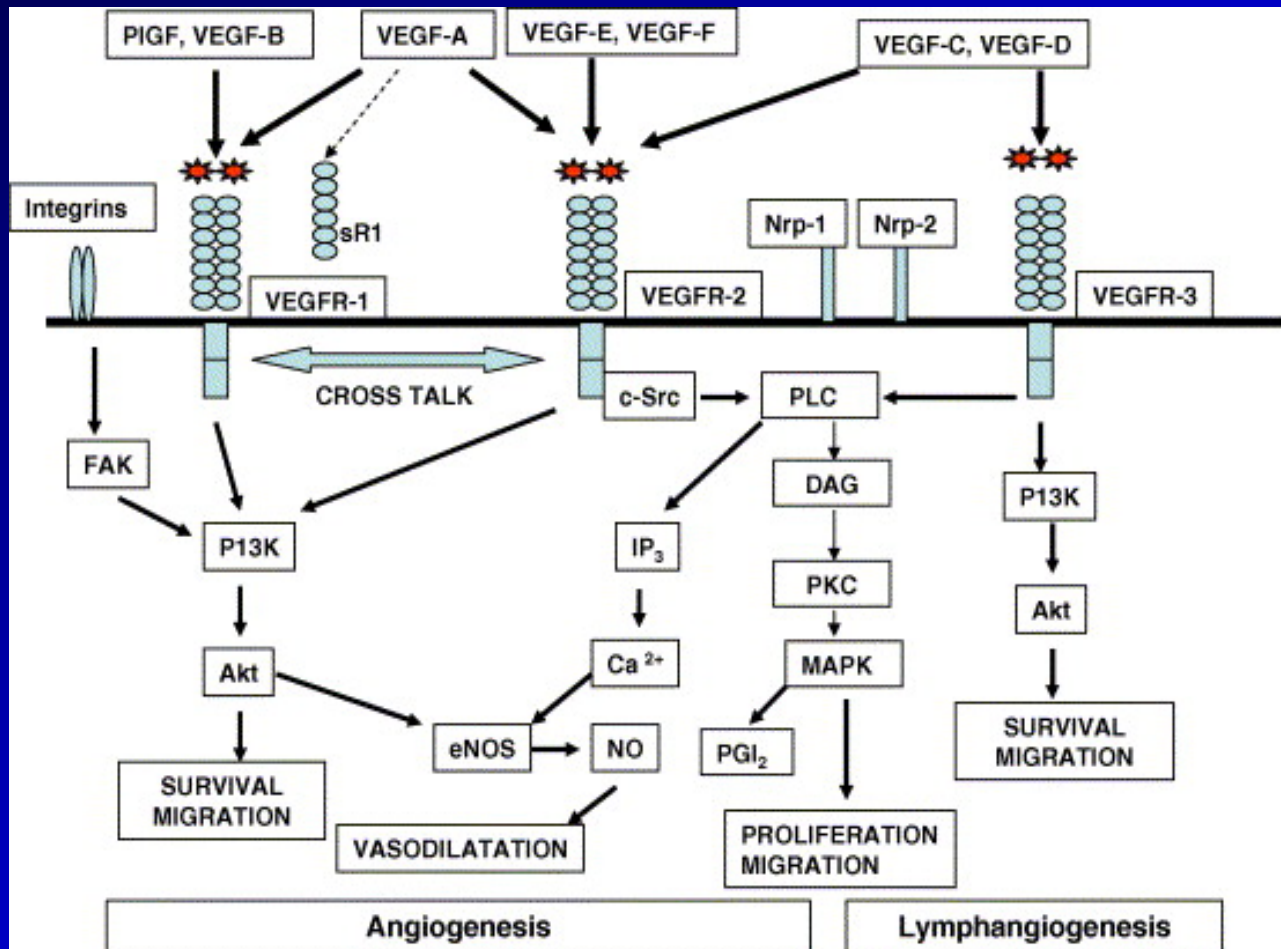
- **Mediatore fondamentale dell'angiogenesi, stimola la crescita delle cellule endoteliali**
- **Conosciuto anche come VEGF-A**
- **Glicoproteina omodimera dal peso molecolare di 45.000 Dalton**
- **Si lega ai recettori 1 e 2 del VEGF (VEGFR1 o 2) e all'eparina**
- **Quattro isoforme principali:**
  - **VEGF<sub>121</sub>**
  - **VEGF<sub>165</sub>**
  - **VEGF<sub>189</sub>**
  - **VEGF<sub>206</sub>**

