

Giornata di presentazione del percorso diagnostico-terapeutico  
assistenziale (PDTA) dei tumori ovarici  
Trieste 17 novembre 2017

**Vecchi e nuovi farmaci  
per il trattamento dei tumori ovarici**

Rita Ceccherini  
Centro Sociale Oncologico ASUITS

sopravvivenza



14%

**Anni '70**

Introduzione del cisplatino

**Anni '80**

Introduzione del carboplatino

**Anni '90**

Introduzione del paclitaxel

**Anni '2000**

Introduzione del bevacizumab  
Introduzione dei PARP inibitori

40%

.....risultati ancora non soddisfacenti

## **Mortalità elevata**

- Difficile la prevenzione/diagnosi precoce (ad eccezione delle portatrici di mutazione BRCA)
- La terapia di 1° linea è rimasta la stessa negli ultimi 20 anni
- Nonostante la elevata % di risposte ai trattamenti, la maggior parte delle pazienti recidiva
- I nuovi farmaci hanno ritardato la progressione e la durata della sopravvivenza ma non hanno diminuito la mortalità

## **Sopravvivenza a 5 anni secondo lo stadio**

<b>STADIO</b>	<b>SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI</b>
<b>Ia</b>	<b>94%</b>
<b>Ib</b>	<b>92%</b>
<b>Ic</b>	<b>85%</b>
<b>IIa</b>	<b>78%</b>
<b>IIb</b>	<b>73%</b>
<b>IIIa</b>	<b>59%</b>
<b>IIIb</b>	<b>52%</b>
<b>IIIc</b>	<b>39%</b>
<b>IV</b>	<b>17%</b>

# CHIRURGIA

## FORME INIZIALI

## FORME AVANZATE

STADIAZIONE COMPLETA

DEFINIZIONE RISCHIO

DECISIONE  
CHEMIOTERAPIA

CITORIDUZIONE  
PRIMARIA (MASSIMO  
SFORZO CHIRURGICO)

CHEMIOTERAPIA

LAPAROSCOPIA  
DIAGNOSTICA

CHEMIOTERAPIA

CHIRURGIA DI  
INTERVALLO

CHEMIOTERAPIA

## Terapia delle forme iniziali ottimamente stadiate

### BASSO RISCHIO DI RECIDIVA

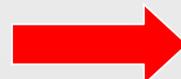
STADIO IA-IB G1  
sieroso o endometrioide



**NON INDICAZIONE A  
TERAPIA ADIUVANTE**  
Rischio di recidiva < 5-10%

### ALTO RISCHIO DI RECIDIVA

STADIO IA-B G2 sieroso o  
endometrioide, ogni G3,  
cellule chiare, IC-II



**CHEMIOTERAPIA  
ADIUVANTE**  
Carboplatino AUC5/6 x  
o carboplatino/Paclitaxel x 6

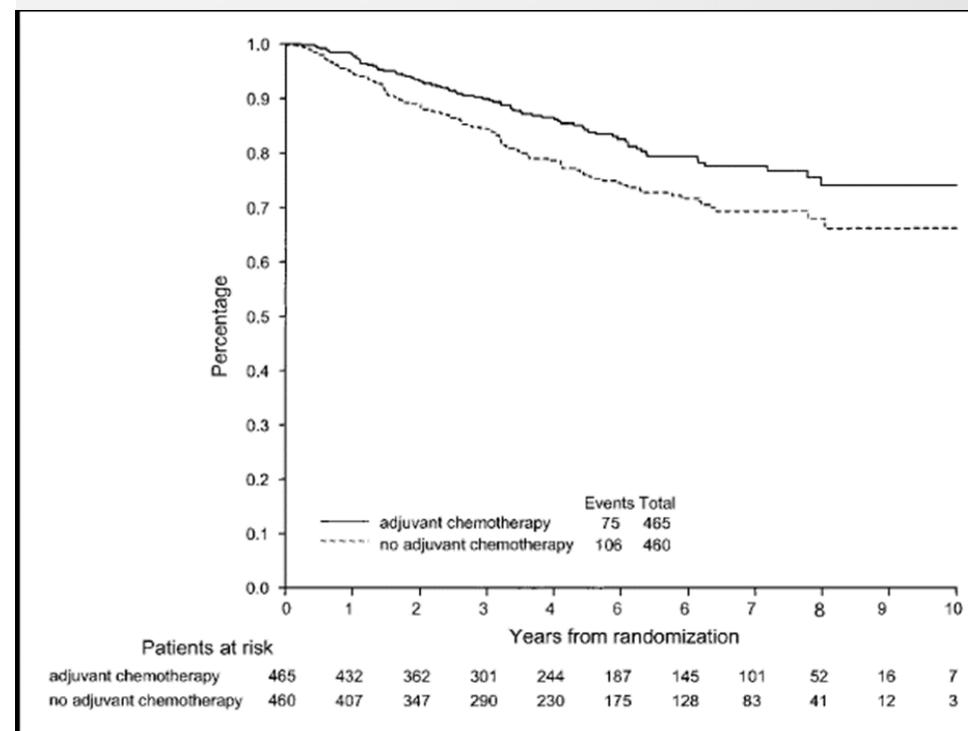
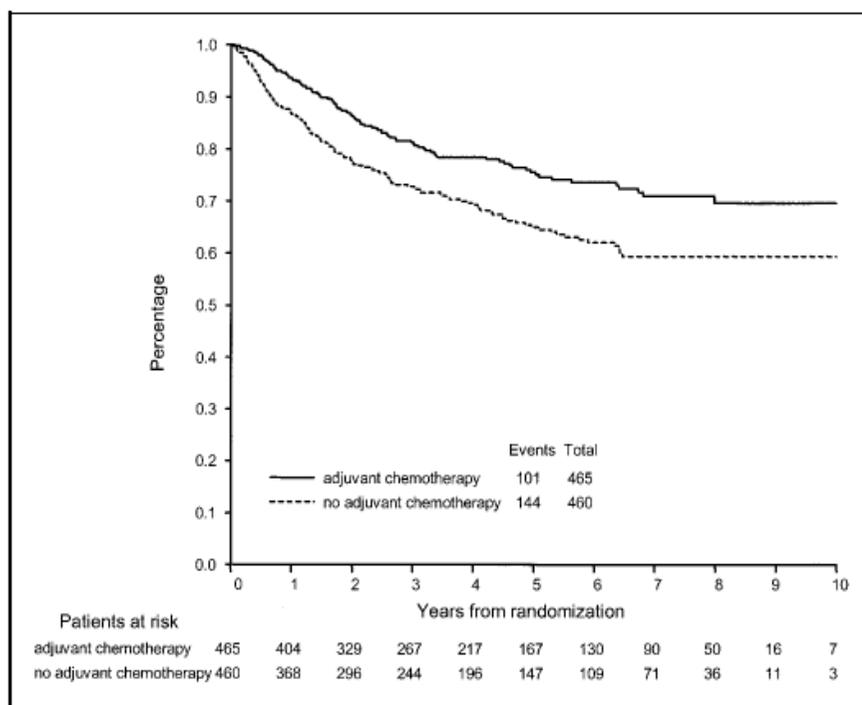
# International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1 and Adjuvant Chemotherapy In Ovarian Neoplasm Trial: Two Parallel Randomized Phase III Trials of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early-Stage Ovarian Carcinoma

