



ACCADEMIA
DEI GEORGOFILI



GOIRC
GRUPPO ONCOLOGICO ITALIANO
DI RICERCA CLINICA

Incontro su

ALIMENTAZIONE, STRESSE E SALUTE

Al di là della chemioterapia. L'innovazione nella terapia oncologica

Lorenzo Antonuzzo

S.C. Oncologia Medica

A.O.U. Careggi, Firenze

Firenze, 12 Febbraio 2017

Agenda

- Alcuni dati epidemiologici: dimensioni del problema cancro ed influenza dello stile di vita
- La ricerca in Oncologia ed il GOIRC
- Oltre la chemioterapia: novità nel trattamento oncologico

Agenda

- **Alcuni dati epidemiologici: dimensioni del problema cancro ed influenza dello stile di vita**
- La ricerca in Oncologia ed il GOIRC
- Oltre la chemioterapia: novità nel trattamento oncologico



- In Italia nel 2015 abbiamo avuto 363.300 nuove diagnosi di tumore
- Circa 194.000 nuovi casi nel sesso maschile (54%) e 169.000 nel sesso femminile
- 1000 nuovi casi di tumore al giorno
- Circa 3.000.000 di Italiani hanno vissuto questa esperienza nella loro vita e si sottopongono a visite periodiche di controllo

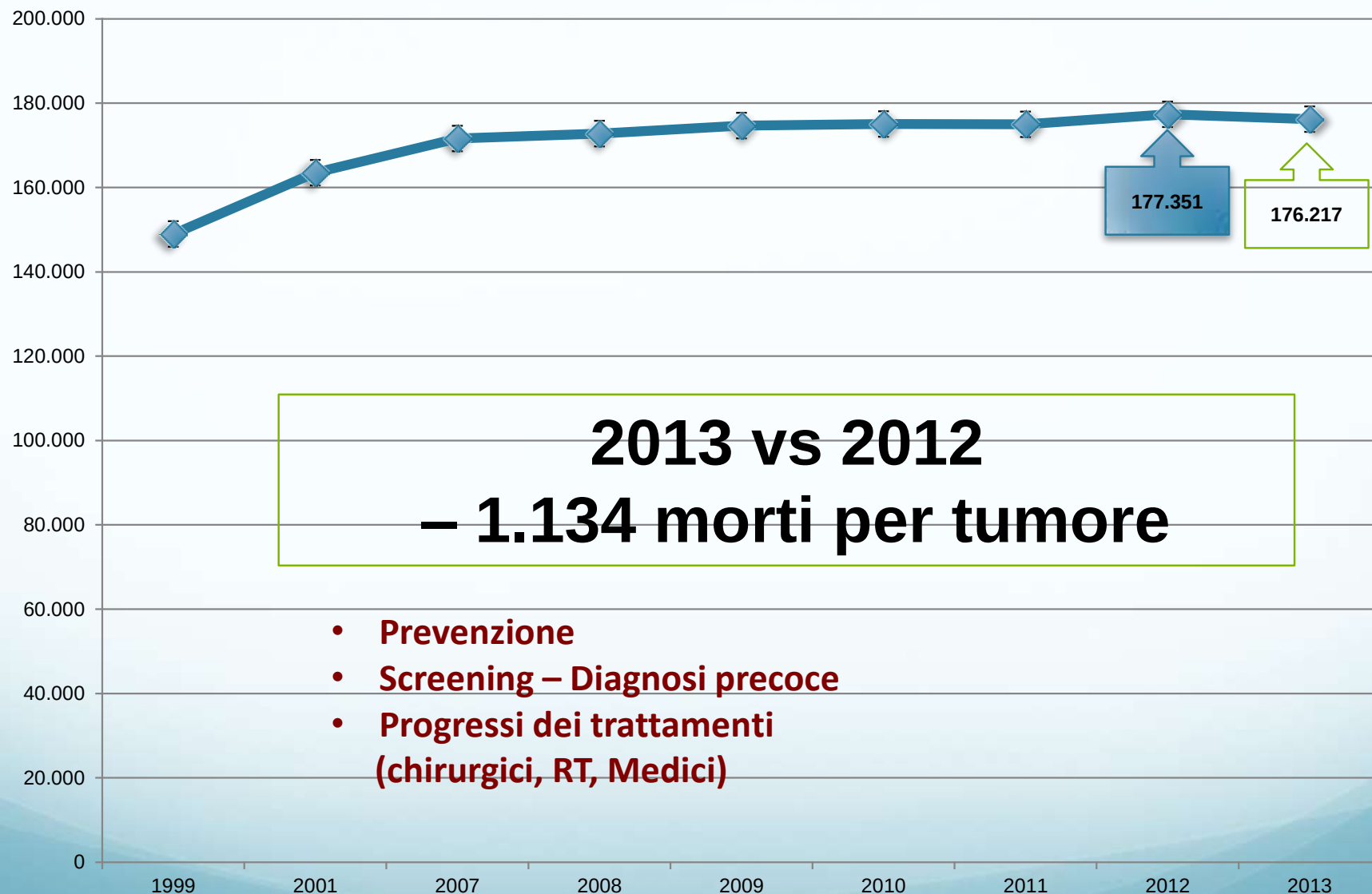
Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati

I NUMERI
DEL CANCRO
IN ITALIA
2015



Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Prostata (20%)	Mammella (29%)	Mammella (14%)
2°	Polmone (15%)	Colon-retto (13%)	Colon retto (13%)
3°	Colon-retto (14%)	Polmone (6%)	Prostata (11%)
4°	Vescica* (11%)	Tiroide (5%)	Polmone (11%)
5°	Stomaco (5%)	Utero corpo (5%)	Vescica (7%)

Numero di decessi per tumore in Italia



- **Prevenzione**
- **Screening – Diagnosi precoce**
- **Progressi dei trattamenti (chirurgici, RT, Medici)**

Dati ISTAT 1999-2013

Cosa possiamo e dobbiamo fare ?

- Oltre il 30% dei decessi provocati dai tumori può essere evitato incentivando la prevenzione a partire dagli stili di vita sani.
- La prevenzione rimane l'arma più efficace a nostra disposizione e quindi abbiamo il dovere di **condurre una vita sana fin da giovani e aderire ai programmi di screening.**
- E' diritto di tutti i cittadini, in caso di malattia, ricevere la migliore assistenza possibile.
- Il nostro Paese presenta tassi di guarigione fra i più alti in Europa e sei pazienti su dieci riescono a sconfiggere la malattia e possono così tornare a condurre una vita normale.

Fattori di rischio

	Quota di tumori attribuibili a vari fattori di rischio	
	USA, 2012*	Regno Unito, 2010**
Fattore di rischio	%	%
Tabacco	33	19
Dieta	5	9
Sovrappeso, obesità	20	5
Inattività fisica	5	1
Abuso di bevande alcoliche	3	4
Fattori occupazionali	5	4
Infezioni	8	3
Radiazioni ionizzanti e esposizione a raggi UV	2	5
Inquinamento ambientale	2	–

TABELLA 1. Quota di tumori attribuibili a vari fattori di rischio.

* American Association for Cancer Research – AACR Cancer Progress Report 2013.
Available at: www.cancerprogressreport.org Accessed 12/05/2014

** DM Parkin1, L Boyd, LC Walker. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK

WE CAN — PREVENT CANCER



I CAN — MAKE HEALTHY LIFESTYLE CHOICES



Changes in the way we live mean that more and more people around the world are exposed to cancer risk factors like smoking, poor diet, and sedentary lifestyles. Educating and informing individuals and communities about the links between lifestyle and cancer risk is the first step in effective cancer prevention.

Smoking is still the biggest cancer risk factor. Tobacco use accounts for five million deaths every year, or 22% of all cancer deaths^{1,2}. Reducing the rates of tobacco use will significantly decrease the global burden of a large number of cancers, including of the lung, oral cavity, larynx, pharynx, oesophagus, pancreas, bladder, kidney, cervix and stomach, and acute myeloid leukaemia. Alcohol use has also been linked to cancers of the mouth, pharynx, larynx, oesophagus, bowel, liver and breast³.

The rising levels of obesity are of concern in many countries around the world. Overweight and obesity are strongly linked with an increased risk of bowel, breast, uterine, ovarian, pancreatic, oesophagus, kidney, and gallbladder cancers later in life⁴. Yet, about a third of common cancers can be prevented

through a healthy diet, maintaining a healthy weight and being physically active⁵. Specifically, the World Cancer Research Fund International estimates that for the 13 most common cancers, about 31% of cases in the United States are preventable through a healthy diet, being physically active and maintaining a healthy weight. The estimates for other countries are 32% for the UK, 25% for Brazil and 24% for China⁶.

Informare le persone
e le comunità del
rapporto tra stile di
vita e cancro può
spornarci ad adottare
scelte salutari.
Oltre il 30% dei
tumori sono
prevenibili con lo
stile di vita

Everyone can take steps to reduce their risk of cancer by choosing healthy options including quitting smoking, keeping physically active and choosing healthy food and drinks.