# ESPRESSIONE DI VEGF



IGF = fattore di crescita insulino-simile; PDGF = fattore di crescita piastrinico

# Vie di trasduzione del segnale indotte da VEGF



# La maggioranza dei tumori umani ha iperespressione di VEGF

Studio	Tumore	n	(%)	Test
Gasparini, 1997	Mammella	260	95	ELISA
Toi, 1995		152	55	ICC
Imoto, 1998	Polmone NSCLC	91	53	IHC
O'Byrne, 2000	NSCLC	223	47	IHC
Volm, 1997	SCLC	109	59	IHC
Maeda, 2000	GI CCR	100	37	IHC
Amaya, 1997	CCR	136	43	IHC
Ishigami, 1998	CCR	60	100	IHC
Ogata, 2003	Esofago	92	24	IHC
Shih, 2000	Esofago	117	31	IHC
Paley, 1997	Ovaio	68	43	ISC
Yamamoto, 1997		70	97	ELISA
Jacobsen, 2004	Rene	229	100	IHC
Aguayo, 2002	Emat. LMA	58	100	ELISA
Verstovsek, 2002	Emat. LMC	184	100	RI

ICC = immunocitochimica; ISH = ibridazione in situ

ELISA = dosaggio con immunoassorbente legato all'enzima; RI = radioimmunosaggio

Emat.= ematologici; SCLC = microcitoma polmonare; CCR = carcinoma del colon-retto;

LMC = leucemia mieloide cronica; GI = gastrointestinale;

# Ruolo del VEGF e della sua inibizione nei tumori solidi

- Il VEGF è fondamentale per la crescita di nuovi vasi sanguigni ed è iperespresso in molti tumori
- L'iperpressione di VEGF è correlata alla progressione della malattia e alla sopravvivenza
- Bevacizumab, anticorpo monoclonale anti-VEGF umanizzato ricombinante, inibisce la funzionalità del VEGF
- In studi preclinici sul tumore pancreatico la terapia anti-VEGF ha dimostrato di controllare efficacemente la crescita tumorale
- In RCT di fase III in pz con ca colon avanzato, l'aggiunta di bevacizumab alla CT standard ha dimostrato un aumento significativo in termini di risposte, sopravvivenza e tempo a progressione.