*International Collaborative Ovarian Neoplasm 1 (ICON1) and European Organisation for Research and Treatment of Cancer Collaborators—Adjuvant Chemotherapy In Ovarian Neoplasm (EORTC–ACTION)<sup>1</sup>*

**465 pazienti trattate con chemioterapia adiuvante e 460 osservazione**

**DFS 76% Vs 65% HR 0,64 P .001**

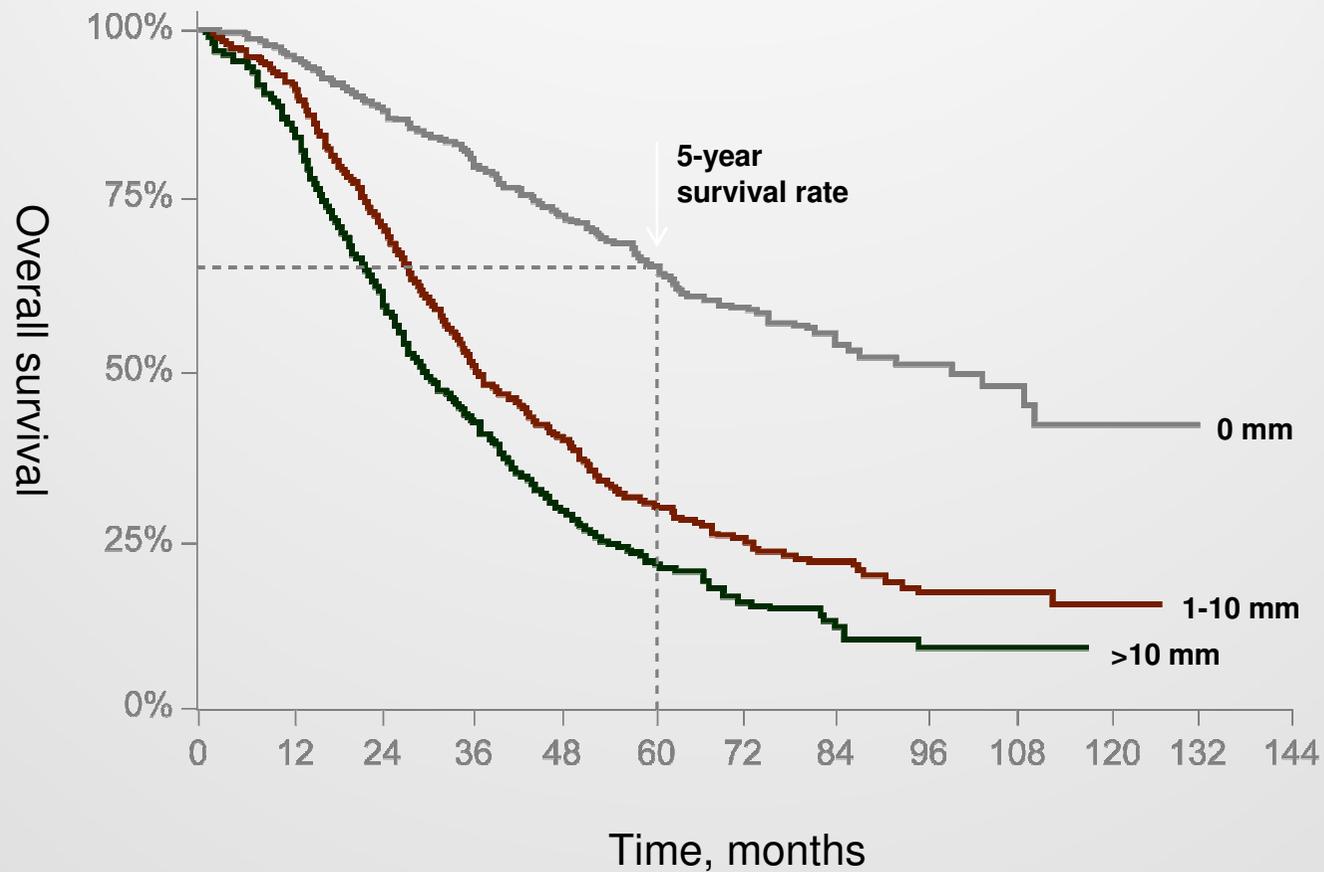
**OS 82 Vs 74% HR 0,67 P .008**



## MALATTIA AVANZATA

### Residuo tumorale e outcome nel carcinoma ovarico avanzato

Metanalisi di tre studi randomizzati di fase III 3126 pazienti



Mod. da du Bois et al: Cancer 2009

## **CHEMIOTERAPIA NELLE FORME AVANZATE ( I LINEA)**

- **RR: 80% (60% RC cliniche, 20% RP)**
- **PFS: 16-21 mesi**
- **OS a 5 anni: 30-40%**