Tobacco use is the single largest preventable cause of cancer globally. Quitting smoking will have a major positive impact on an individual's health and that of their families and friends. The good news is that quitting at any age is beneficial, increasing life expectancy and improving quality of life¹.

Individuals can also reduce their risk of many common cancers by maintaining a healthy weight, and making physical activity part of their everyday lives^{2,3}. Being overweight or obese increases the risk of ten cancers - bowel, breast, uterine, ovarian, pancreatic, oesophagus, kidney, liver, advanced prostate and gallbladder cancers^{4,5}. Alcohol is also strongly linked with an increased risk

of several cancers. Reducing alcohol consumption decreases the risk of cancers of the mouth, pharynx, larynx, oesophagus, bowel, liver and breast⁶. Overall, more than a third of common cancers could be prevented by a healthy diet, being physically active and maintaining a healthy body weight.

Reducing exposure to ultraviolet (UV) radiation from the sun and other sources, such as solariums, is also important to reduce the risk of many skin cancers⁷.

Ogni individuo può
scegliere uno stile di
vita salutare e ridurre
il rischio di cancro



1. WHO. (2012). Global Report: Mortality attributable to tobacco 2012. Geneva: World Health Organization.

2. Tobacco Atlas 2015

3. WHO. (2011). Global status report on alcohol and health. Geneva: World Health Organization

4. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. <http://www.dietandcancerreport.org/cup/index.php>.

5. World Cancer Research Fund International. <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/preventability-estimates/cancer-preventability-estimates-diet-nutrition> and http://www.wcrf.org/int/policy/nourishing-framework?utm_source=update&utm_medium=email&utm_campaign=NOURISHINGJuly

<http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/link-between-lifestyle-cancer-risk/cancers-linked-greater-body-fatness>

5. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Reports. <http://www.wcrf.org/int/research-we-fund/continuous-update-project-findings-reports>
6. WHO. (2011). Global status report on alcohol and health. Geneva: World Health Organization.
7. SunSmart. UV and sun protection. <http://www.sunsmart.com.au/uv-sun-protection>

Agenda

- Alcuni dati epidemiologici: dimensioni del problema cancro ed influenza dello stile di vita
- **La ricerca in Oncologia ed il GOIRC**
- Oltre la chemioterapia: novità nel trattamento oncologico

Attività di ricerca

Studi pre-clinici

Studi Fase I — II - III



Chi promuove la ricerca clinica in Italia?

Tipo di SPONSOR	n.trials	%
• Azienda Farmaceutica	1.075	76.6
• IRCCS pubblico o privato	109	7.8
• ASL o Azienda Ospedaliera	98	7.0
• Associazione Scientifica	57	4.1
• Università	35	2.5
• Altro	28	2.0
<i>TOTALE</i>	<i>1.402</i>	<i>100.0</i>

Dati estratti dal 2° Rapporto Nazionale OsSC

GOIRC Annual Meeting 2016



Ricercatori: Medici, Infermieri, Data Manager, Biologi

GOIRC Evolution

- 1982 Costituzione statutaria Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica

Membri Fondatori

- Pier Giorgio Cocconi
- Fausto Grignani
- Paolo Malacarne
- Maurizio Tonato
- Rodolfo Canaletti



32 Centri GOIRC in Italia



www.goirc.org

Principali indirizzi di ricerca

- Terapia antiemetica
- Carcinoma mammella
- Tumori GI (gastrico, colon)
- Polmone
- Melanoma
- Ovaio
- Metastasi cerebrali



**Progetti attualmente in
corso presso l'unità di
Firenze**

GOIRC
Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinico

MAVERIC

Phase II randomized multicenter study of Everolimus as maintenance therapy for metastatic neuroendocrine carcinoma with pulmonary or gastroenteropancreatic origin.

Principal Investigators:

Francesco Di Costanzo, MD

Lorenzo Antonuzzo, MD

SC ONCOLOGIA MEDICA

Azienda Ospedaliero Universitaria-Careggi

Firenze



GOIRC
Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica

NabucCO

Phase I/II study to evaluate Nab-paclitaxel in substitution of CPT11 or Oxaliplatin in FOLFIRINOX schedule as first line treatment in metastatic pancreatic cancer

Principal Investigators:

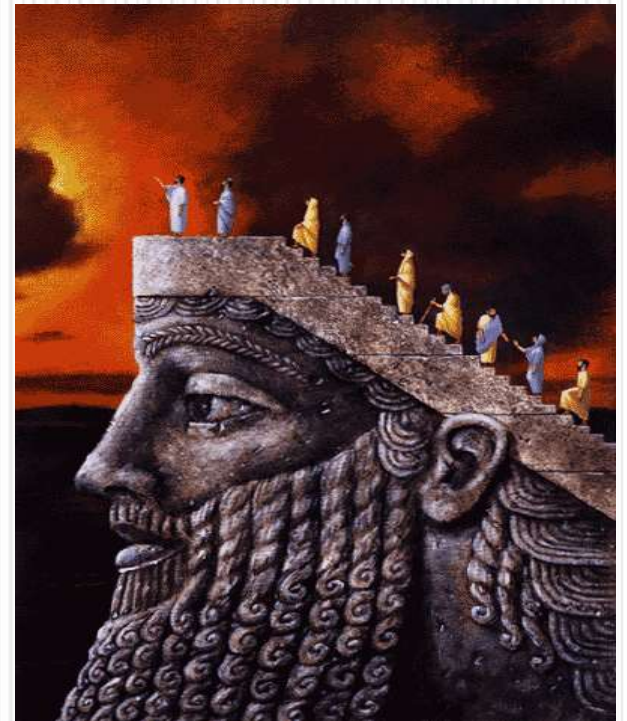
Francesco Di Costanzo, MD

Elisa Giommoni, MD

SC ONCOLOGIA MEDICA

Azienda Ospedaliero Universitaria-Careggi

Firenze



Agenda

- Alcuni dati epidemiologici: dimensioni del problema cancro ed influenza dello stile di vita
- La ricerca in Oncologia ed il GOIRC
- **Oltre la chemioterapia: novità nel trattamento oncologico – Terapie target ed immunoterapia**

MECCANISMO D'AZIONE DEI FARMACI ANTIBLASTICI: non selettivo

- Nessuno dei farmaci antiblastici oggi disponibili possiede una reale specificità di azione nei confronti delle cellule neoplastiche
- La popolazione delle cellule neoplastiche si caratterizza, così come alcuni tessuti normali, per una costante ed elevata velocità di crescita
- L'azione della maggior parte dei farmaci antiblastici si indirizza su tutte le popolazioni cellulari in rapida e costante crescita

FARMACI ANTIBLASTICI : meccanismo di azione delle varie classi

- **AGENTI ALCHILANTI O ANTIMITOTICI:** (Ciclofosfamide-Ifosfamide) agiscono a livello del nucleo cellulare alterando le molecole del DNA
- **AGENTI ANTIMETABOLITI:** (Methotrexate-5 Fluorouracile) si sostituiscono ai metaboliti normali nella cellula e ne inibiscono la crescita e la riproduzione
- **ANTIBIOTICI ANTIBLASTICI:** (Bleomicina - Antracicline) determinano danni irreversibili a livello del DNA, bloccando così la duplicazione cellulare
- **ALCALOIDI DELLA VINCA:** (Vincristina – Vinblastina) agiscono bloccando la formazione dei microtubuli, indispensabili per la formazione del fuso mitotico
- **PLATINO E DERIVATI:** (Cis-Carbo-Oxaliplatino) formano legami stabili fra guanina e adenina del DNA, bloccandone la duplicazione

