

Il ruolo della profilazione genomica nella definizione di cure su misura

Prof. Dr. med. Silke Gillessen Sommer

Primario Oncologia Medica
Direttrice Medica e Scientifica
Istituto Oncologico della Svizzera Italiana

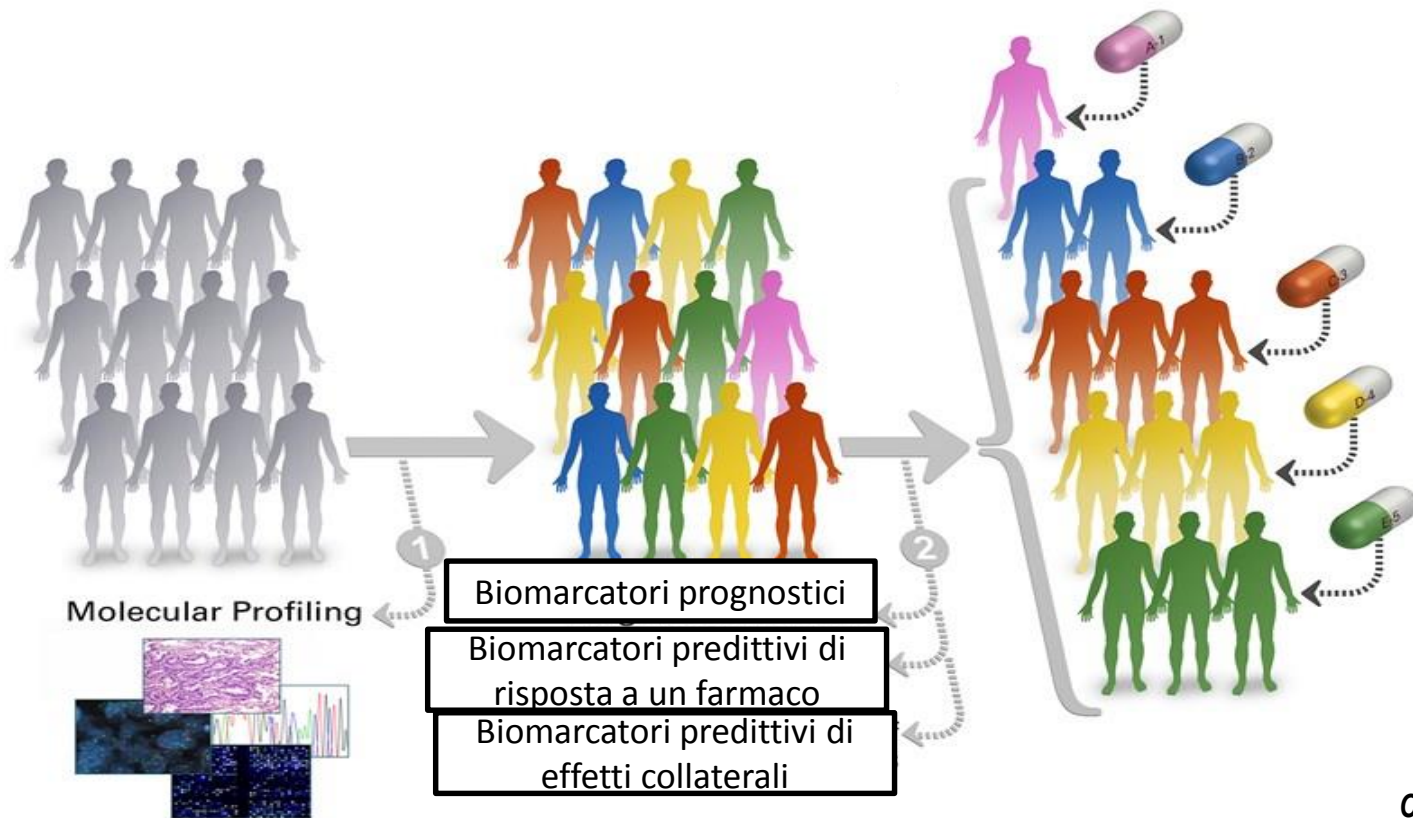
e

Professor, Faculty of Biomedical Sciences, USI



L'obiettivo del trattamento personalizzato

Il farmaco giusto per il paziente giusto



Storia del trattamento del cancro

Oggi

Oncologia Clinica

Oncologia patologica

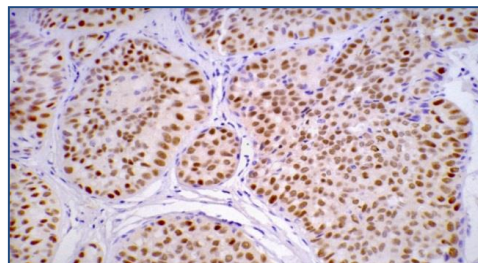
Oncologia molecolare



Poche opzioni terapeutiche per il trattamento dei tumori:

- Chirurgia
- Radioterapia
- Poche chemioterapie

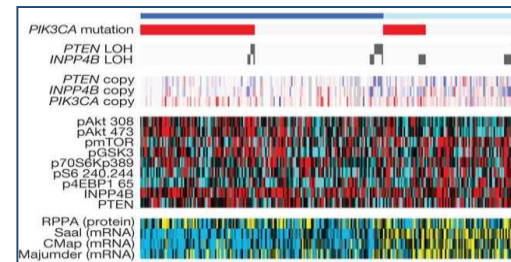
Approccio guidato da malattie



L'aumento delle opzioni terapeutiche ha permesso trattamenti specifici per diversi tipi di tumore:

- Radiazioni combinate alla chemioterapia
- Protocolli specifici

Approccio guidato da istologia

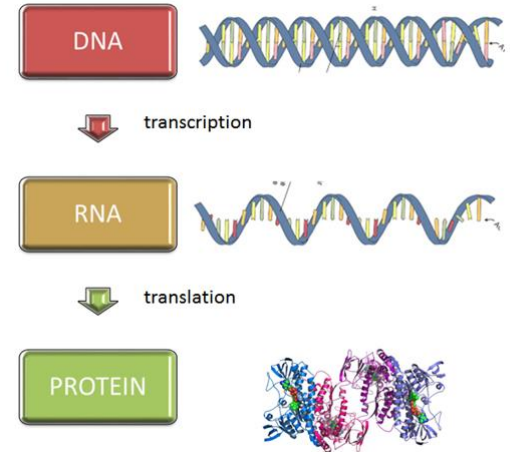


Agenti mirati che agiscono contro specifiche alterazioni molecolari: Ampia conoscenza della biologia dei tumori molecolari e del contesto immunitario

Approccio guidato da profilazione genomica

Background: Il cancro è una malattia del genoma

- I tumori emergono a causa di anomalie nella sequenza del DNA
- Alcune mutazioni alterano la funzione di un gene critico, portando a cambiamenti nelle proteine funzionali che porta a un vantaggio di crescita



Non tutte le mutazioni sono uguali...

Mutazioni „Driver“:

Mutazioni necessarie per l'espressione del fenotipo trasformato:
Vorremmo inibire la loro funzione

Mutazioni „Passenger“:

"Danni collaterali" derivanti dall'instabilità genomica
non necessarie per il mantenimento del fenotipo trasformato
("rumore")

L'inizio di cure su misura : Imatinib per la leucemia mieloide cronica

Imatinib:

Small molecule tyrosine
kinase inhibitor (TKI)