# Bevacizumab: anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante anti-VEGF

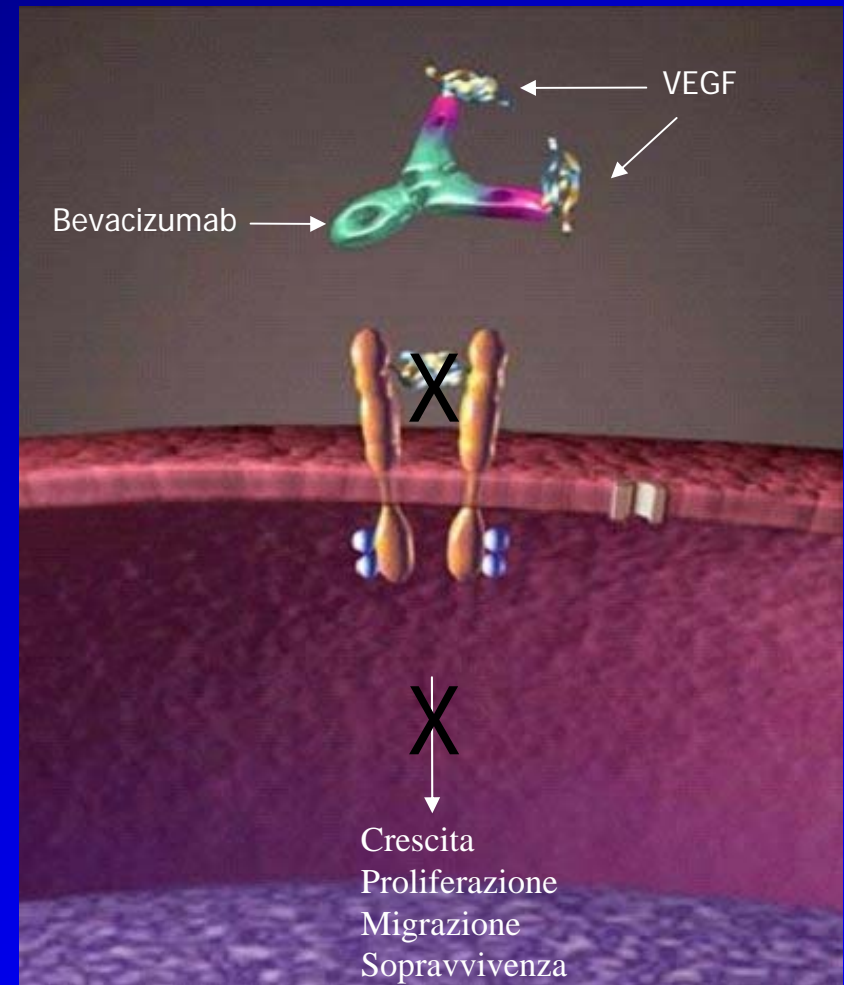
- Anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante anti-VEGF sviluppato dall'anticorpo murino anti-VEGF A4.6.1<sup>1</sup>
- 93% umano, 7% murino
- riconosce tutte le principali isoforme di VEGF umano
- il legame dell'RhuMAb con il VEGF è limitato al VEGF umano, dei primati non umani e del coniglio
- emivita di 17-21 giorni



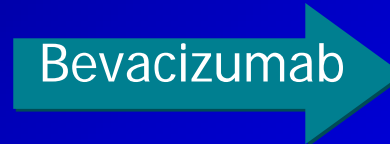
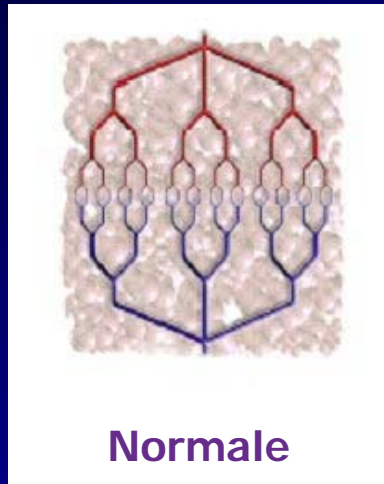
# L'anticorpo anti-VEGF bevacizumab blocca l'interazione del VEGF con i suoi recettori

➤ Bevacizumab si lega al VEGF bloccando l'interazione con i recettori e l'attivazione della trasduzione del segnale a valle

➤ Il blocco del VEGF induce la regressione della vascolarizzazione tumorale



# Bevacizumab: effetti sulla vascolarizzazione dei tumori umani

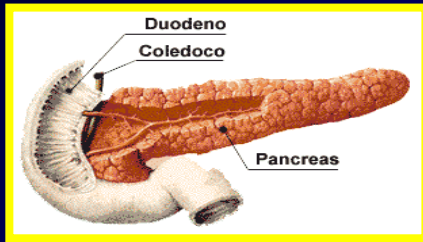


**Inibizione**  
della neovascolarizzazione e della linfangiogenesi  
**Riduzione**  
della pressione del liquido interstiziale  
e della densità microvascolare  
**Incremento**  
del rilascio intratumorale dei farmaci