**2/3 delle pazienti presentano una ripresa di malattia**

## **E' possibile migliorare questi risultati?**

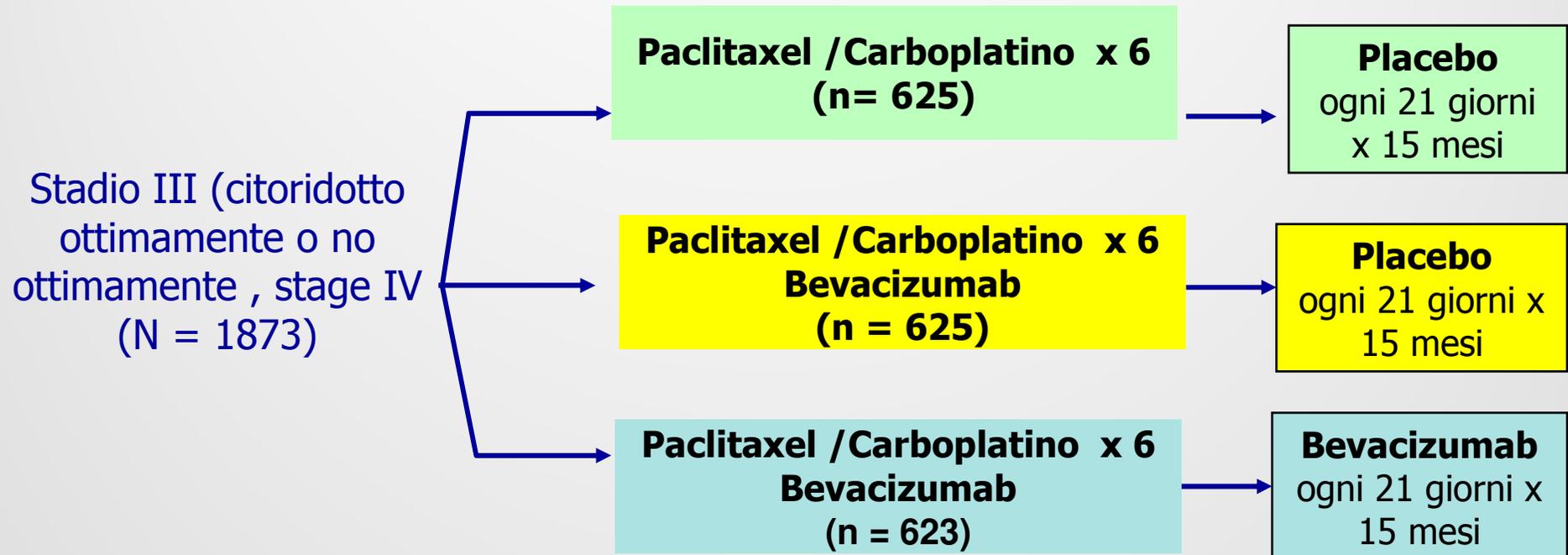
**1)Aggiunta 3° farmaco alla terapia standard (tripleste o doppiette sequenziali) No**

**2)Modifica della schedula e terapia dose-dense (carboplatino-taxolo settimanale) No**

**3)Terapia di mantenimento/consolidamento No**

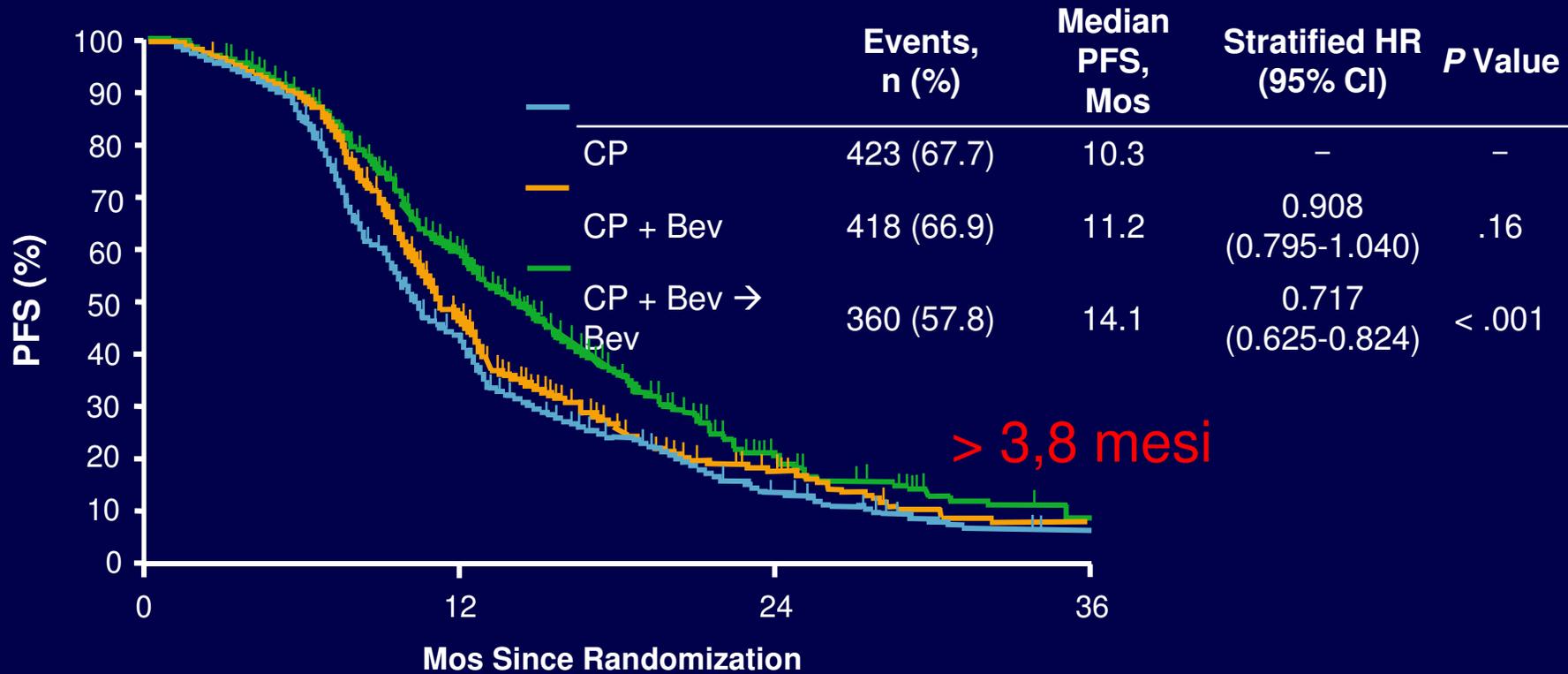
**4)Impiego dei farmaci anti-angiogenetici in I linea di trattamento e nel consolidamento (Bevacizumab : acp monoclonale che si lega al fattore di crescita endoteliale –VEFG-A- che stimola l'angiogenesi)**