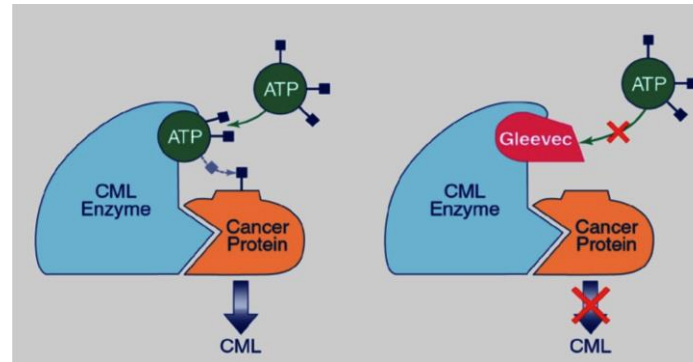


proiettile magico

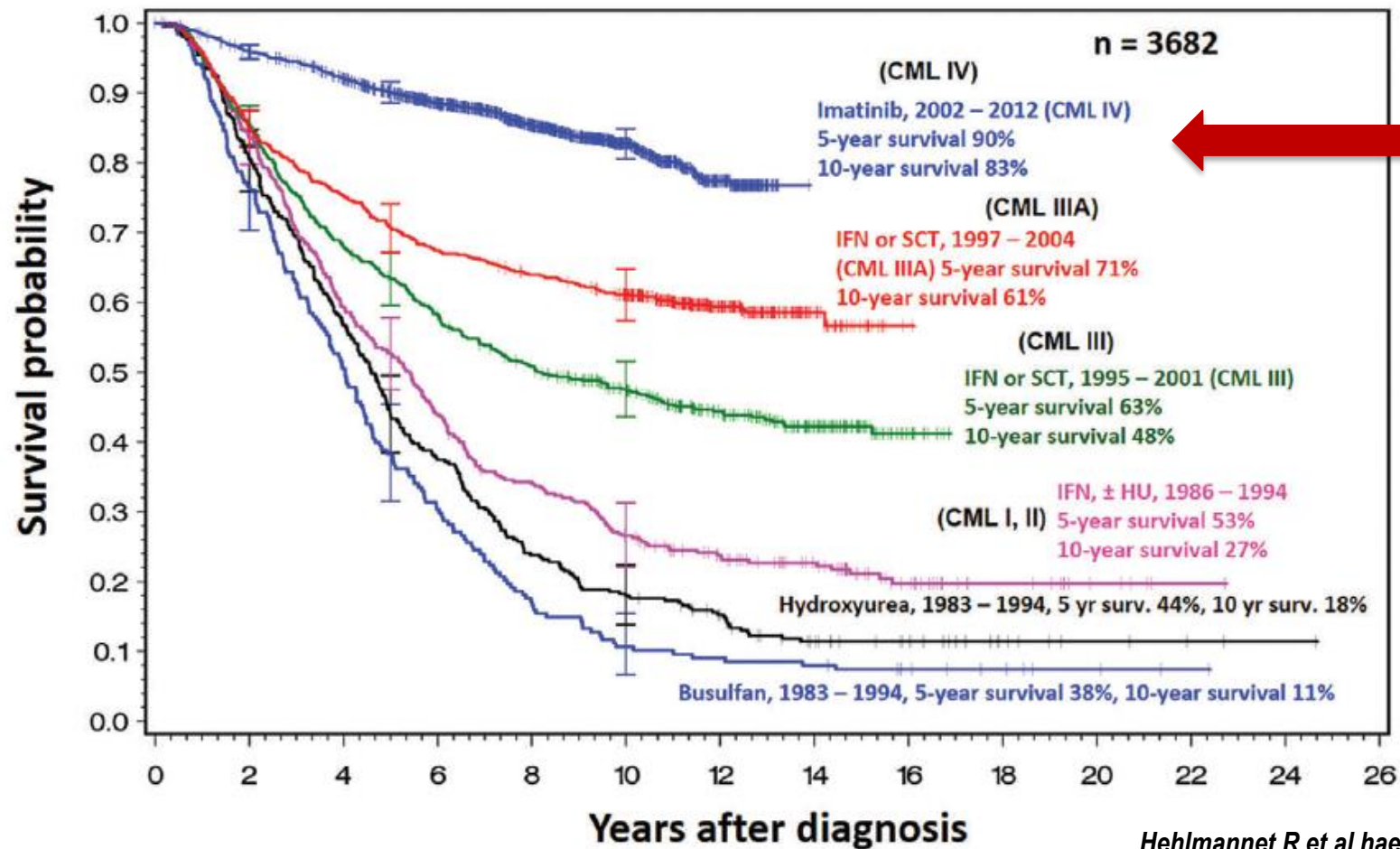
TIME magazine May 2001

Imatinib per la leucemia mieloide cronica

- Traslocazione genetica t(9/22) \longrightarrow *BCR-ABL1* fusion oncogene \longrightarrow *BCR-ABL1* oncoproteina
- *BCR-ABL1*: tirosina chinasi costitutivamente attiva promuovendo crescita
- Imatinib si interfaccia potentemente con l'interazione BCR-ABL1 e adenosina trifosfato
- Imatinib lavora secondo il principio del **buco della serratura**



