



Farmacogenetica di gemcitabina e pemetrexed nei tumori pancreatici

*Giovannetti E¹, Mey V¹, Danesi R¹, Funel N³, Nannizzi S¹, Boggi U², Campani D³,
Pasqualetti G¹, Orlandini C⁴, Iannopollo M⁴, Del Chiaro M², Ricci S⁴,
Bevilacqua G³, Mosca F², Del Tacca M¹*

¹Divisione di Farmacologia e Chemioterapia,

²Divisione di Chirurgia, ³Divisione di Anatomia Patologica, ⁴Divisione di Oncologia,
Dipartimento di Oncologia, dei Trapianti e delle Nuove Tecnologie in Medicina,
Università di Pisa

Napoli, 2 Giugno 2005

XXXII Congresso Nazionale della
Società Italiana di Farmacologia

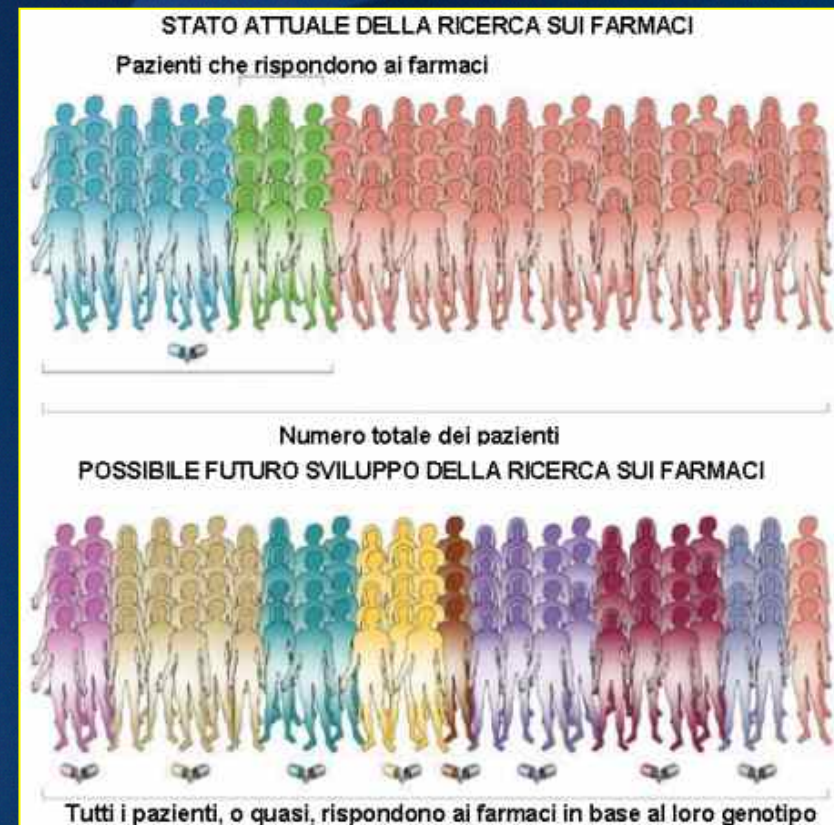
Razionale

Gli adenocarcinomi pancreatici sono tumori estremamente letali, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni pari all'1% (*Li et al., Lancet 2004*)

Studi clinici hanno dimostrato il ruolo della gemcitabina sia nella terapia palliativa dei tumori pancreatici localmente avanzati o metastatici (*Burris et al., J Clin Oncol 1997; Abbruzzese et al., Cancer 2002*) che nel trattamento chemioterapico adiuvante dei pazienti con neoplasie del pancreas resecate radicalmente (*Neoptolemos et al., New England J Med 2001*)