## GOG 218 : Bevacizumab 1à linea aggiunta a trattamento standard



Burger : N Engl J Med. 2011;.

# GOG 218: Investigator-Assessed PFS

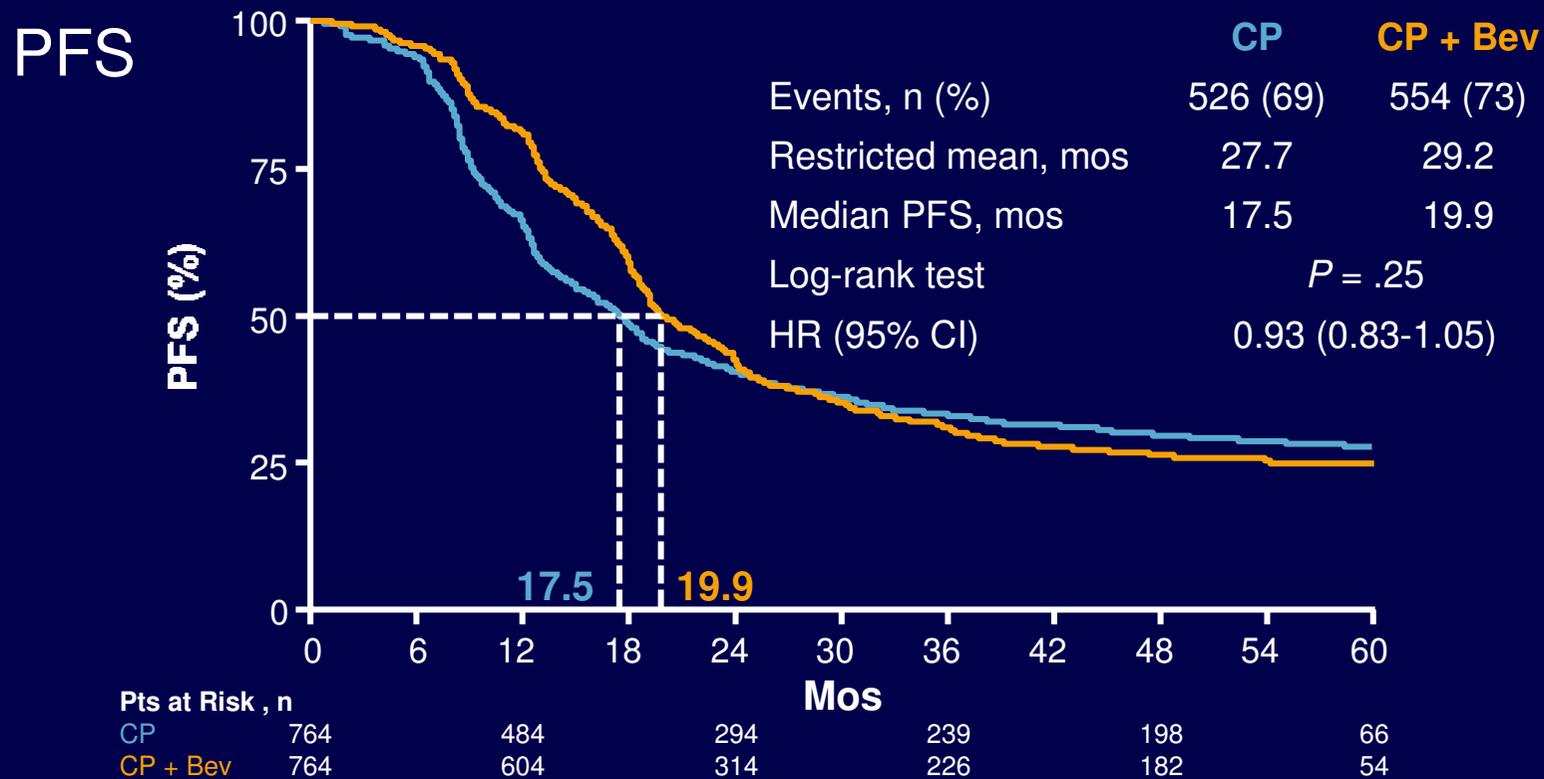


Burger RA, et al. N Engl J Med. 2011;365:2473-2483.



Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

# ICON7: stadi iniziali ad alto rischio I-IIA (G3 o cellule chiare) o stadi IIB-IV (N = 1528)

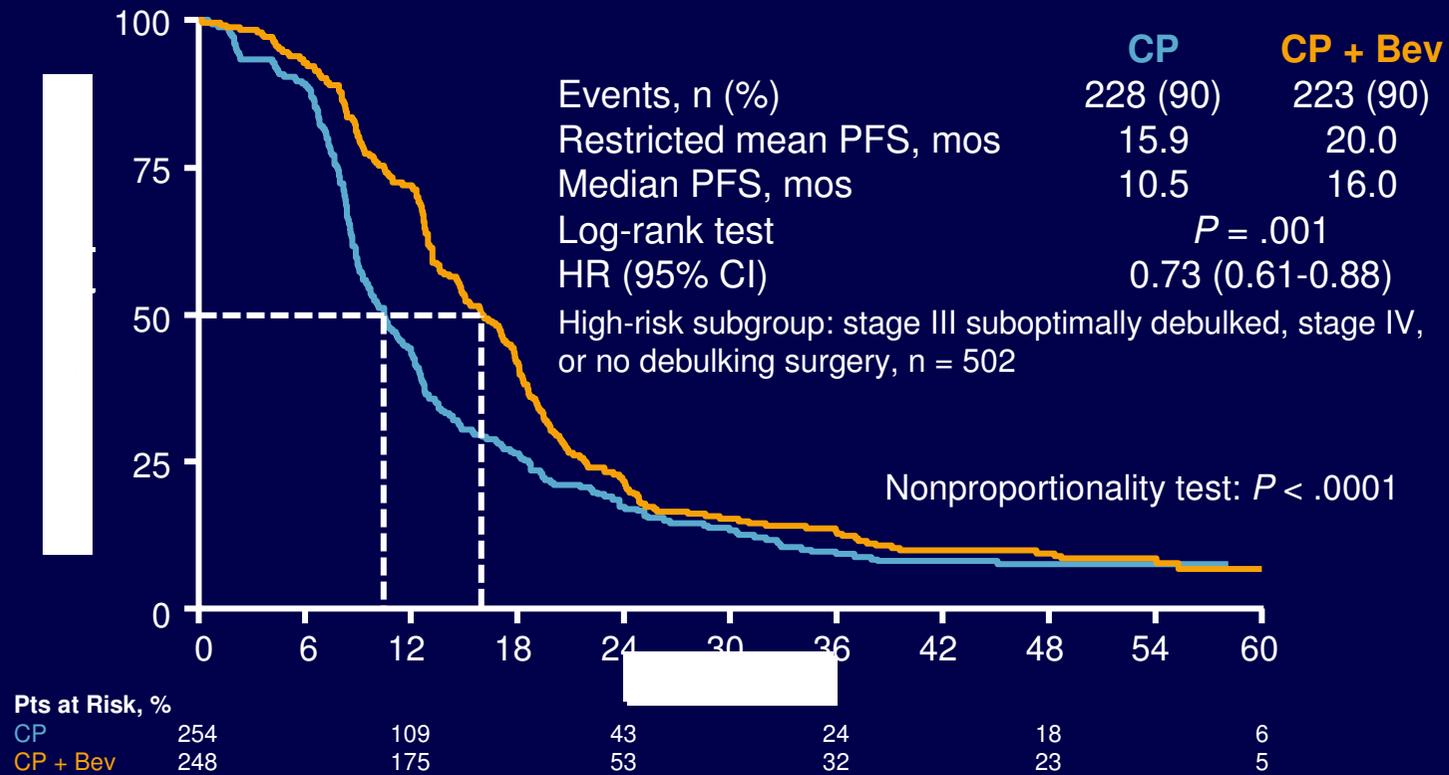


Oza AM, et al. Lancet Oncol. 2015;16:928-936.