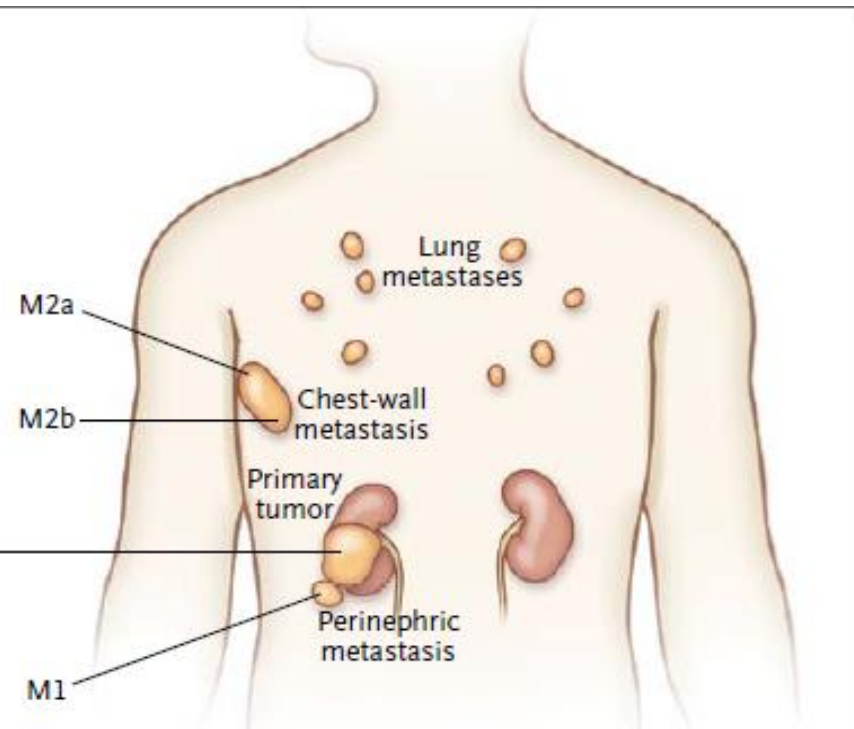
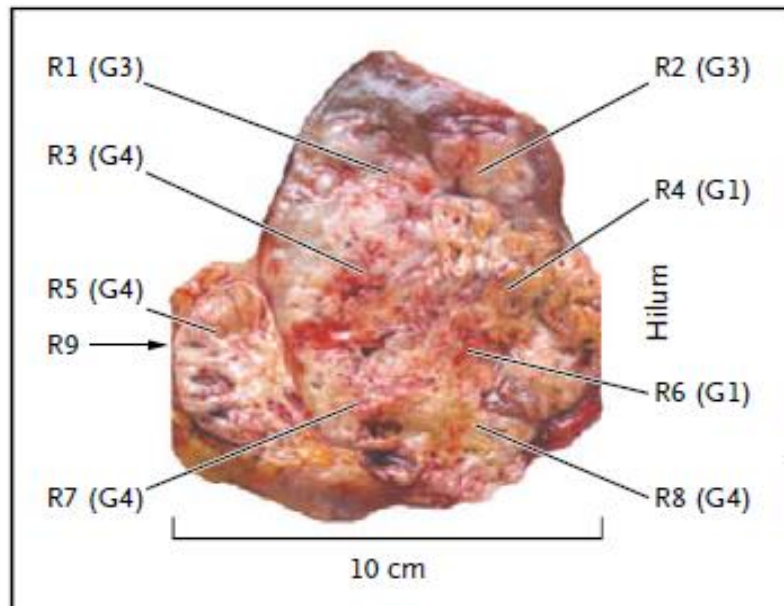
Efficacia rilevante



E i tumori solidi?

- Più complessi, meno omogenei
- Più difficile ottenere tessuti per la diagnosi e il monitoraggio

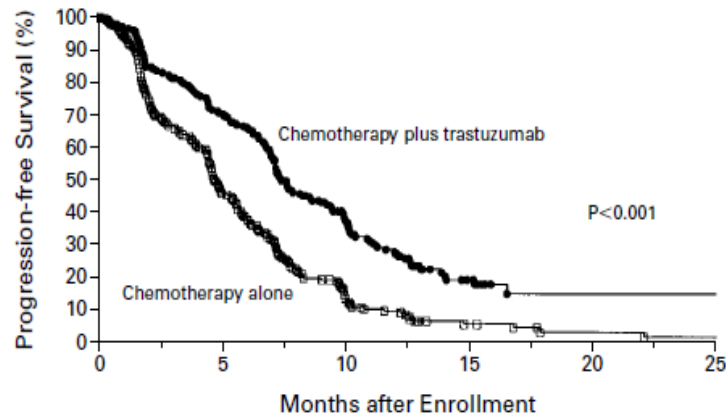
Biopsy Sites



Storie di successo di terapia personalizzata per i tumori solidi

Breast Cancer:

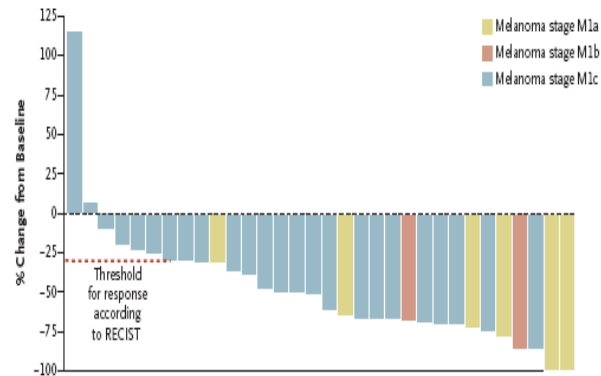
Trastuzumab in tumori **HER2 +**
(Slamon et al, NEJM 2001)



Melanoma:

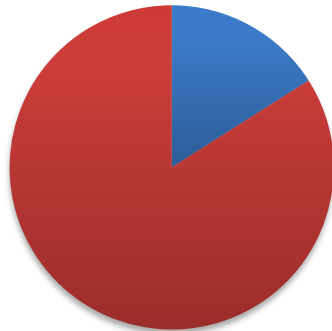
Vemurafenib in tumori con mutazione **V600E BRAF**
(Flaherty et al, NEJM 2010)

A Best Overall Response



Cancro ai polmoni: Classificazione molecolare che porta alla terapia mirata/personalizzata

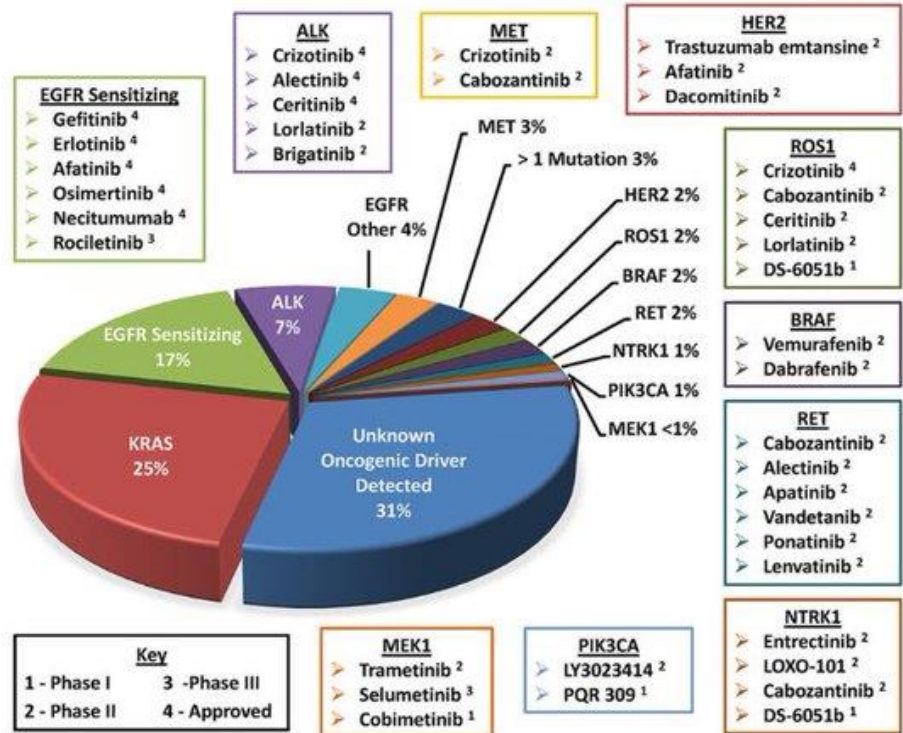
2002



■ SCLC
■ NSCLC

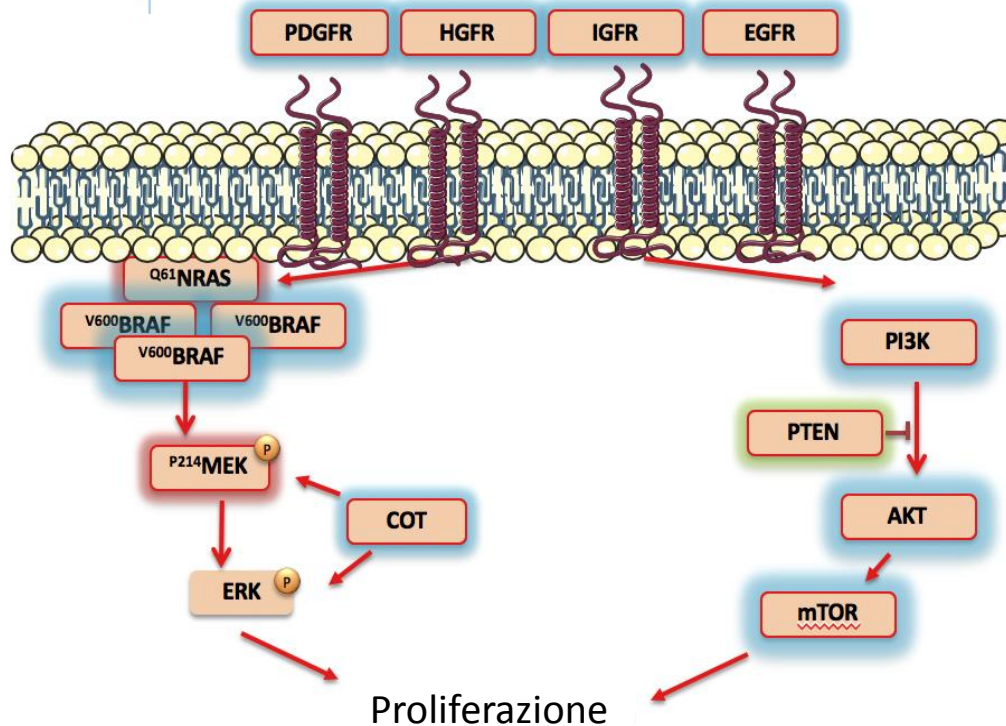
Chemioterapia

2020



Tratti genetici specifici possono prevedere la risposta

Tasso di risposta del 60-80% ai farmaci a bersaglio molecolare, ma spesso di durata limi