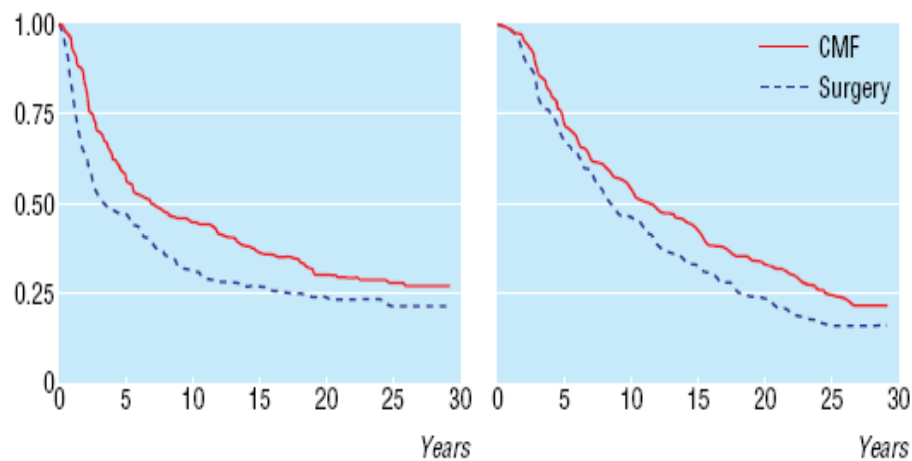
1978



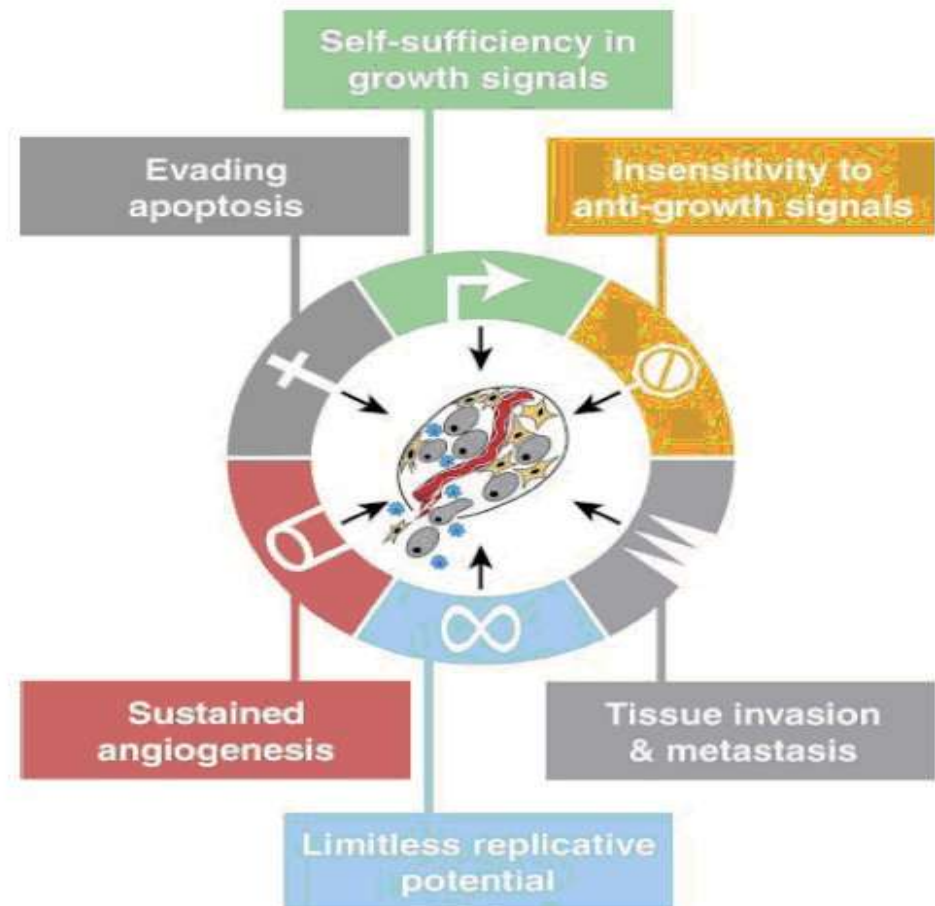
2000

La terapia

La chemioterapia



Target therapy: personalizzazione della cura

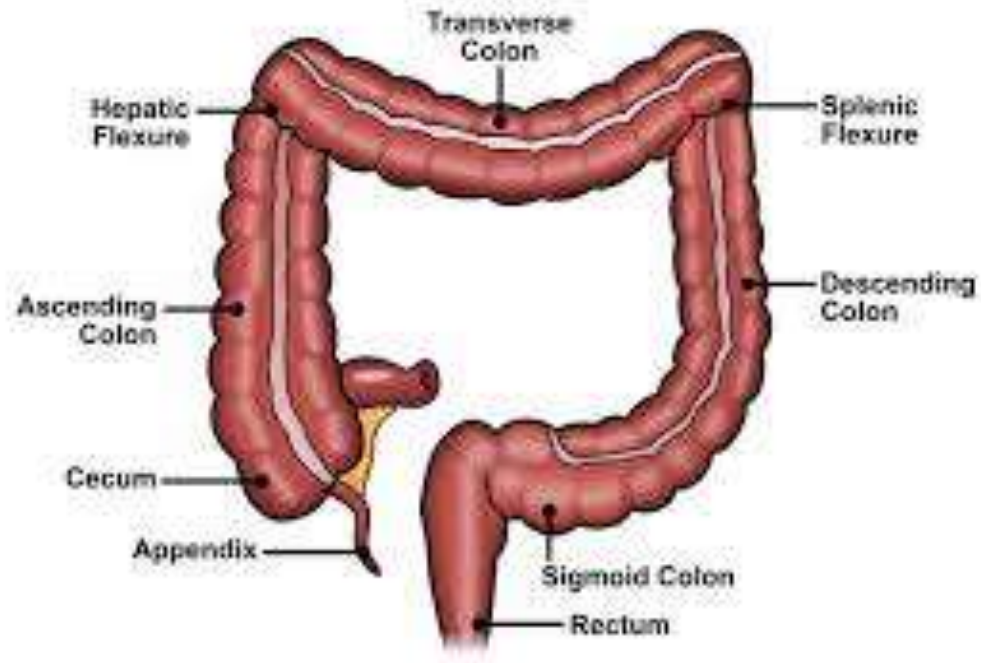


Le nuove terapie

- Tutti gli sforzi della ricerca clinica oncologica degli ultimi anni sono indirizzati alla scoperta di **cure personalizzate**
- Questa è la strada percorsa dall'industria farmaceutica e dalla ricerca clinica
- Per i tumori la farmacologia si è mossa alla **ricerca di precise anomalie molecolari** e quindi di cure che colpiscono in modo selettivo la cellula portatrice delle anomalie.
- Il filone della ricerca oncologica che persegue queste finalità è quello delle cura a bersaglio molecolare comunemente chiamate **«Target Therapy»**

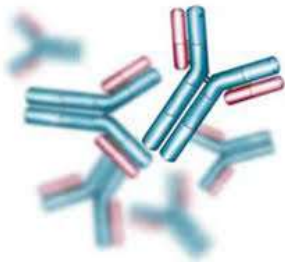
Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente

Agente	Biomarker	Tipo di tumore	Registrazione
Imatinib	c-Kit mutato	GIST	Metastatico, adiuvante alto rischio
Trastuzumab	HER2 iperespressione/ amplificazione	Carcinoma mammario	Adiuvante/ metastatico HER2+
		Carcinoma dello stomaco	Metastatico HER2+
Cetuximab	KRAS wild type	Carcinoma del colon-retto	Metastatico in combinazione con chemioterapia KRASwt
Panitumumab	KRAS wild type	Carcinoma del colon-retto	Metastatico pretrattato monoterapia KRASwt
Gefitinib	EGFR mutato	Adenocarcinoma del polmone	IIIB-IV EGFRm
Erlotinib	EGFR mutato	Adenocarcinoma del polmone	IIIB-IV EGFRm; modifica registrazione EMA
Crizotinib	EML4- ALK fusione	NSCLC	III-IV; registrazione FDA; in valutazione EMA
Vemurafenib	BRAF mutato	Melanoma	Metastatico/ non-resecabile; registrazione FDA; in valutazione EMA