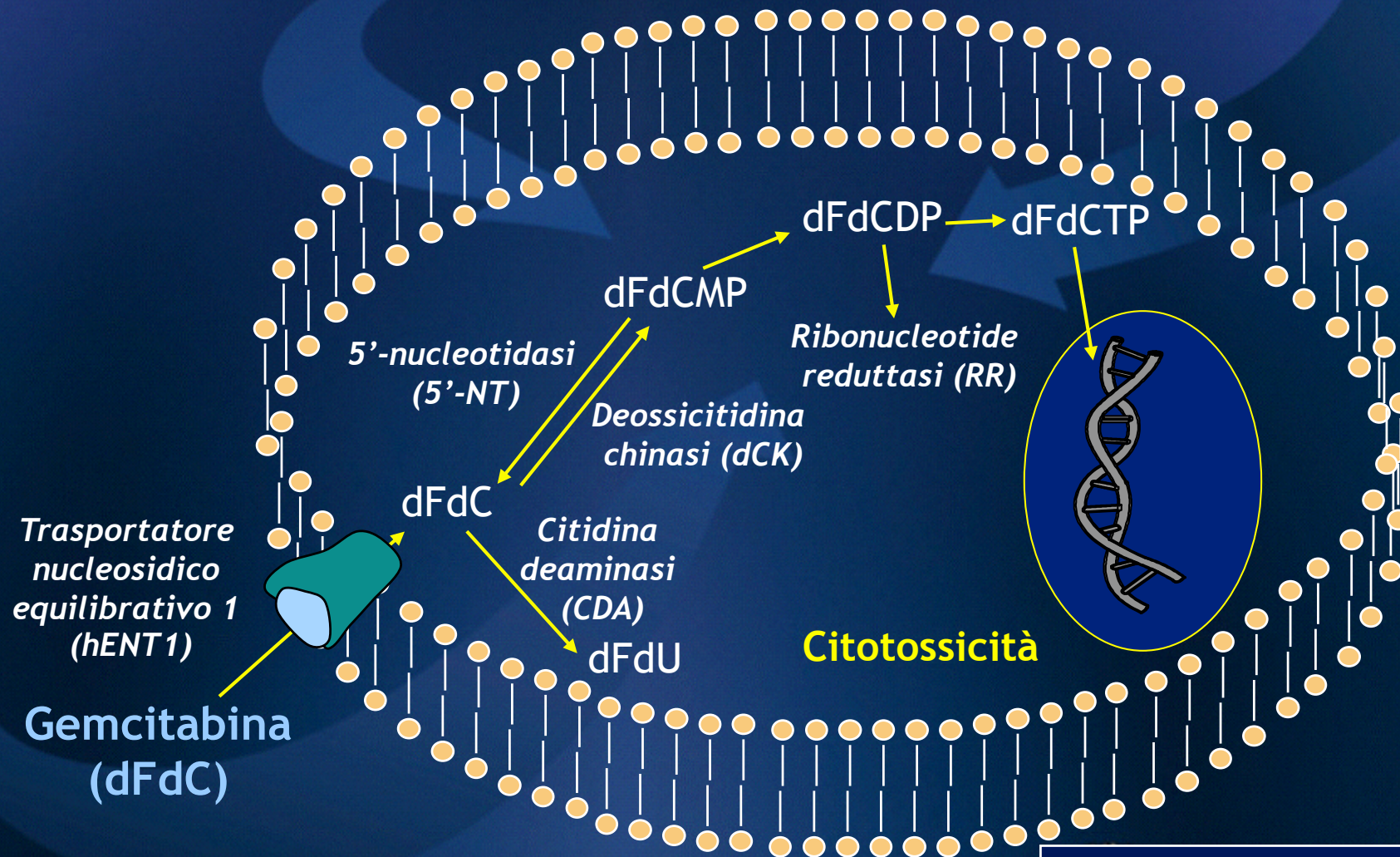
Le analisi farmacogenetiche potrebbero guidare terapie farmacologiche mirate sulla base delle caratteristiche genetiche delle patologie e dei pazienti