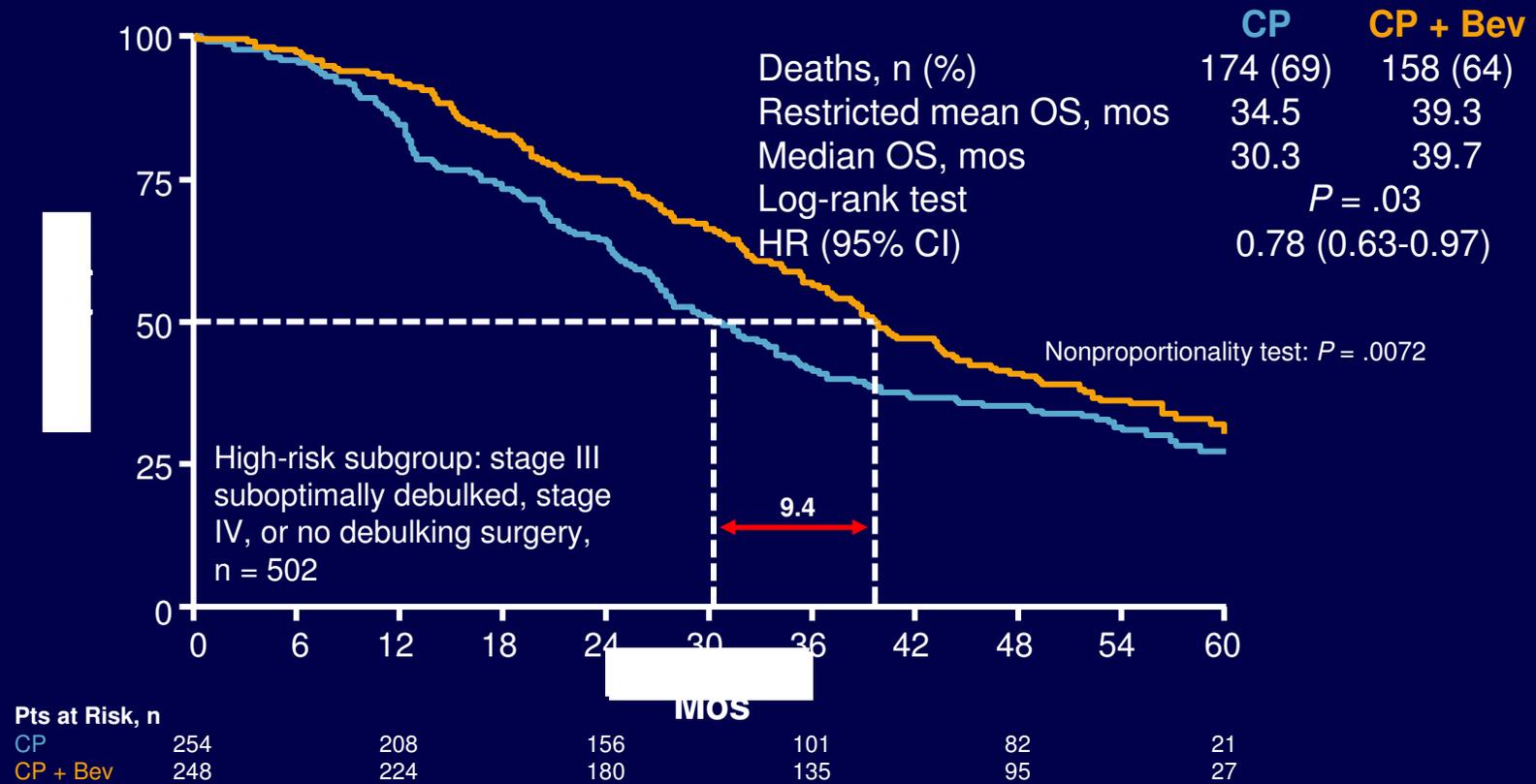


Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

# ICON7: Final PFS in High-Risk Subgroup



# ICON7: Final OS in High-Risk Subgroup



Oza AM, et al. Lancet Oncol. 2015;16:928-936.



Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

## **Agenzia Europea del Farmaco (EMA)**

- **Bevacizumab, in combinazione con paclitaxel e carboplatino, è indicato per il trattamento di prima linea del carcinoma epiteliale avanzato (stadio FIGO IIIb, IIIc e IV)**
- **Bevacizumab viene somministrato in associazione a carboplatino e paclitaxel per max 6 cicli di trattamento seguiti da impiego continuo di bevacizumab in monoterapia per un periodo massimo di 15 mesi o fino a quando non si verifica uno dei seguenti eventi: progressione della malattia o tossicità inaccettabile**
- **La dose raccomandata di bevacizumab è 15 mg/kg di peso corporeo, somministrati una volta ogni 3 settimane mediante infusione endovenosa**

*Punto critico: mancano ad oggi biomarcatori specifici per predire chi potrebbe beneficiare del trattamento con farmaci antiangiogenetici*

## **Trattamento del carcinoma ovarico recidivante: Considerazioni generali**

- **% non elevata di risposte durature**
- **rarissima la possibilità di guarigione definitiva**
- **end points del trattamento della recidiva**
  - **prolungamento della sopravvivenza,**
  - **miglioramento della QoL,**
  - **ritardo nella progressione sintomatica**



**La scelta terapeutica è condizionata dal PFI  
(Platinum Free Interval )**

## **PFI (da considerare comunque come una variabile continua )**

### **PRECEDENTE SENSIBILITA'**

- **Malattia parzialmente sensibile (tra 6 e 12 mesi)**
- **Malattia sensibile (> 12 mesi)**



***Risposta al trattamento dal 20 fino al 50% nella malattia parzialmente sensibile e sensibile (fino al 70% se > 24 mesi)***

### **RESISTENZA/REFRATTARIETA'**

- **Malattia refrattaria < 1 mese**
- **Malattia resistente < 6 mesi**



***Risposta al trattamento assente nella malattia refrattaria, modesta nella malattia resistente (12-15% e di breve durata)***

## **Malattia platino sensibile PFI > 6 mesi**

- **Cardine del trattamento sono i regimi a base di platino**
- **Vantaggio regimi di combinazione vs monochemioterapia**
- **Possibile utilizzo del bevacizumab associato a carboplatino/gemcitabina (rimborsabilità AIFA se non usato in 1° linea) e poi in mantenimento fino a tossicità o progressione**
- **Per le pazienti parzialmente sensibili riportato vantaggio dall'uso di terapia con doxorubicina liposomiale/trabectedina (possibile impiego anche nei casi di allergia a carboplatino)**