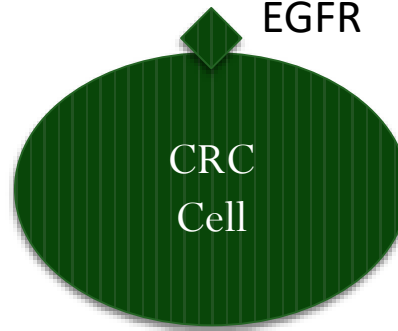


adenocarcinoma

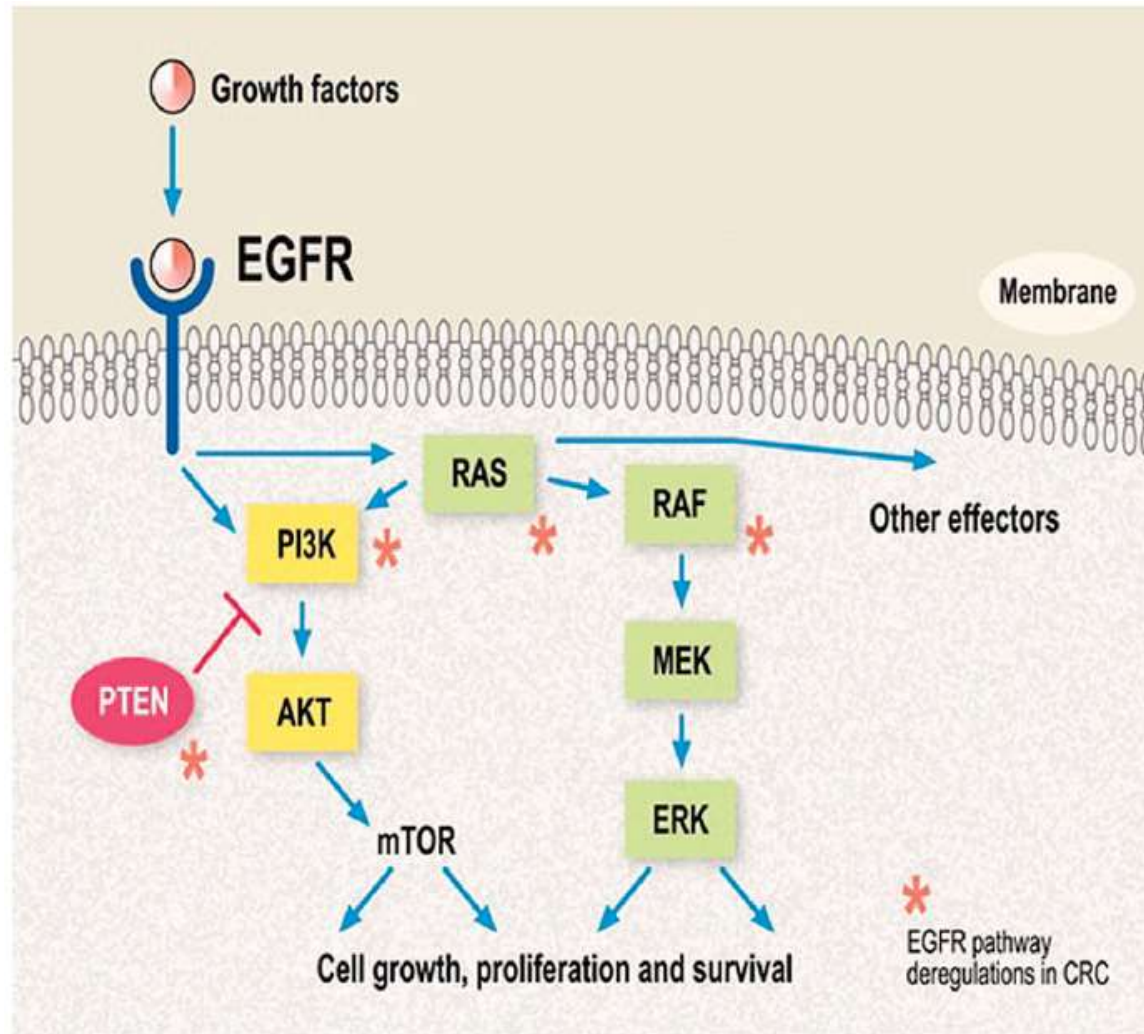
Anti-EGFR



EGFR



Targeted Agents: EGFR



Clinical Cancer Advances 2008: Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention, and Screening—A Report From the American Society of Clinical Oncology

Eric Winet,* Julie Gralow,* Lisa Diller,† Beth Karlan,† Patrick Loehrer,† Lori Pierce,† George Demetri,† Patricia Ganz,† Barnett Kramer,† Mark Kris,† Maurie Markman,† Robert Mayer,† David Pfister,† Derek Raghavan,† Scott Ramsey,† Gregory Reaman,† Howard Sandler,† Raymond Sawaya,† Lynn Schuchter,† John Sweetenham,† Linda Vahdat,† and Richard L. Schilsky§

From the American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA.

Submitted November 21, 2008.

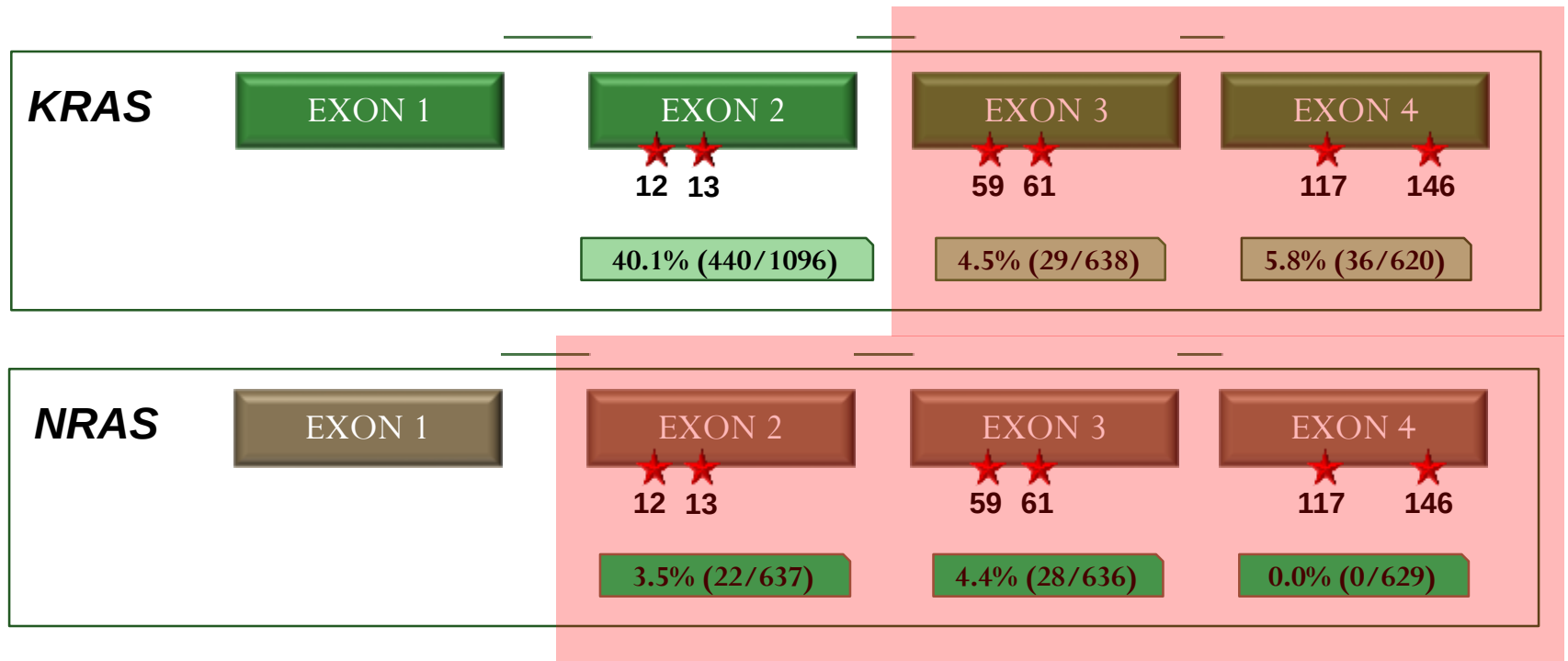
A MESSAGE FROM ASCO'S PRESIDENT

Major research advances in cancer treatment, prevention, and screening were reported at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2008 Annual Meeting, held in San Francisco, CA, from November 1-5, 2008. The meeting was a landmark event for the cancer community, as it was the first time that the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the American Cancer Society (ACS) jointly hosted the meeting. The meeting was a landmark event for the cancer community, as it was the first time that the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the American Cancer Society (ACS) jointly hosted the meeting.

“KRAS status predicts whether patients with newly diagnosed metastatic colorectal cancer respond to cetuximab.....

These findings represent an important contribution to the field of personalized medicine”

Prevalence of Mutations*

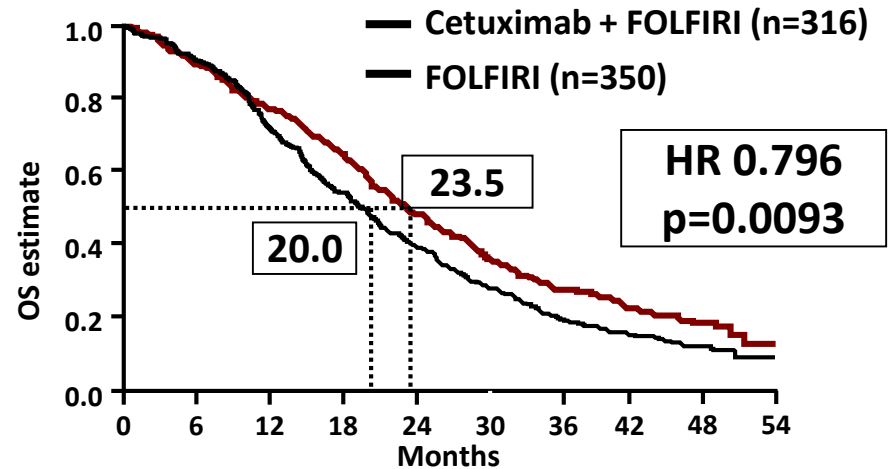


*The *KRAS* exon 2 data is from the overall population. The remaining data are within the wild-type *KRAS* exon 2 subset and based on samples that yielded a result.

Studio CRYSTAL:

maggior vantaggio in OS nei pazienti RASwt trattati con cetuximab + FOLFIRI

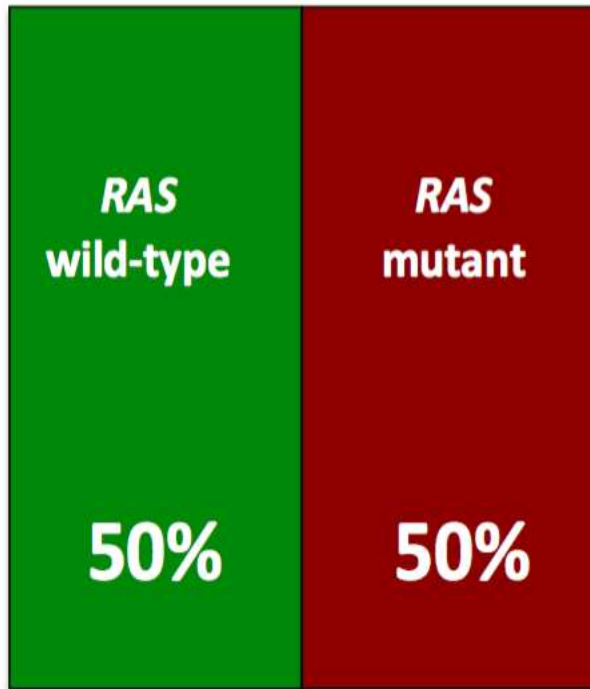
KRAS esone 2 wt



An awaited revolution in mCRC

From negative prediction

No anti-EGFRs!