Napoli, 2 Giugno 2005



Scopo dello studio

Identificazione di determinanti genetici della sensibilità alla gemcitabina e caratterizzazione del loro profilo di espressione in tessuti tumorali pancreatici



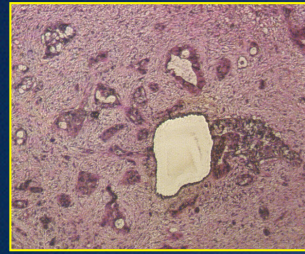
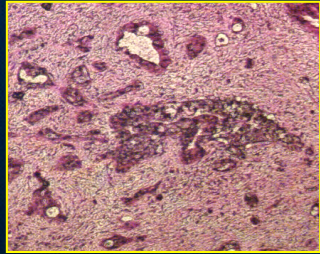
Napoli, 2 Giugno 2005

XXXII Congresso Nazionale della
Società Italiana di Farmacologia

Metodi

105 pazienti affetti da carcinoma pancreatico sottoposti ad intervento chirurgico di resezione o biopsia

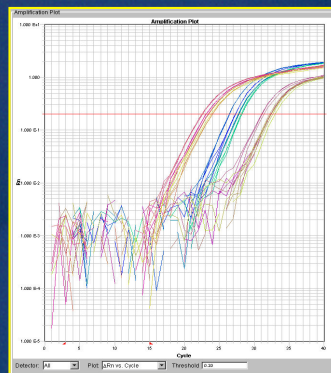
Microdissezione del tessuto tumorale



Estrazione dell'RNA

Analisi dell'espressione genica di hENT1, dCK, 5'-NT, CDA, RRM1 e RRM2 con QRT-PCR