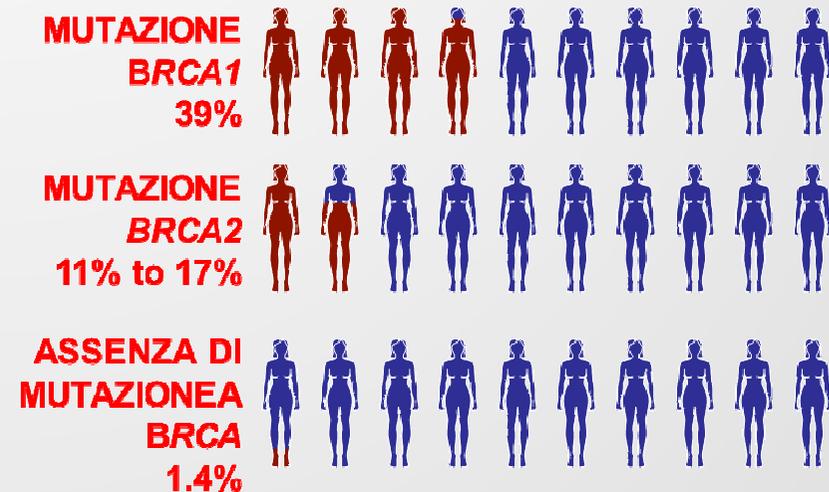
## **Malattia platino resistente**

- **Prognosi infausta a breve termine (sopravvivenza libera da progressione 3,5 mesi, sopravvivenza globale 9,5 mesi)**
- **Obiettivo del trattamento è la palliazione dei sintomi**
- **La scelta dello schema e della schedula deve privilegiare la qualità della vita (monochemioterapia)**
- **Trial di fase III Aurelia ha documentato vantaggio in PFS dall'aggiunta di bevacizumab (indicazione accettata in Europa ma il farmaco non è rimborsato in Italia con questa indicazione)**

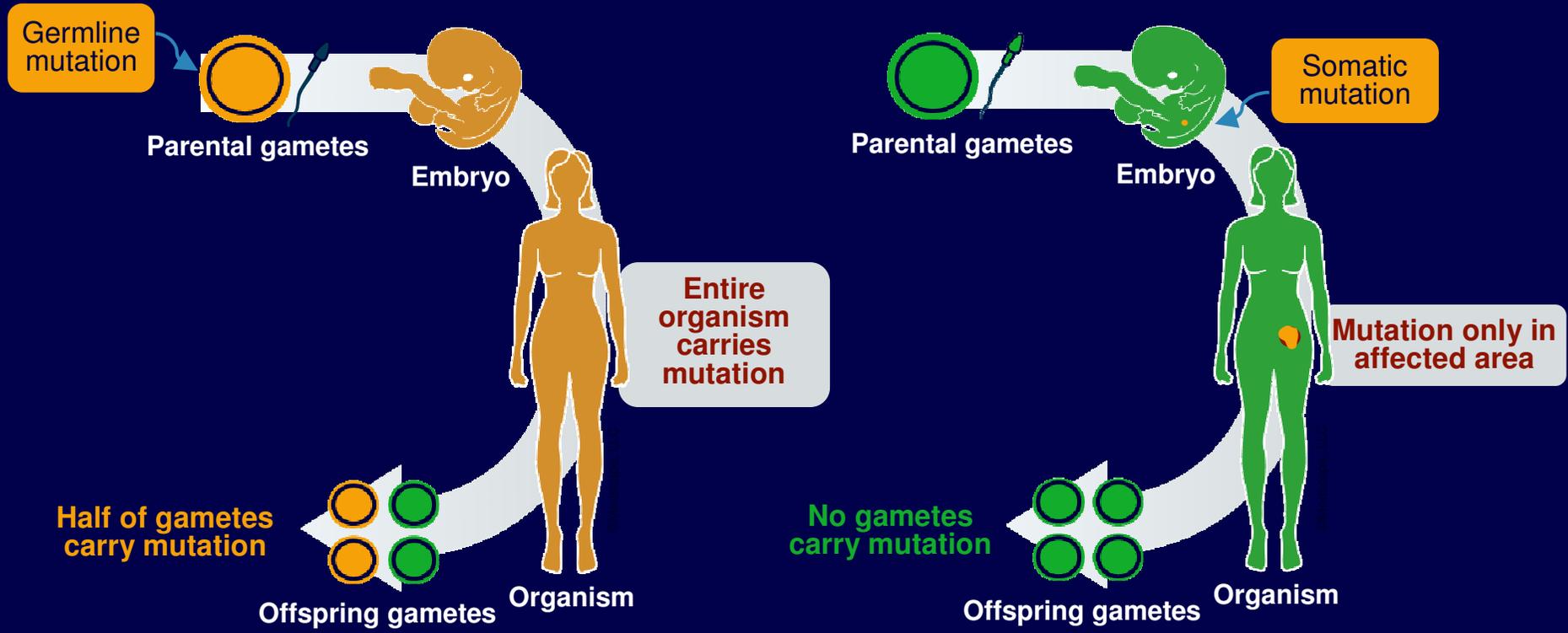
## Implicazioni della mutazione BRCA1 e BRCA2

- Aumento del rischio di carcinoma ovarico e mammario
- Marker prognostico di sensibilità al platino
- Marker predittivo di risposta ai farmaci PARP inibitori
- Elemento utile x altre decisioni terapeutiche
- Possibilità di impattare sulla sopravvivenza grazie alla identificazione delle donne sane mutate

### Rischio di carcinoma ovarico



# Germline vs Somatic Mutations



Germline mutations are inherited and found in all cells  
Somatic mutations are not inherited and are found within the tumor



## **FARMACI INIBITORI DI PARP**

agiscono grazie al meccanismo della

**«letalità sintetica»**



**induzione selettiva della morte cellulare**

**sfruttando le differenze genetiche tra cellule tumorali e cellule sane**

## Ruolo dei PARP INIBITORI nel carcinoma ovarico

**Enzima PARP :**  
riparazione singola elica DNA

FARMACO INIBITORE DI PARP



Il danno si progredisce nella doppia elica

Difficoltà a riparare la doppia elica di DNA se  
deficit di ricombinazione omologa (HRD)  
Presente nel 50% dei tumori ovarici sierosi alto grado