HERACLES CONSORT diagram

849 patients with mCRC KRAS exon 2 WT

↓ 803 HER2-negative

46 HER2+ (5.4%)

↓ 22 not eligible because PS $\geq$ 2 or tumor-related comorbidities

24 enrolled

↓ 1 too early for safety & efficacy assessment

23 evaluable for response

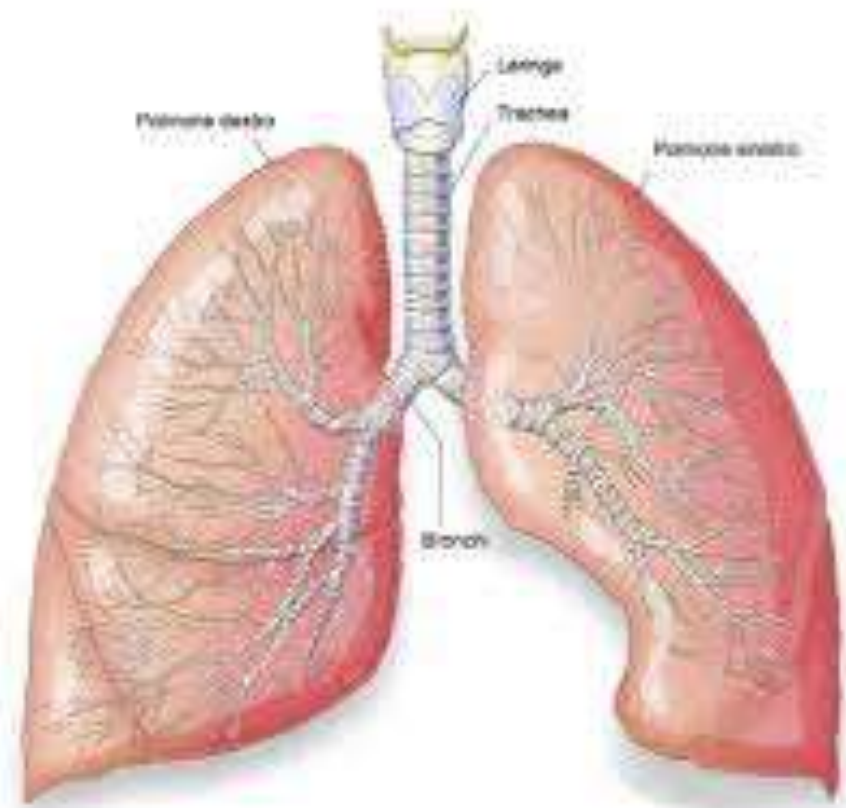
Response

Best Response

RECIST 1.1 by centralized revision

	N	%	
Responses (PR+CR)	8	34.7	} 78% disease control
Complete Response	1	4.3	
Partial Response	7	30.4	
Stable Disease ≥ 4 mos	7	30.4	
Stable Disease < 4 mos	3	13.0	
Progressive Disease	5	21.7	
Total	23	100	

Primary endpoint met in advance with 8/23 objective responses
(as per protocol, 6/27 needed to declare the study positive)