## Possibili effetti collaterali da terapia anti-VEGF

---

- Reazioni allergiche,ipersensibilità,febbre,fatigue,dolore
- Patologie cardiache: ipertensione, ischemia, aritmie
- Rash cutaneo, desquamazione, orticaria
- Anoressia, nausea, stipsi, diarrea, mucosite
- Emorragie , fistole, perforazioni gastrointestinali
- Proteinuria, sindrome nefrosica
- Trombosi venose/arteriose, embolie, ischemia
- Sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile(SLPR)



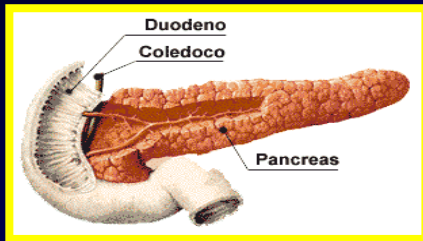
## NEOPLASIA DEL PANCREAS IMMUNOTERAPIA COMBINATA

---

Trial di fase II con bevacizumab + gemcitabina in pz con ca pancreatico avanzato (Kindler et al, JCO 2005)

- 52 pazienti
- Gemcitabina 1000 mg/mq gg 1, 8, 15 ogni 28 + bevacizumab 10 mg/kg gg 1, 15 ogni 28
- RP 11 (21%) ; SD 24 (46%)
- Sopravvivenza mediana 8,8 mesi ; sopravvivenza a 6 mesi 77%
- PFS mediano 5,4 mesi

La combinazione di bevacizumab e gemcitabina è attiva nel ca pancreatico avanzato, ma sono necessari ulteriori studi



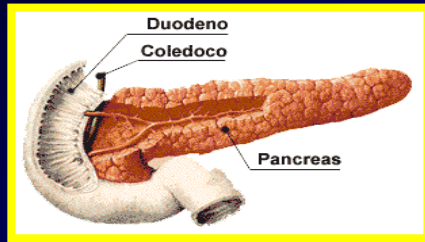
## NEOPLASIA DEL PANCREAS

### IMMUNOTERAPIA COMBINATA

Trial di fase III con gemcitabina+ bevacizumab (GB) VS gemcitabina + placebo (GP) in pz con ca pancreatico avanzato: analisi preliminare (CALGB 80303)(Kindler et al, 2007)

- 602 pazienti
- Gemcitabina 1000 mg/mq gg 1, 8, 15 ogni 28 + bevacizumab 10 mg/kg o placebo gg 1, 15 ogni 28
- Sopravvivenza mediana 5,2 mesi (GB)/ 5,8 mesi (GP)
- PFS 4,8 mesi (GB)/ 4,3 mesi (GP)
- RC 1,1%(GB)      1,8%(GP)
- RP 12,4%(GB)      7,5%(GP)
- SD 40,9%(GB)      33,6%(GP)

L'aggiunta del bevacizumab alla gemcitabina non migliora la sopravvivenza nel tumore del pancreas in stadio avanzato



## NEOPLASIA DEL PANCREAS IMMUNOTERAPIA COMBINATA

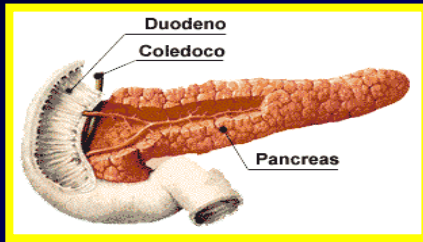
---

Studio di fase III sull'associazione gemcitabina + erlotinib con o senza bevacizumab\* nel carcinoma del pancreas in prima linea (B017706)