Napoli, 2 Giugno 2005



Chemioterapia
adiuvante o palliativa
con gemcitabina 1000 mg/m²

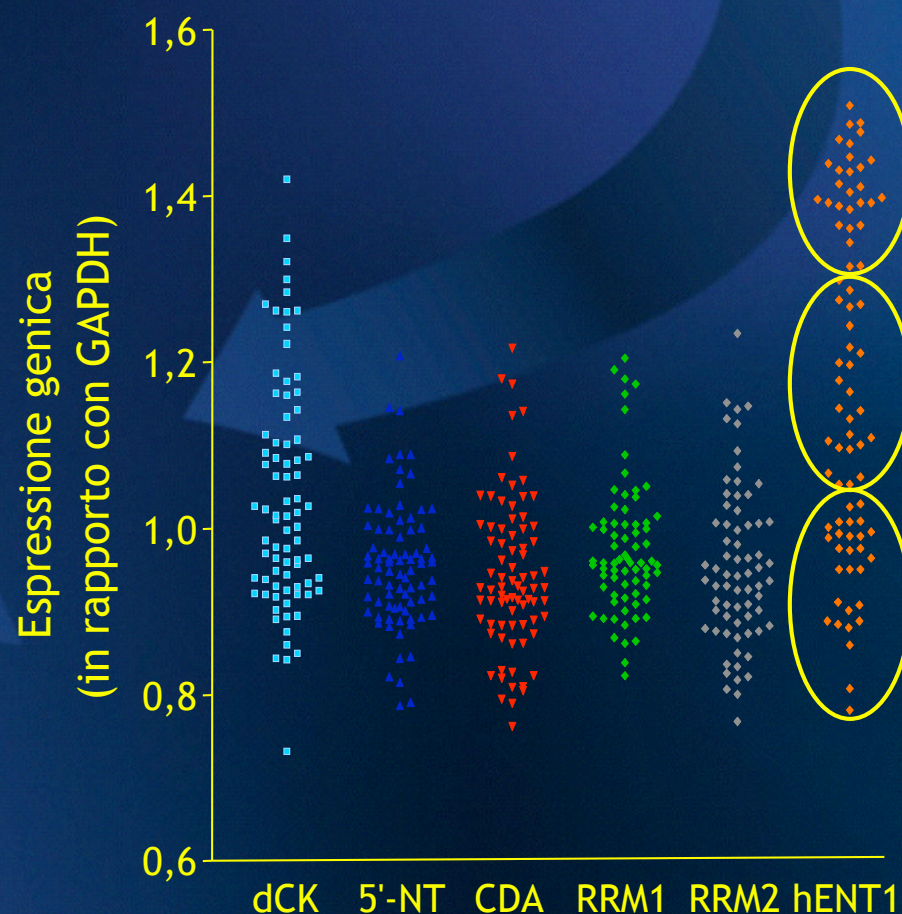


Valutazione della risposta clinica e
follow-up per l'analisi
della sopravvivenza (OS)

**Valutazione della
correlazione fra
determinanti genetici
e risultati clinici**

Caratteristiche cliniche e genetiche

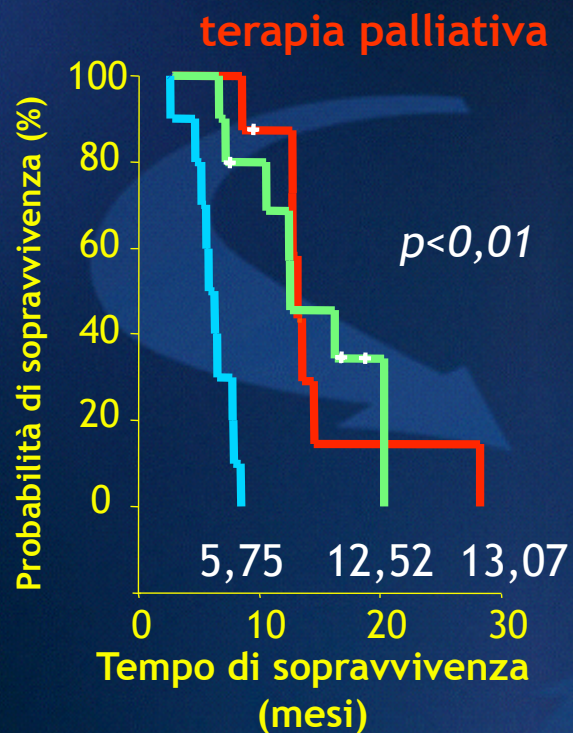
Pazienti	Numero	%
Totale	105	
<i>Età, anni</i>		
Media	65	
Intervallo	22-85	
<i>Sesso</i>		
Uomini	53	50,5
Donne	52	49,5
<i>Stadio del tumore</i>		
I	2	2,0
Ila	9	8,6
Ilb	40	38,1
III	15	14,3
IV	39	37,1
Trattamento chemioterapico		
Adiuvante	47	44,8
Palliativo	36	34,3
Nessun trattamento	22	20,9
Follow-Up		
	<i>Mesi</i>	<i>(CI⁹⁵)</i>
Sopravvivenza mediana	13,6	12,3-14,9
OS in terapia adiuvante	25,7	17,4-34,0
OS in terapia palliativa	10,5	4,3-16,8



Determinanti genetici

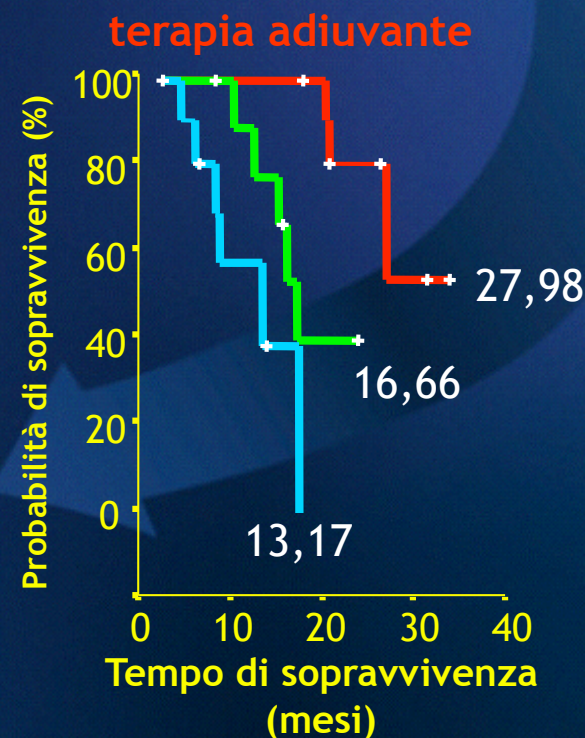
XXXII Congresso Nazionale della
Società Italiana di Farmacologia