Carcinoma polmonare

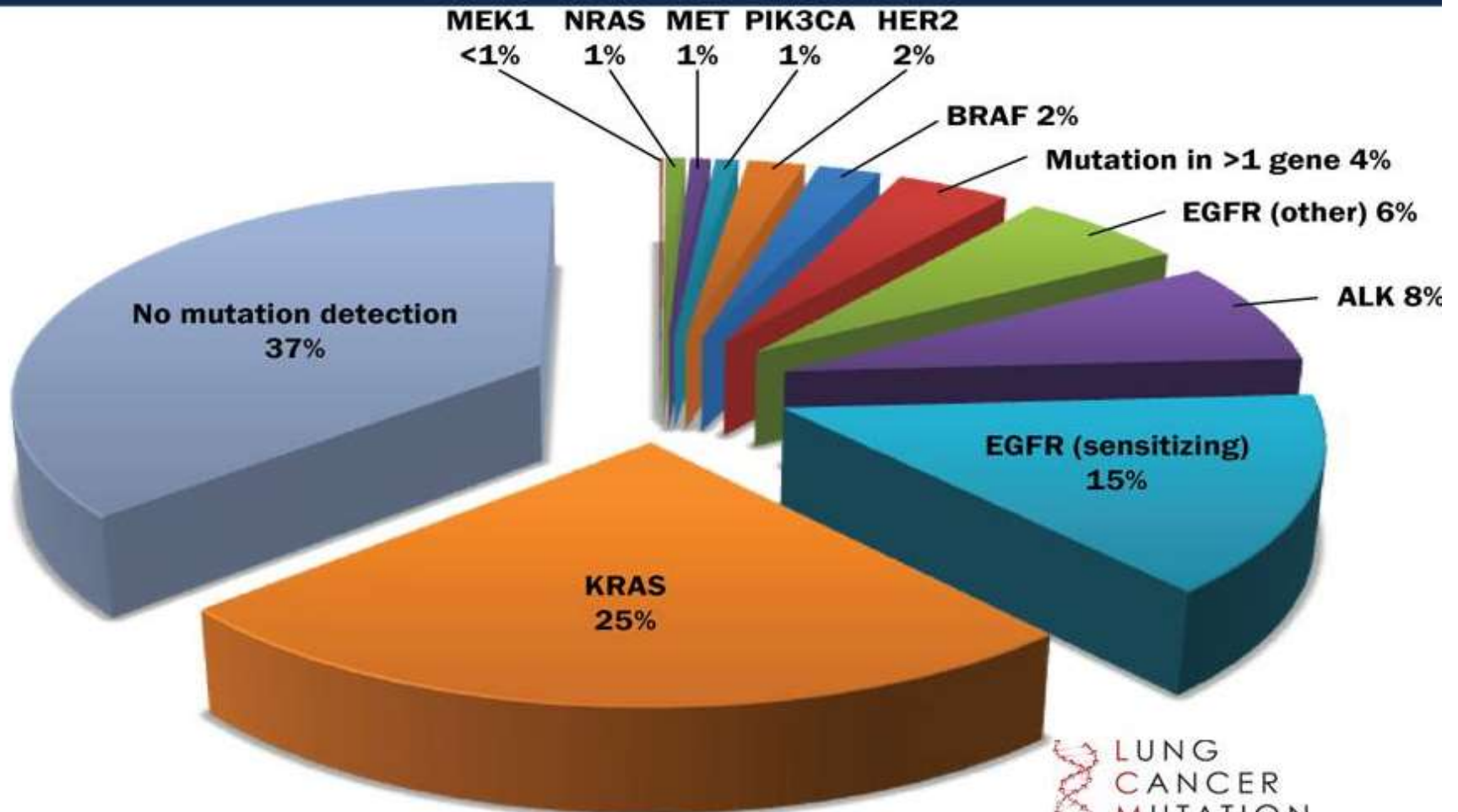
Grandi cellule

Piccole cellule

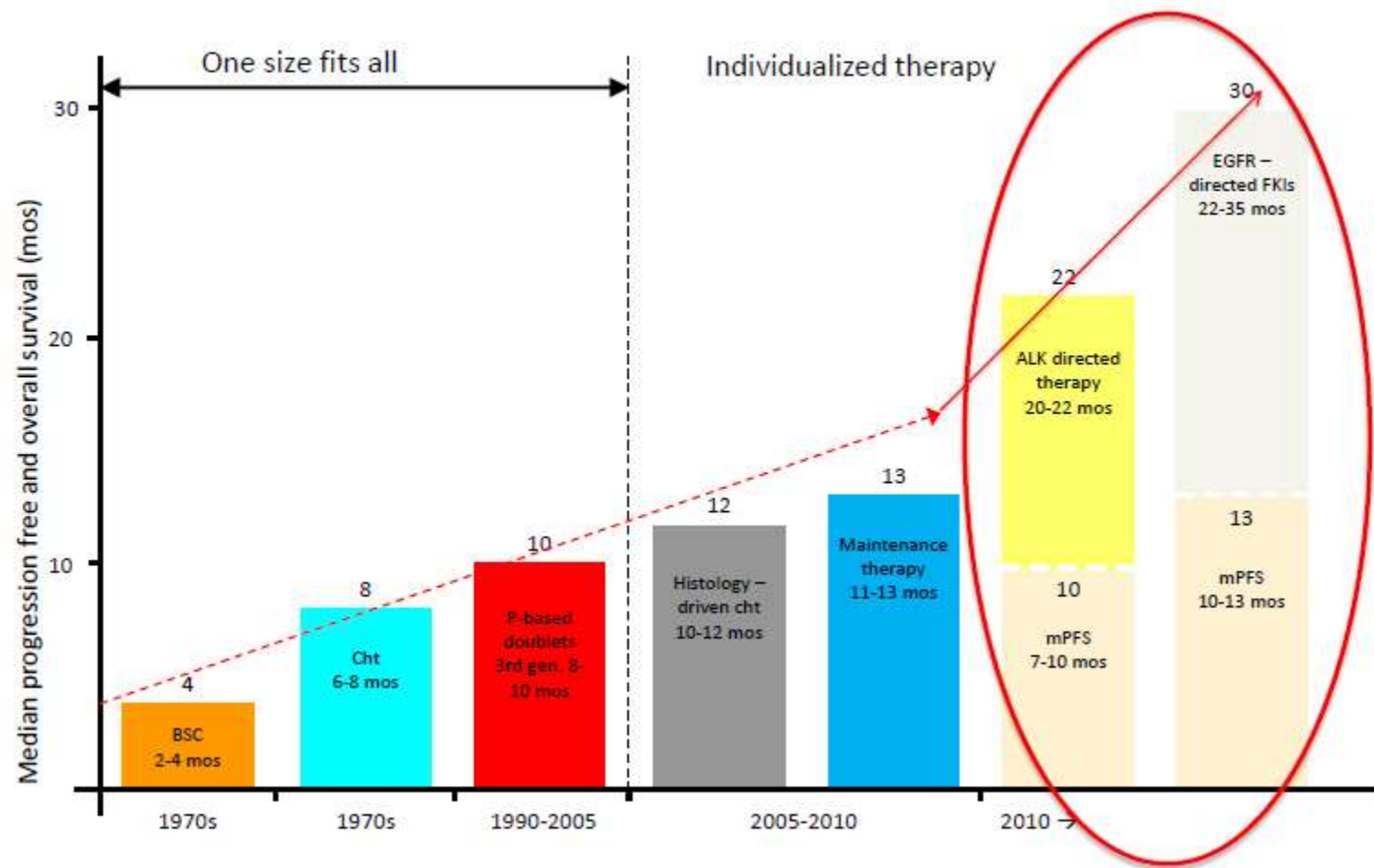
Ca squamoso

Adenocarcinoma

Oncogene addiction

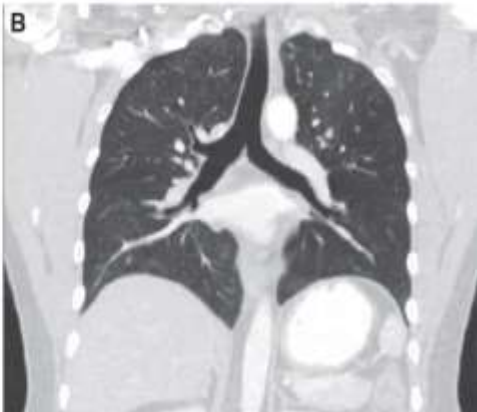
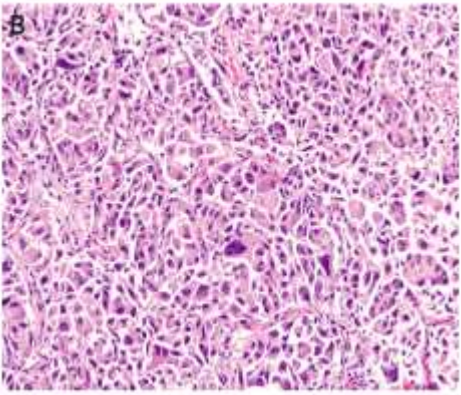
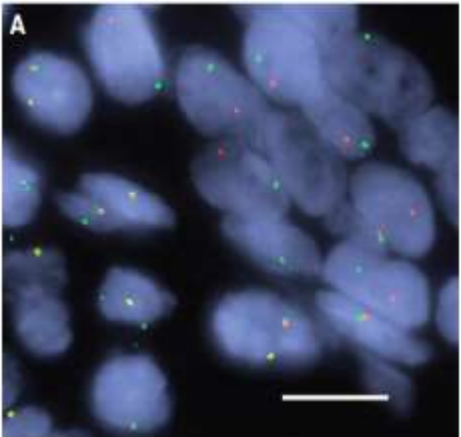
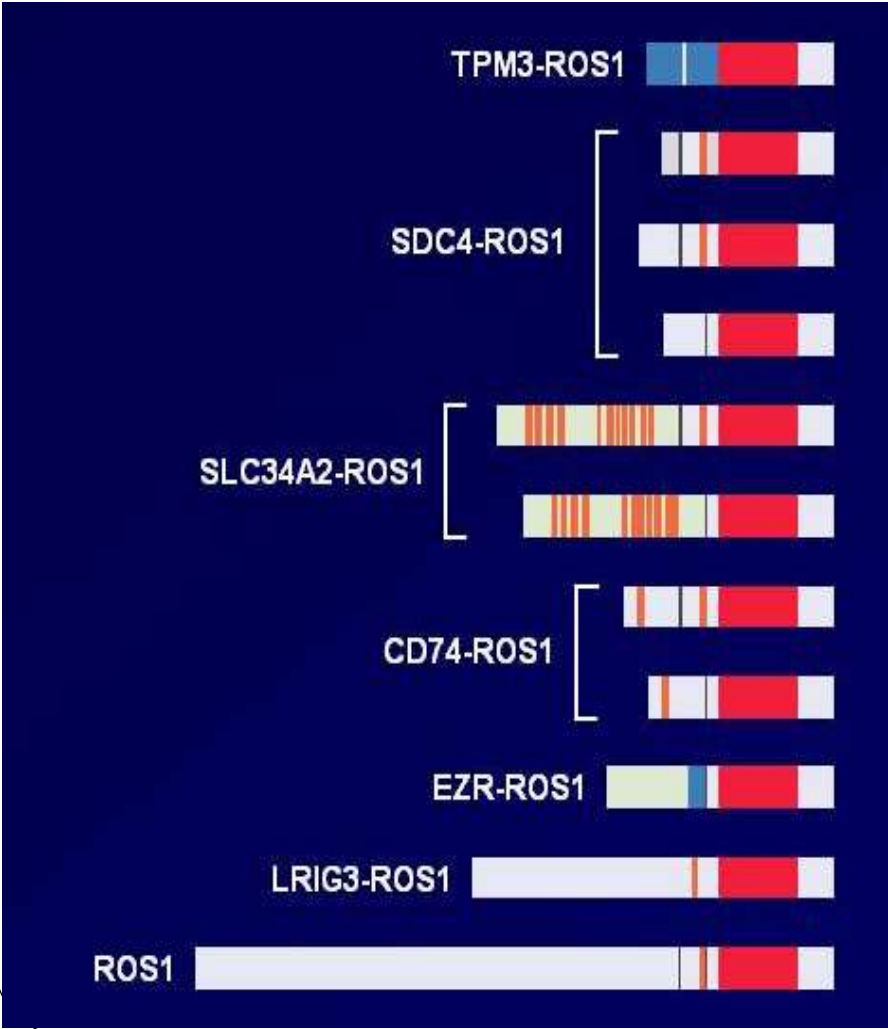


Trends in Survival in NSCLC



ROS1 Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers

Kristin Bergethon, Alice T. Shaw, Sai-Hong Ignatius Ou, Ryohei Katayama, Christine M. Lovly, Nerina T. McDonald, Pierre P. Massion, Christina Siwak-Tapp, Adriana Gonzalez, Rong Fang, Eugene J. Mark, Julie M. Batten, Haiquan Chen, Keith D. Wilner, Eunice L. Kwak, Jeffrey W. Clark, David P. Carbone, Hongbin Ji, Jeffrey A. Engelman, Mari Mino-Kenudson, William Pao, and A. John Iafrate