- 600 pz; trattamento fino a progressione
- Endpoint principale: sopravvivenza globale
- Endpoint secondari: sopravvivenza libera da progressione e tasso di risposta

\*Bevacizumab 5 mg/kg ogni 2 settimane fino alla progressione

--> i dati non sono ancora disponibili



## NEOPLASIA DEL PANCREAS

### IMMUNOTERAPIA COMBINATA

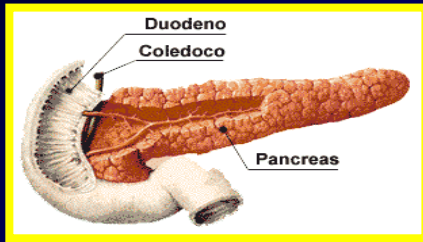
---

Trial di fase I per valutare tollerabilità di bevacizumab in associazione con radioterapia e capecitabina concomitanti in pz con ca pancreatico localmente avanzato (Crane et al, JCO 2006)

- 48 pazienti (47 valutati per risposta)
- 3 pz con ulcera duodenale sanguinante
- 1 pz con perforazione duodenale
- RP 20%, MR 21%, SD 57%, PD 2%
- Sopravvivenza mediana 11,6 mesi (dall'ingresso nello studio)

L'aggiunta di bevacizumab non aumenta significativamente la tossicità acuta del regime CT-RT

--> utili ulteriori studi di associazione bevacizumab-CT-RT



# NEOPLASIA DEL PANCREAS

## IMMUNOTERAPIA COMBINATA

---

RTOG 0411

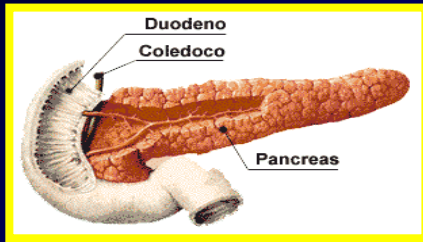
CAP/RT seguita da gemcitabina fino a PD  
+ bevacizumab concomitante

- Fase II 82 pazienti
- Endpoint primario: OS ad un anno
- Endpoint secondari: eventi avversi/tossicità

PFS

tassi di risposta

--> Lo studio è chiuso, ma i dati non sono ancora disponibili



# NEOPLASIA DEL PANCREAS

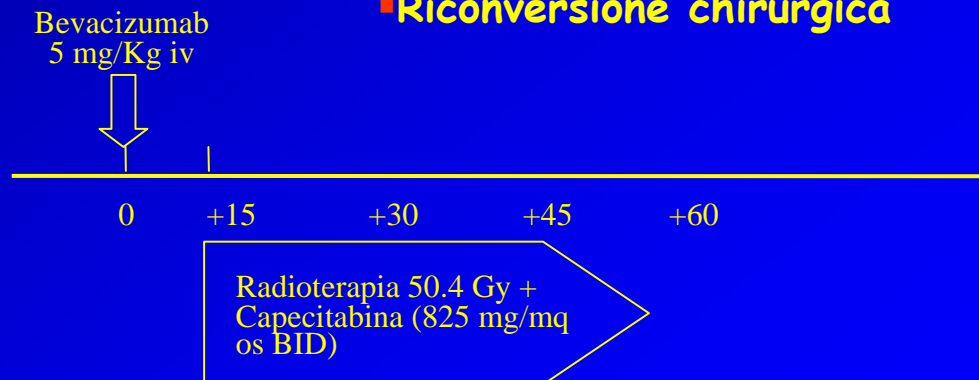
## IMMUNOTERAPIA COMBINATA-4

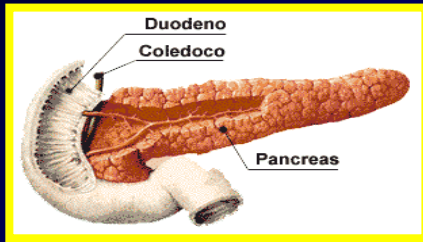
GP 06

Bev + Capecitabina/RT

+ Bev

- Fase II
- OS ad un anno
- Eventi avversi
- FFS ad un anno
- Tassi di risposta
- Riconversione chirurgica