Risultati: correlazione con l'espressione di hENT1



$p = 0,01$ {

- vs — $p = 0,0001$
- vs — $p = 0,97$
- vs — $p = 0,0001$



$p < 0,01$ {

- vs — $p = 0,0047$
- vs — $p = 0,87$
- vs — $p = 0,0001$

*Tempo di sopravvivenza nei pazienti
in terapia palliativa e adiuvante separati
per livelli di espressione genica di hENT1*

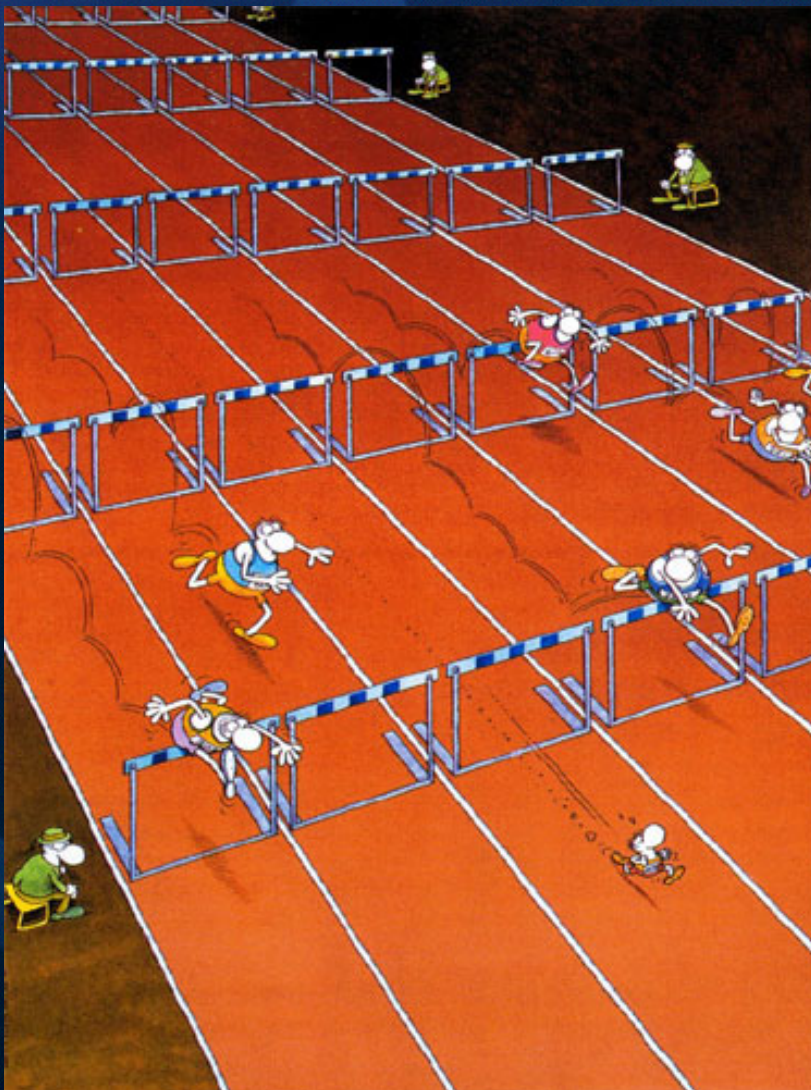
Napoli, 2 Giugno 2005

Espressione Genica

- $hENT1 \geq 1,38$
- $1,38 > hENT1 \geq 1,06$
- $hENT1 < 1,06$
- + censurati

Nuove strategie?