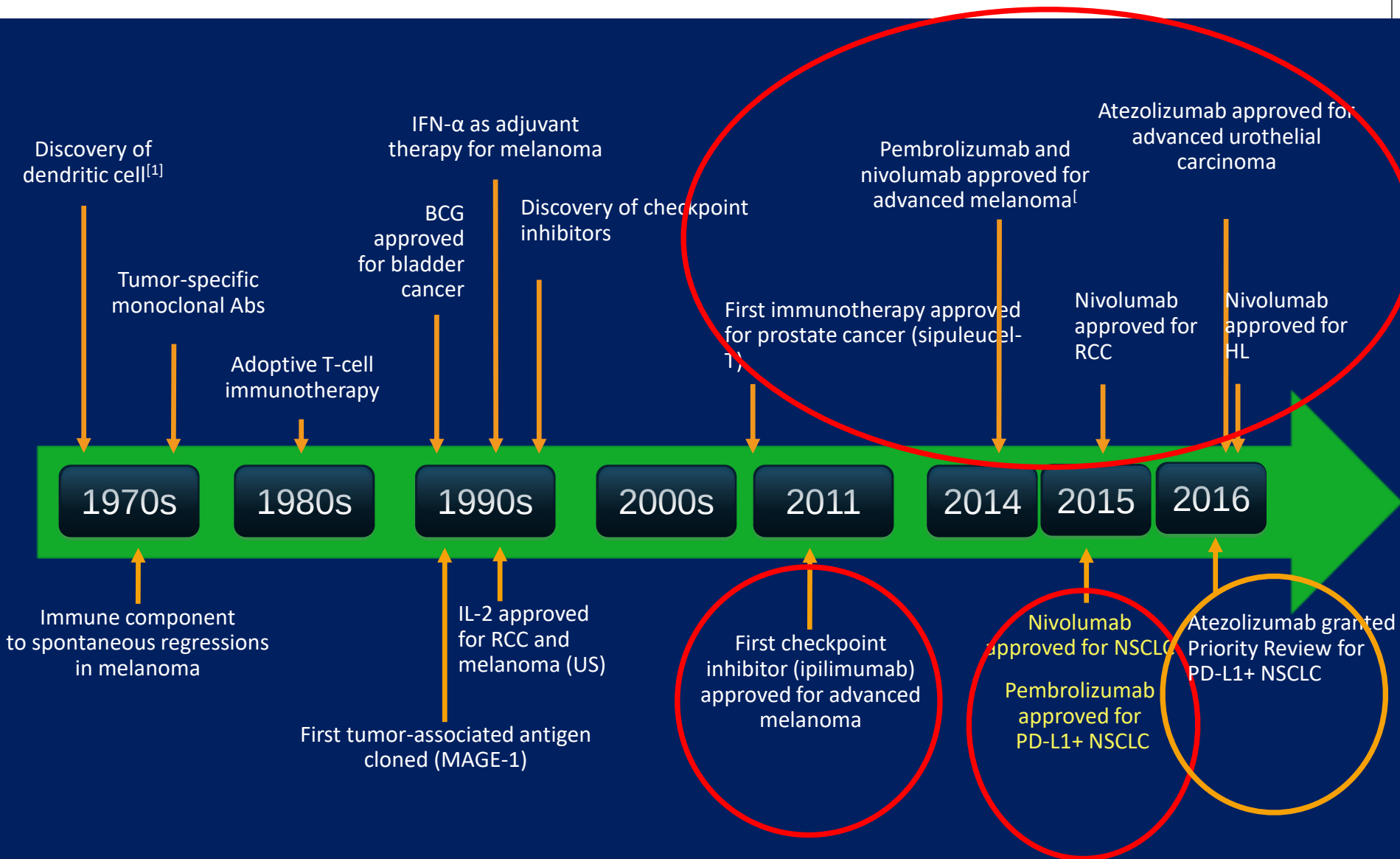


Breakthrough of the Year 2013



Science 2013

History of Cancer Immunotherapy: Key Milestones



The immunotherapy tsunami

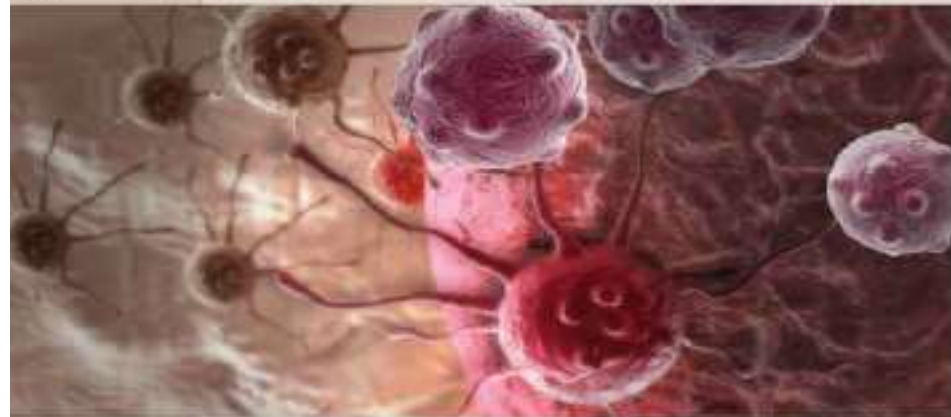
Spectrum of PD-1/PD-L1 antagonist activity

Active

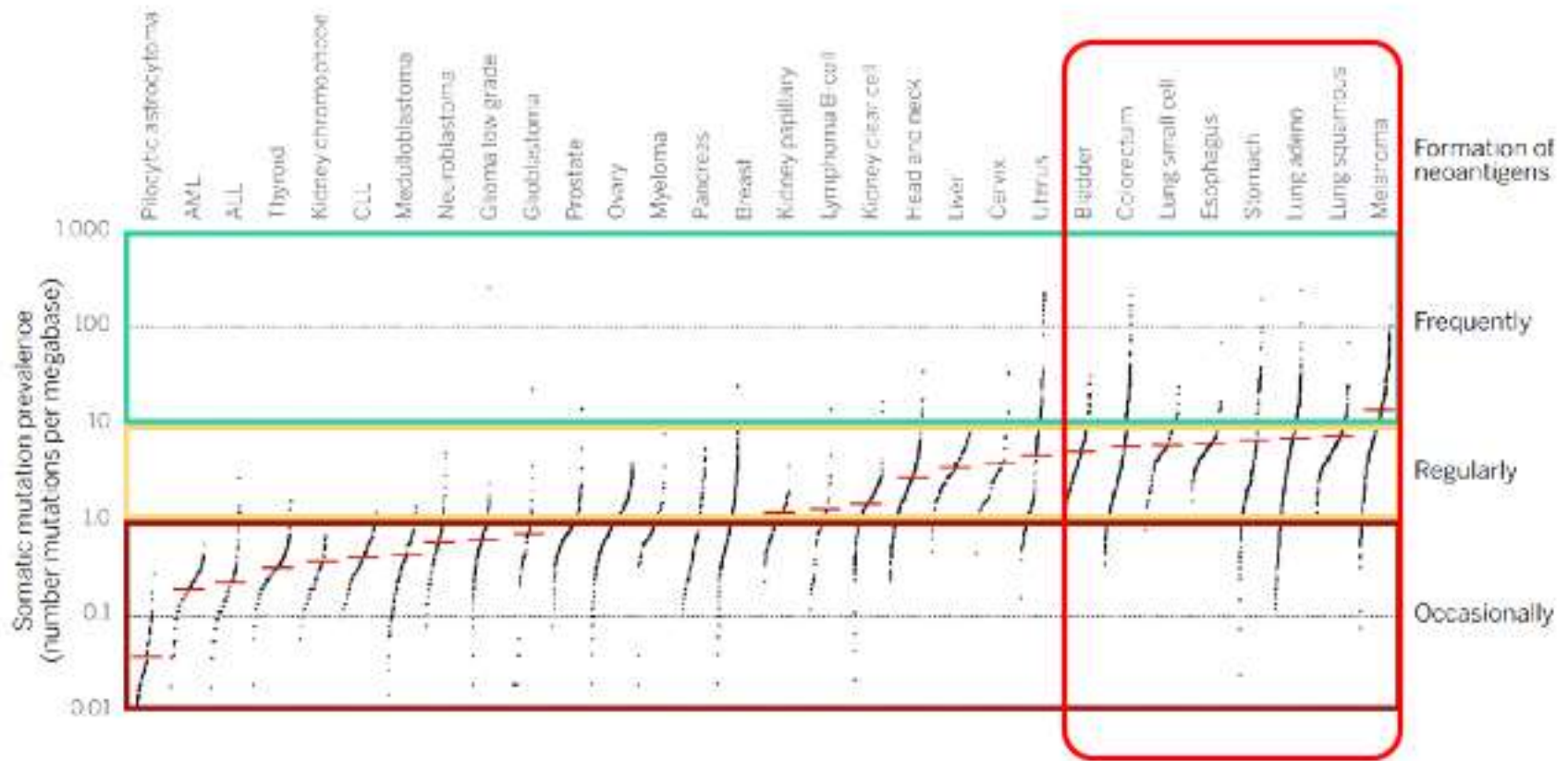
- **Melanoma**
- **NSCLC – Squamous cell and adenocarcinoma**
- **Renal cancer (clear cell)**
- **Bladder**
- **Head and neck cancer**
- **Small cell lung cancer**
- **Gastric and GE junction**
- **Mismatch repair deficient tumors (colon, cholangioca)**
- **Hepatocellular carcinoma**
- **Mesothelioma**
- **Hodgkin Lymphoma**
- **Merkel Cell**
- **Anal canal squamous cell**
- **Triple negative breast cancer**
- **Ovarian**
- **Glioblastoma**
- **Thymoma**
- **Cervical**
- **ER+/HER2- and HER2+ breast cancer**
- **Diffuse large cell lymphoma**
- **Follicular lymphoma**
- **T-cell lymphoma (CTCL, PTCL)**

Minimal to no activity:

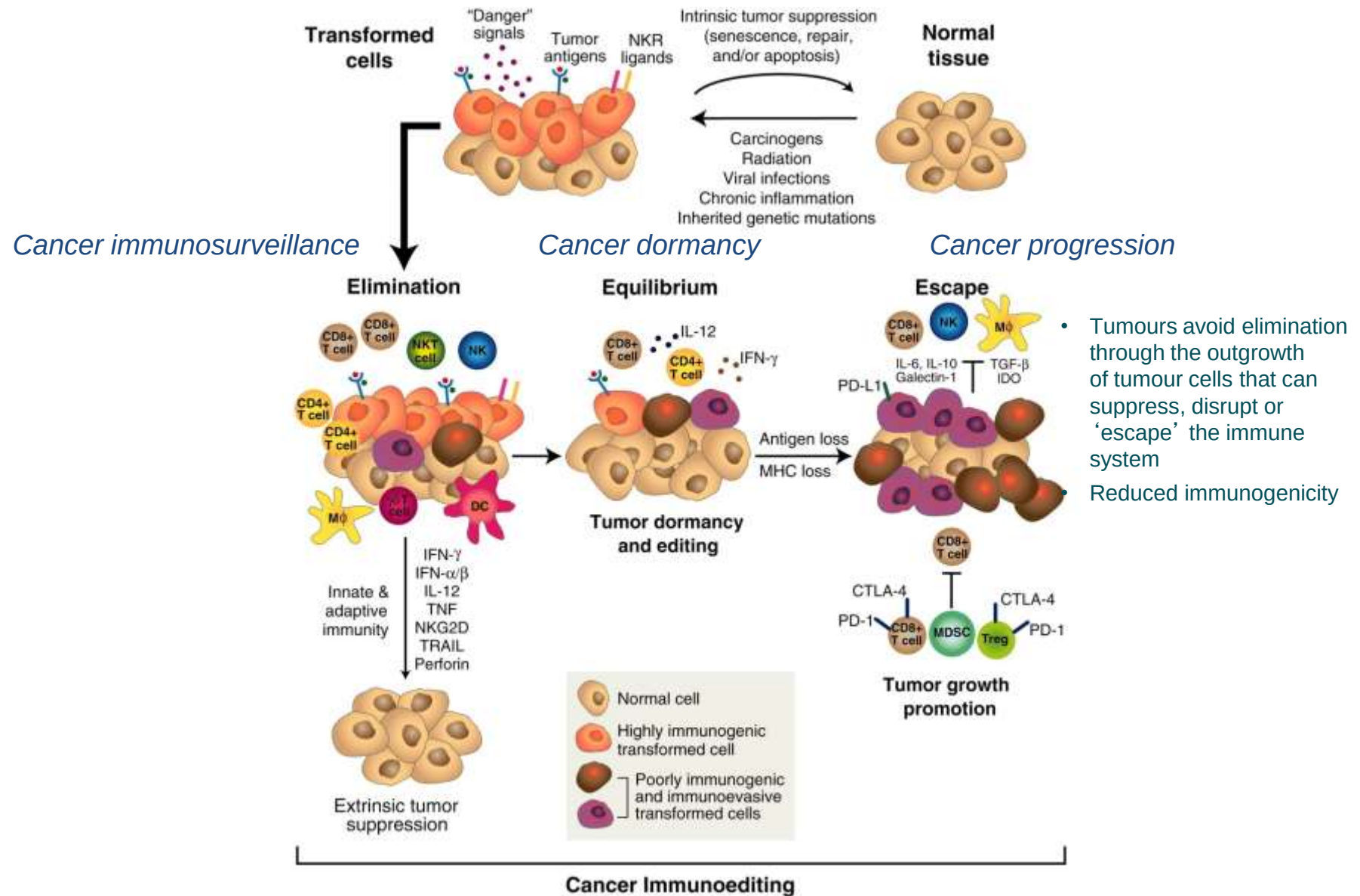
Tipo di tumore	Presenza di cellule immunitarie infiltranti	Evidenza di immunosoppressione associata al tumore	Interazioni tumore-sistema immunitario che correlano con la prognosi clinica
Vescica	■	■	■
Mammella	■	■	■
Colon-retto	■	■	■
Esofago	■	■	■
Stomaco	■	■	■
Testa-collo	■	■	■
Fegato	■	■	■
Leucemia		■	
Polmone	■	■	■
Linfoma		■	
Melanoma	■	■	■
Ovaio	■	■	■
Pancreas	■	■	
Prostata	■		■
Rene	■	■	■

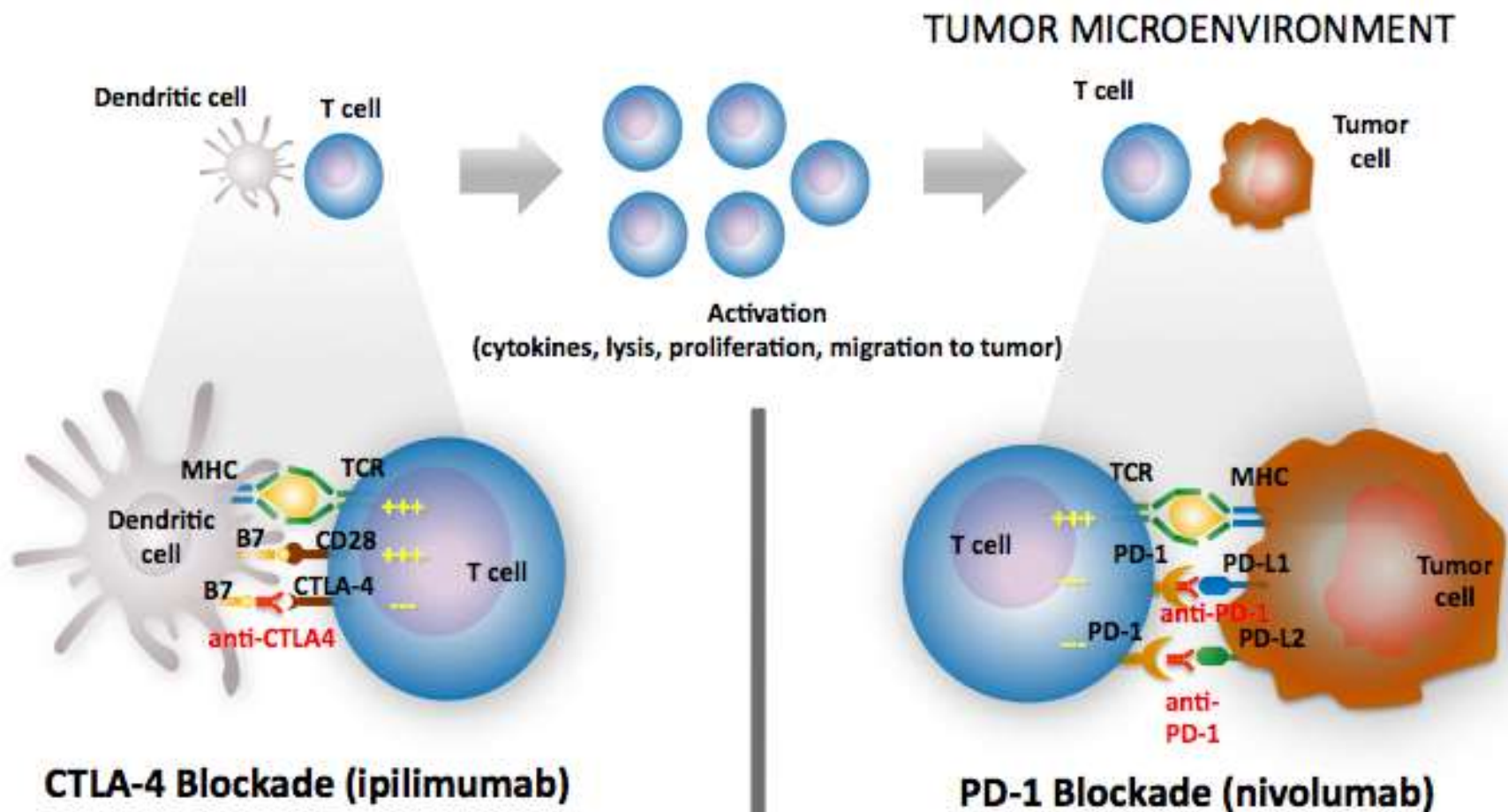


Mutational burden as surrogate of "likelihood of non-self"



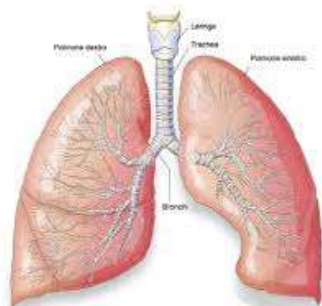
The cancer immunoediting concept





CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 ; MHC = major histocompatibility complex; PD-1 = programmed death-1; PD-L1 = programmed death ligand 1; TCR = T-cell receptor.

Oggi in Italia



Nivolumab



Nivolumab

Ipilimumab

COMING SOON

Nivolumab (Rene)

Pembrolizumab (NSCLC – GI MSI)

Grazie per l'attenzione!



lorenzo.antonuzzo@gmail.com