“Targeting” di marcatori specifici con terapia personalizzata: Sfide

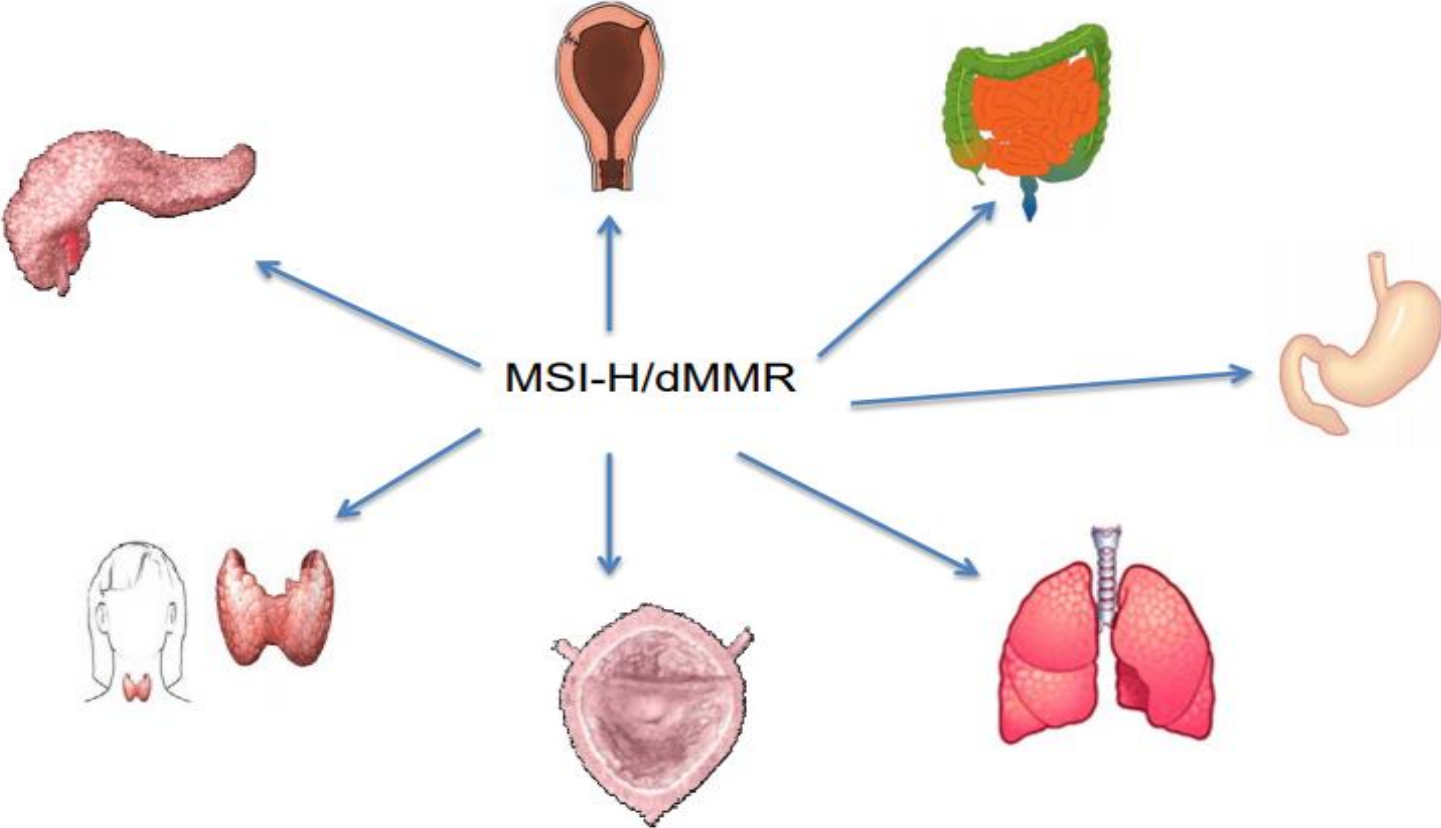
- Questi trattamenti di solito non “eradicano” i tumori metastatici, ma controllano la malattia ("cronicizzazione")
- I tumori solidi sono per la maggior parte eterogenei ed è possibile che le mutazioni mirate con il trattamento non siano presenti in tutte le lesioni
- Le mutazioni “Driver” possono cambiare nel percorso della malattia

Cite as: D. T. Le *et al.*, *Science*
10.1126/science.aan6733 (2017).