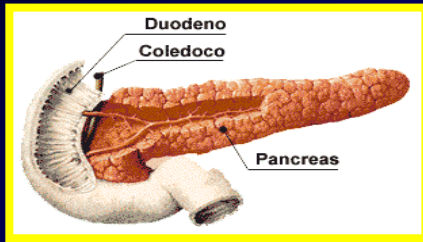


## GP 06

### caso clinico 1

---

- **Identificativo:** DT
- **Sesso:** M
- **Data di nascita:** 1/10/1951
- **Diagnosi (maggio 2005):** cellule di adenocarcinoma (EUS FNA); cT4N1
- **Terapie precedentemente effettuate:** GEMOX (12 cicli dal 9/6/05 al 2/12/05); FOLFIRI ( 12 cicli dal 25/1/06 al 6/7/06)
- **Data reclutamento GP 06:** 27/10/2006 (I somministrazione Bevacizumab)
- **Data uscita dal protocollo:** 10/11/2006 ( PD epatica)
- **Terapia successiva:** GEM + erlotinib (dal 10/11/06 al 1/12/06);
- **Decesso:** 13/1/2007

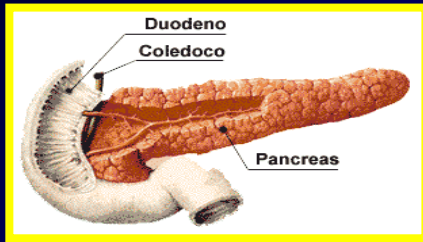


## GP 06

### caso clinico 2

---

- **Identificativo: NA**
- **Sesso: M**
- **Data di nascita: 13/06/1952**
- **Diagnosi (gennaio 2007): cellule di adenocarcinoma; cT3N1**
- **Terapie precedentemente effettuate: nessuna**
- **Data reclutamento GP 06: 02/04/2007**
- **Paziente tuttora inserito nello studio: già effettuata CT-RT--> SD;  
in corso terapia di mantenimento con solo bevacizumab ogni 15 gg.**
- **Effetti collaterali: trombosi della v. splenica**

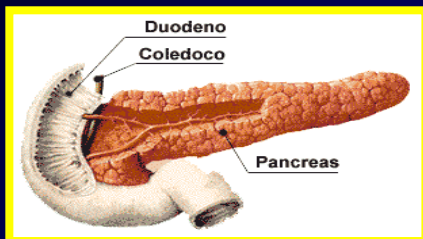


## PROSPETTIVE FUTURE

Studio randomizzato di fase II con bevacizumab (B) e gemcitabina (G) + cetuximab (C) o erlotinib (E) in pazienti con carcinoma pancreatico avanzato: analisi preliminare (Kindler et al. 2006 ASCO)

- 51 paz valutati per risposta: GBC 19% R (1 RC, 4 RP); 59% SD;  
GBC 21% R (5 RP); 67% SD
  - PFS mediano: GBC 3,6 mesi ; GBE 3,6 mesi
  - Sopravvivenza a 6 mesi: GBC 41%; GBE 38%
  - 49 pazienti valutati per tossicità

--> GBC e GBE sono attivi nel carcinoma del pancreas avanzato;  
la tossicità, principalmente legata al bevacizumab, è moderata



## PROSPETTIVE FUTURE...

**Tumore del pancreas:  
neoplasia incurabile?**



- **IMMUNOTERAPIA**
- **VACCINOTERAPIA ADIUVANTE**
- **TARGET THERAPY**
- **CT/RT INTEGRATA**
- **STUDI GENETICI**

Anni '80-'90

2000

**BSC**

**GEM**

**APPLICAZIONI RICERCA  
TRASLAZIONALE**