**mutazione germline BRCA1-2**  
(15%)

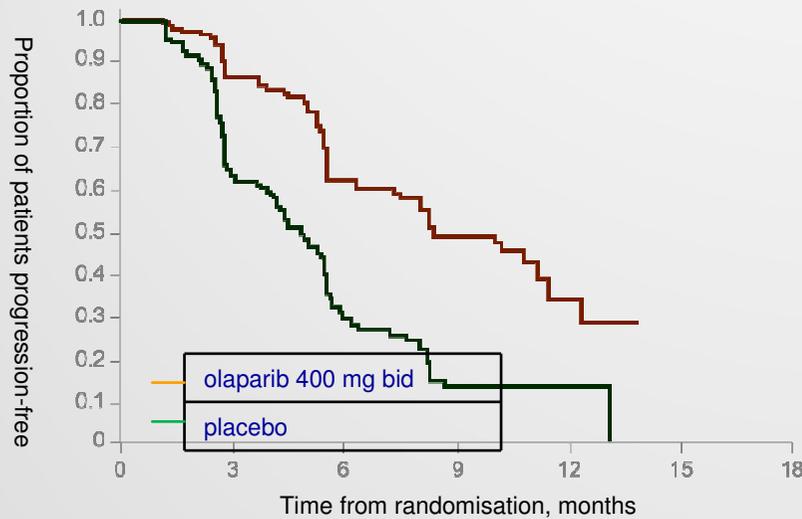


**Alterazioni acquisite BRCA1-2**  
(mutazioni somatiche o metilazione) o  
di altri geni

BRCA-ness (Asworth 2004)  
pazienti senza familiarità o mutazione documentata,  
con caratteristiche cliniche analoghe alle mutate

# Studio 19: PFS olaparib mantenimento nella recidiva platino sensibile

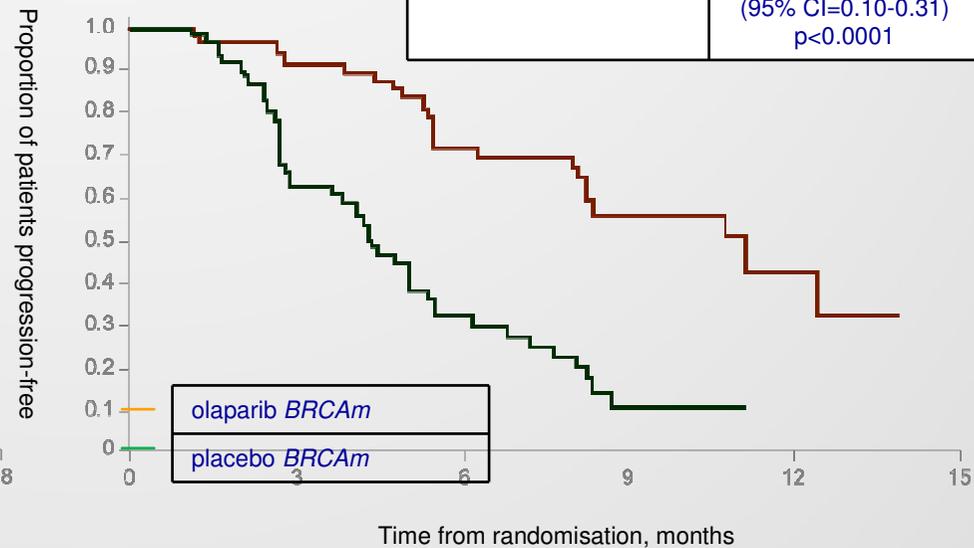
	Olaparib	Placebo
Events/total patients (%)	60/136 (44.1)	93/129 (72.1)
Median PFS, months	8.4	4.8
	HR=0.35 (95% CI=0.25-0.49) p<0.001	



## Whole population with HGSOc

Mod. da [Ledermann J et al. N Engl J Med 2012; 366: 1382-1392](#)

	BRCA (n=136)	
	Olaparib	Placebo
Events/total patients (%)	26/74 (35%)	46/62 (74%)
Median PFS, months (95% CI)	11.2 (8.3, NC)	4.3 (3.0, 5.4)
	HR=0.18 (95% CI=0.10-0.31) p<0.0001	



## Subpopulation with BRCAmut

Mod. da [Ledermann J et al. Lancet Oncol 2014; 15: 852-861](#)

Mod da Key Slides (SIGO 2017): D. Lorusso; F. Pella M Zilli )

## **Italia: attualmente approvato e rimborsato OLAPARIB**

**Terapia di mantenimento** in pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado (inclusi cancro delle tube e peritoneale primitivo) **in ricaduta di malattia che presentino una risposta completa o parziale ad una terapia a base di platino** in presenza di mutazione germinale o somatica

Il farmaco è somministrato per via orale alla dose di 400 mg x 2 x os

## **Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma ovarico**

«Sulla base di queste evidenze, anche se attualmente il test BRCA è formalmente necessario come test predittivo per l'indicazione alla terapia con PARP inibitore, è consigliabile considerare l'invio al test BRCA sin dal momento della diagnosi per tutte le pazienti con diagnosi di carcinoma 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 eventuale utilizzo terapeutico e per favorire l'accesso a una consulenza genetica oncologica pre-test nell'ambito dei percorsi di prevenzione»

**Gruppo di lavoro AIOM-SIGU-SIBIOC-SIAPEC-IAP 2015**

## Conclusioni

- La chemioterapia ha ancora un ruolo fondamentale nel carcinoma ovarico
- Il ruolo del bevacizumab è ormai consolidato (in fase di studio l'individuazione di marcatori biologici di risposta)
- I PARP inibitori stanno emergendo come terapia mirata
- In Italia per ora approvato olaparib con specifica indicazione
- FDA ha già approvato rucaparib e niraparib (ampliamento delle indicazioni) e si stanno ampliando le modalità di impiego
- In corso studi su immunoterapia (pembrolizumab) e su terapia di combinazione