Protocollo di studio nel carcinoma ovarico recidivante platino-sensibile

VASCULAR TARGETED THERAPIES
Vascular disrupting agent

Stato dell’arte

- Nelle pazienti recidivanti platino sensibili (recidive dopo 6 mesi dal termine dell chemioterapia di prima linea ontenente platino) vi è accordo nell’utilizzare sxhemi contenente platino(ICON 4-AGOOVAR Lancet, 2003)
- Possibili schemi: carboplatino+paclitaxel; carboplatino-doxorubicina liposomiale; carboplatino –gemcitabina; caroplatino-docetaxel; ciplatino-gemcitabina

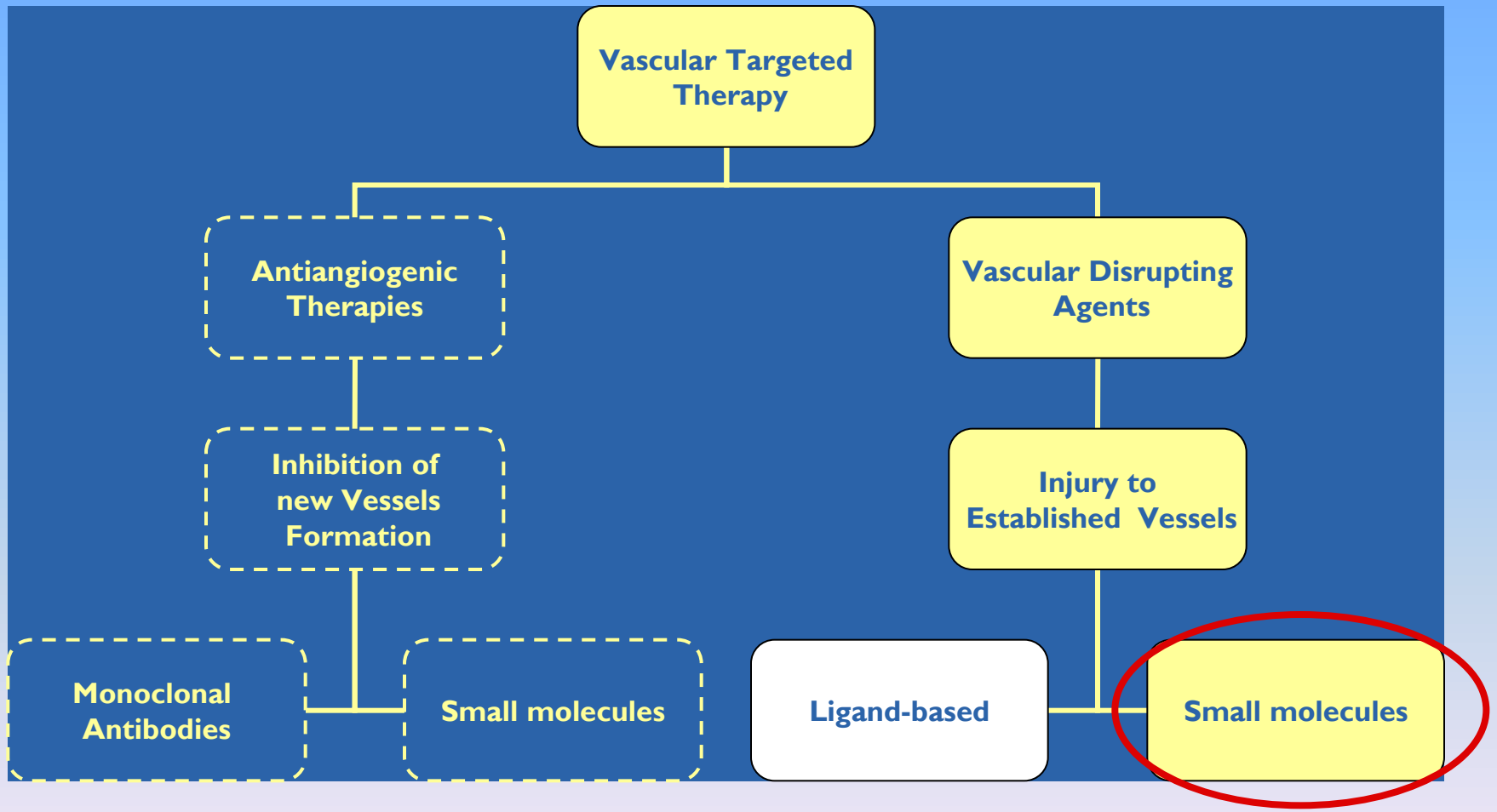
La target therapy nel CO

- Bevacizumab (un anticorpo monoclonale ricombnante tergeting VEGF-A) in associazione con carboplatino e taxani ha mostrato in prima linea un beneficio sulla sopravvivenza libera da malattia (+3.8 mesi in uno studio (Burger et al, 2010) +1,7 mesi in un altro (ICON 7)) .
- Olaparib (un PARP inhibitor) è stato dimostrato attivo in pz ad alto rischio(BRCA-1 e 2) relapsing e platinosensibili(