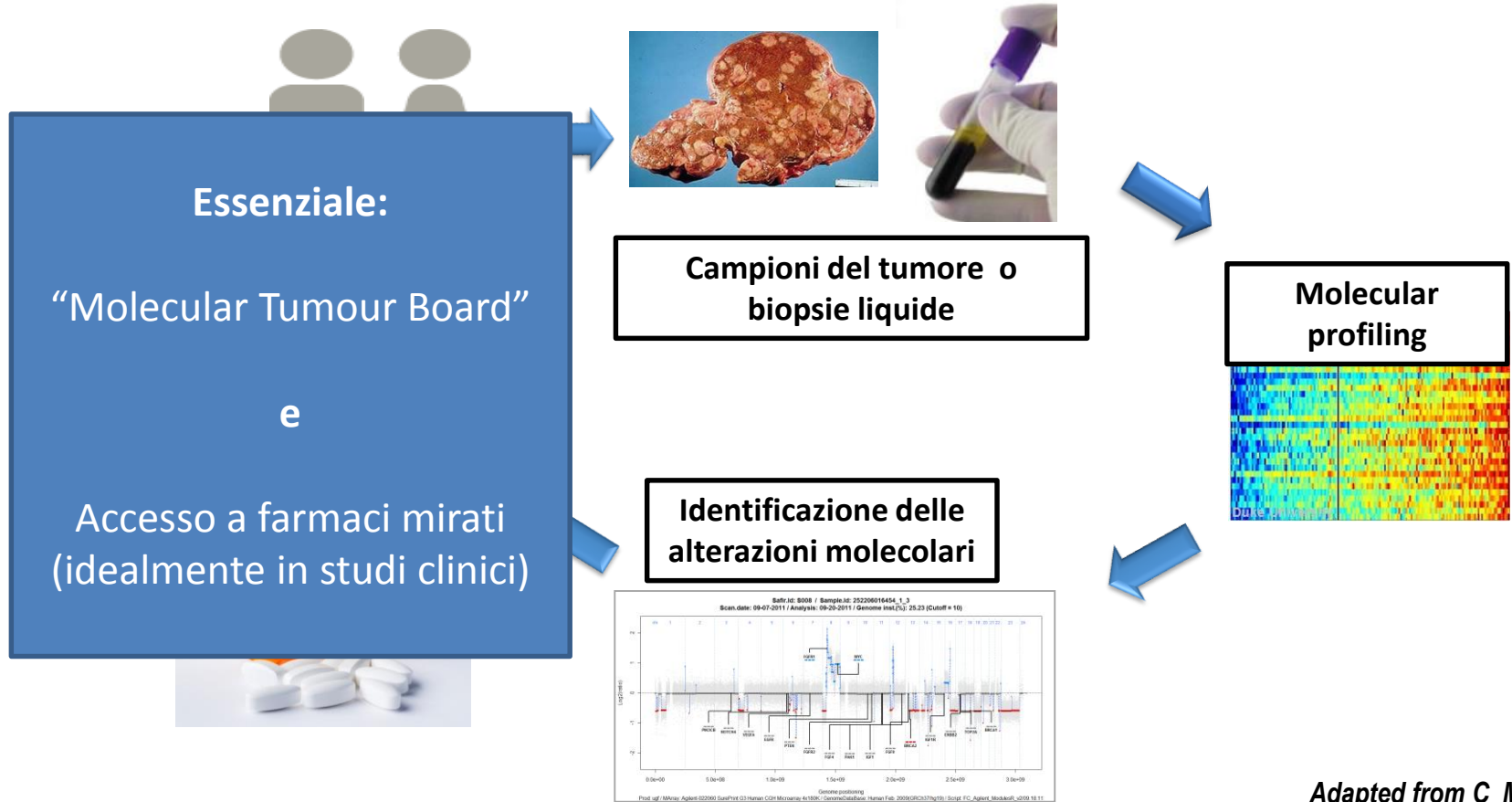
Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade

Dung T. Le,^{1,2,3} Jennifer N. Durham,^{1,2,3*} Kellie N. Smith,^{1,3*} Hao Wang,^{3*} Bjarne R. Bartlett,^{2,4*} Laveet K. Aulakh,^{2,4} Steve Lu,^{2,4} Holly Kemberling,³ Cara Wilt,³ Brandon S. Luber,³ Fay Wong,^{2,4} Nilofer S. Azad,^{1,3} Agnieszka A. Rucki,^{1,3} Dan Laheru,³ Ross Donehower,³ Atif Zaheer,⁵ George A. Fisher,⁶ Todd S. Crocenzi,⁷ James J. Lee,⁸ Tim F. Greten,⁹ Austin G. Duffy,⁹ Kristen K. Ciombor,¹⁰ Aleksandra D. Eyring,¹¹ Bao H. Lam,¹¹ Andrew Joe,¹¹ S. Peter Kang,¹¹ Matthias Holdhoff,³ Ludmila Danilova,^{1,3} Leslie Cope,^{1,3} Christian Meyer,³ Shubin Zhou,^{1,3,4} Richard M. Goldberg,¹² Deborah K. Armstrong,³ Katherine M. Bever,³ Amanda N. Fader,¹³ Janis Taube,^{1,3} Franck Housseau,^{1,3} David Spetzler,¹⁴ Nianqing Xiao,¹⁴ Drew M. Pardoll,^{1,3} Nickolas Papadopoulos,^{3,4} Kenneth W. Kinzler,^{3,4} James R. Eshleman,¹⁵ Bert Vogelstein,^{1,3,4} Robert A. Anders,^{1,3,15} Luis A. Diaz Jr.^{1,2,3,†‡}

Alterazione genomica non l'organo determina il trattamento



Per i pazienti senza trattamenti mirati approvati: Può la profilazione genomica migliorare la prognosi ?



“Business” con i test NGS (Next generation sequencing)



← GENOMIC TESTING

FOUNDAT

The first FDA-approved Medicare coverage for tumors, including: NSCLC, Melanoma

PATIENT

DISEASE: Lung adenocarcinoma
NAME: Not Given
DATE OF BIRTH: Not Given
SEX: Female
MEDICAL RECORD #: Not Given

PHYSICIAN

ORDERING PHYSICIAN: Not Given
MEDICAL FACILITY: Not Given
ADDITIONAL PHYSICIAN: Not Given
MEDICAL FACILITY ID: Not Given
PATHOLOGIST: Not Given

SPECIMEN

SPECIMEN SITE: Not Given
SPECIMEN ID: Not Given
SPECIMEN TYPE: Not Given
DATE OF COLLECTION: Not Given
SPECIMEN RECEIVED: Not Given

LOG IN

CDx Associated Findings

GENOMIC FINDINGS DETECTED	FDA-APPROVED THERAPEUTIC OPTIONS
EGFR L858R	Gilotrif® (Afatinib) Iressa® (Gefitinib) Tarceva® (Erlotinib)

2

OTHER ALTERATIONS & BIOMARKERS IDENTIFIED

Results reported in this section are not prescriptive or conclusive for labeled use of any specific therapeutic product. See professional services section for additional information.

Microsatellite Status MS-Stable [‡]	PTCH1 T416S
Tumor Mutation Burden 11 Muts/Mb [‡]	RBM10 Q494*
CDKN2A/B loss [‡]	TP53 R267P
EGFR amplification [‡]	

[‡] Refer to appendix for limitation statements related to detection of any copy number alterations, gene rearrangements, MSI or TMB result in this section.
Please refer to appendix for Explanation of Clinical Significance Classification and for variants of unknown significance (VUS).

- 1 FDA-Approved Therapies**
List of FDA-approved companion diagnostics to identify patients who may benefit from associated therapies
- 2 All Other Biomarkers**
All other biomarkers, including tumor mutational burden (TMB) and microsatellite instability (MSI), without companion diagnostic claims

Alcune debolezze della profilazione genomica attuale

- Le principali classi terapeutiche mancano di biomarcatori chiaramente definiti e potenti (ad esempio, chemioterapia e immunoterapia)
- Il cancro è considerato isolato dal resto del corpo, ma è sempre più evidente che l'ambiente "ospite" gioca un ruolo significativo nello sviluppo e nella progressione del cancro.

Conclusioni

- La profilazione genomica può aiutare a personalizzare il trattamento
- La medicina personalizzata è un concetto affascinante e le terapie mirate hanno rivoluzionato l'oncologia/ematologia
- I risultati in diversi tipi di cancro sono migliorati
- Vantaggio clinico: il farmaco giusto per il paziente giusto.
Più efficacia, meno tossicità

Conclusioni

- Non solo il tumore è importante, ma anche il microambiente del tumore e il paziente
- Requisiti infrastrutturali complessi: reti

**La buona medicina è sempre personalizzata!
Curiamo il paziente non solo la malattia**

Grazie per l'attenzione!



Il futuro: Modelli di cancro personalizzati per guidare la cura su misura