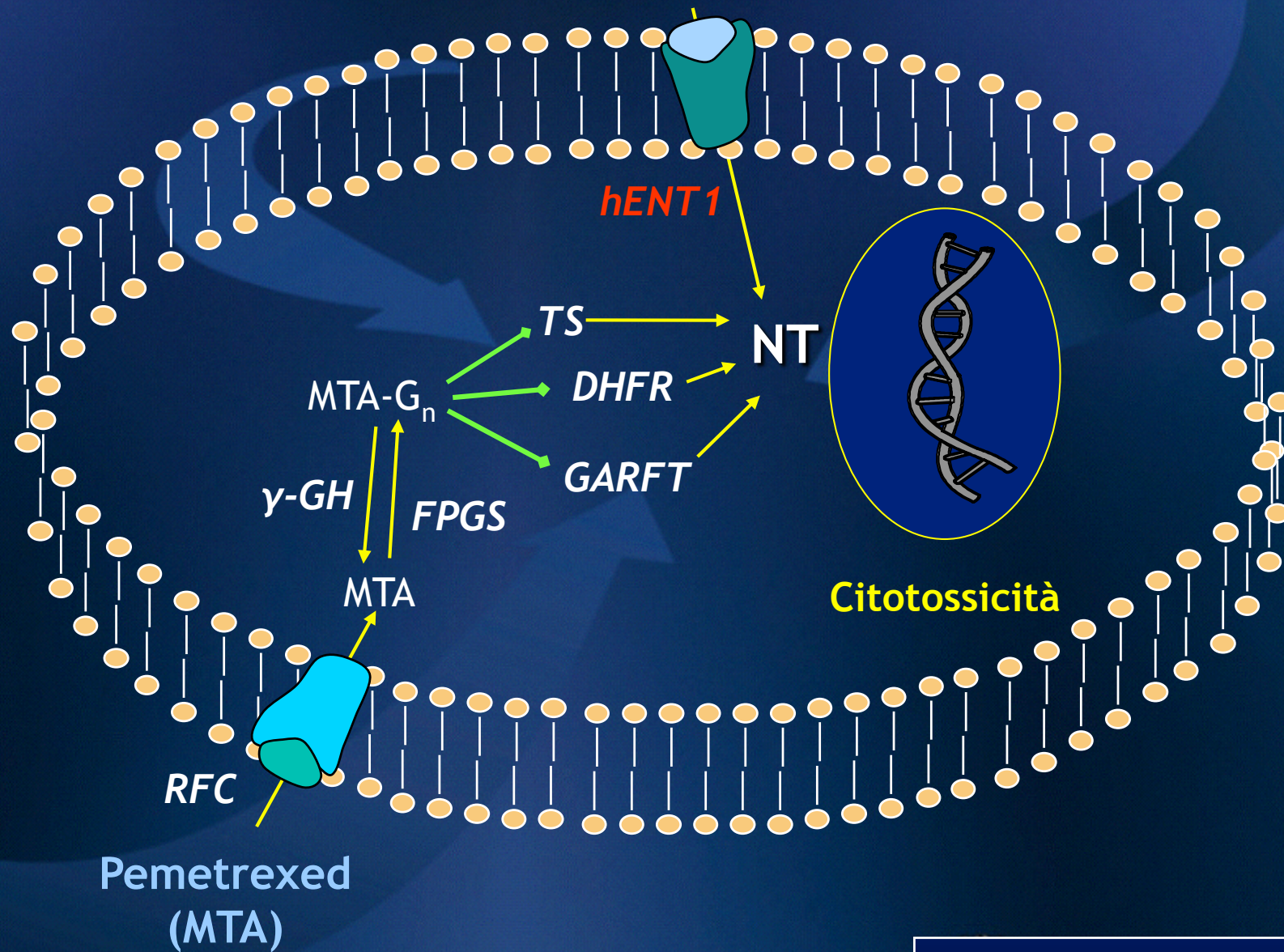
Farmaci che attraversano la membrana senza passare da hENT1