Un nuovo farmaco

Il “nuovo farmaco” è un vascular disrupting agent

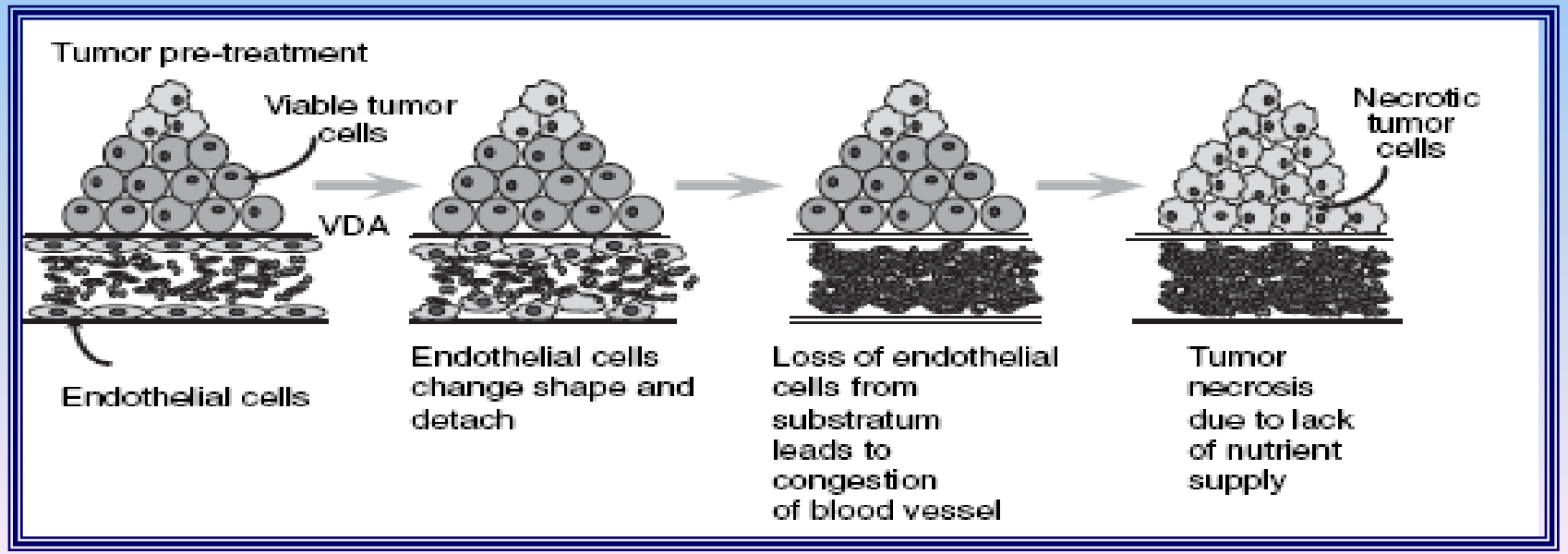
VASCULAR TARGETED THERAPIES



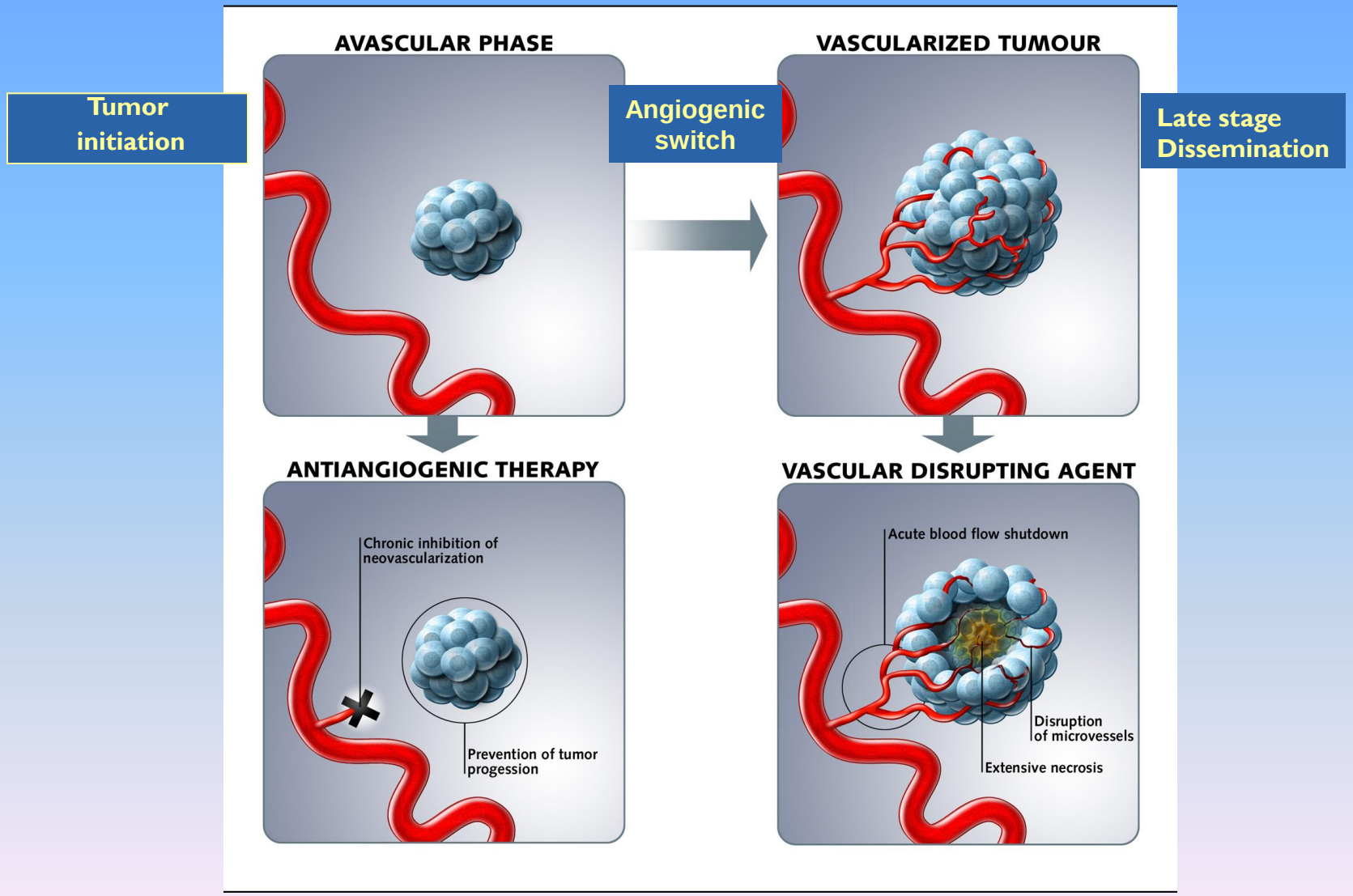
VASCULAR TARGETED THERAPIES

Vascular disrupting agents (VDA): Meccanismo d'azione

- **Occlusione & collasso vasi tumorali**
- **Ischemia, emorragia, necrosi tumorale**
- **Marcati effetti nell'area centrale del tumore**
- **Sottile margine vitale di cellule tumorali alla periferia del tumore (cellule tumorali nutrite per diffusione dalle cellule normali del tessuto adiacente o dai vasi del tessuto sano.**



VASCULAR TARGETED THERAPIES
Terapia anti-angiogenica versus VDA



Razionale dello studio: associazione di due diversi approcci di trattamento nel Ca ovarico

***<u>Vantaggi</u> dell'associazione di VAD alla chemioterapia*:**

- **Il danno riportato anche da un limitato numero di cellule endoteliali può interrompere il flusso ematico con conseguente morte cellulare tumorale (dato che molte migliaia di cellule tumorale dipendono da ciascun vaso sanguigno)**
- **Le cellule bersaglio si trovano in prossimità del flusso ematico e, pertanto, vengono meno i problemi di distribuzione del farmaco che solitamente presentano le terapie mirate alle cellule tumorali**
- **Minor probabilità d'insorgenza di mutazioni resistenti al trattamento (dato che le cellule endoteliali tumorali sono cellule non trasformate)**

Quale è la prognosi attuale?

Studio	% pazienti recidivanti platino sensibili	Sopravvivenza
ICON 3	35% del totale pazienti(50% pz recidivanti)	
ICON 4		50% sopravviventi a 2 anni
MITO 8		25 mesi mediana OS

Protocollo clinico

- Backgroud e razionale
- Obiettivi dello studio
- Criteri di inclisione/esclusione
- Trattamento(Gold standard)
- End points primari e secondari
- Aspetti statistici

Procedure

- Definizione dei parametri di tossicità
- Effetti collaterali e modifiche del trattamento
- Durata dello studio
- Calendario delle visite
- Esami
- Centri partecipanti