Associazione con farmaci che inducono l'espressione di hENT1



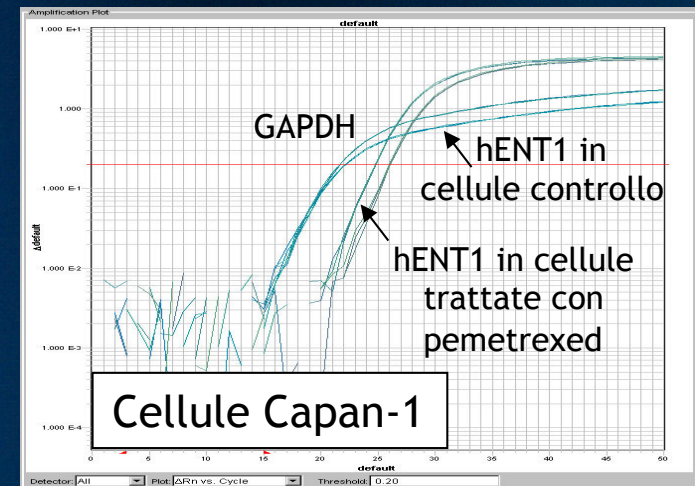
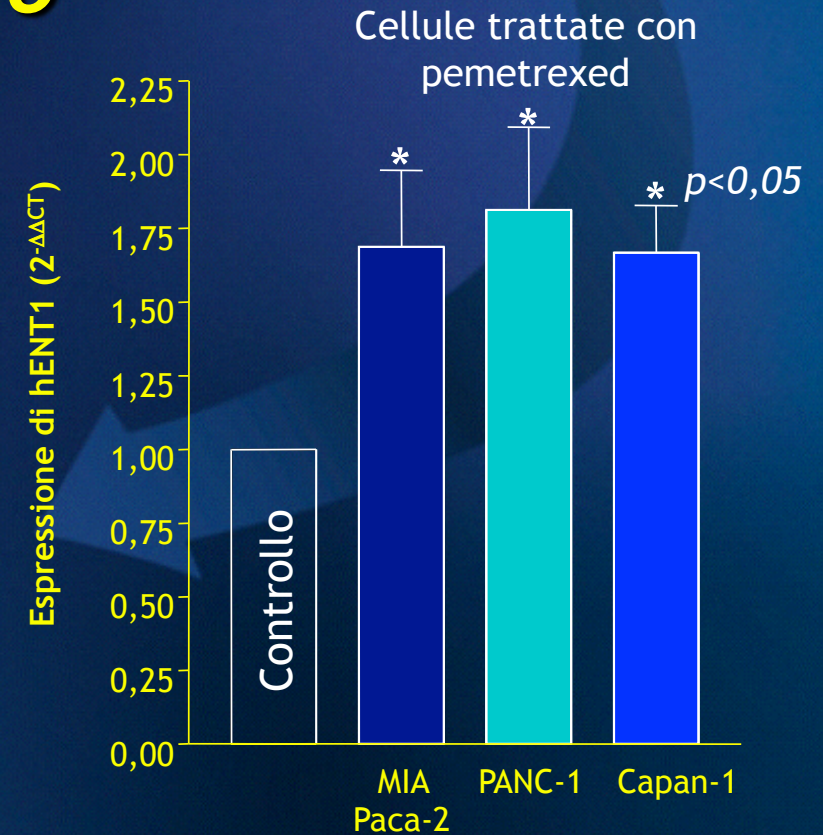
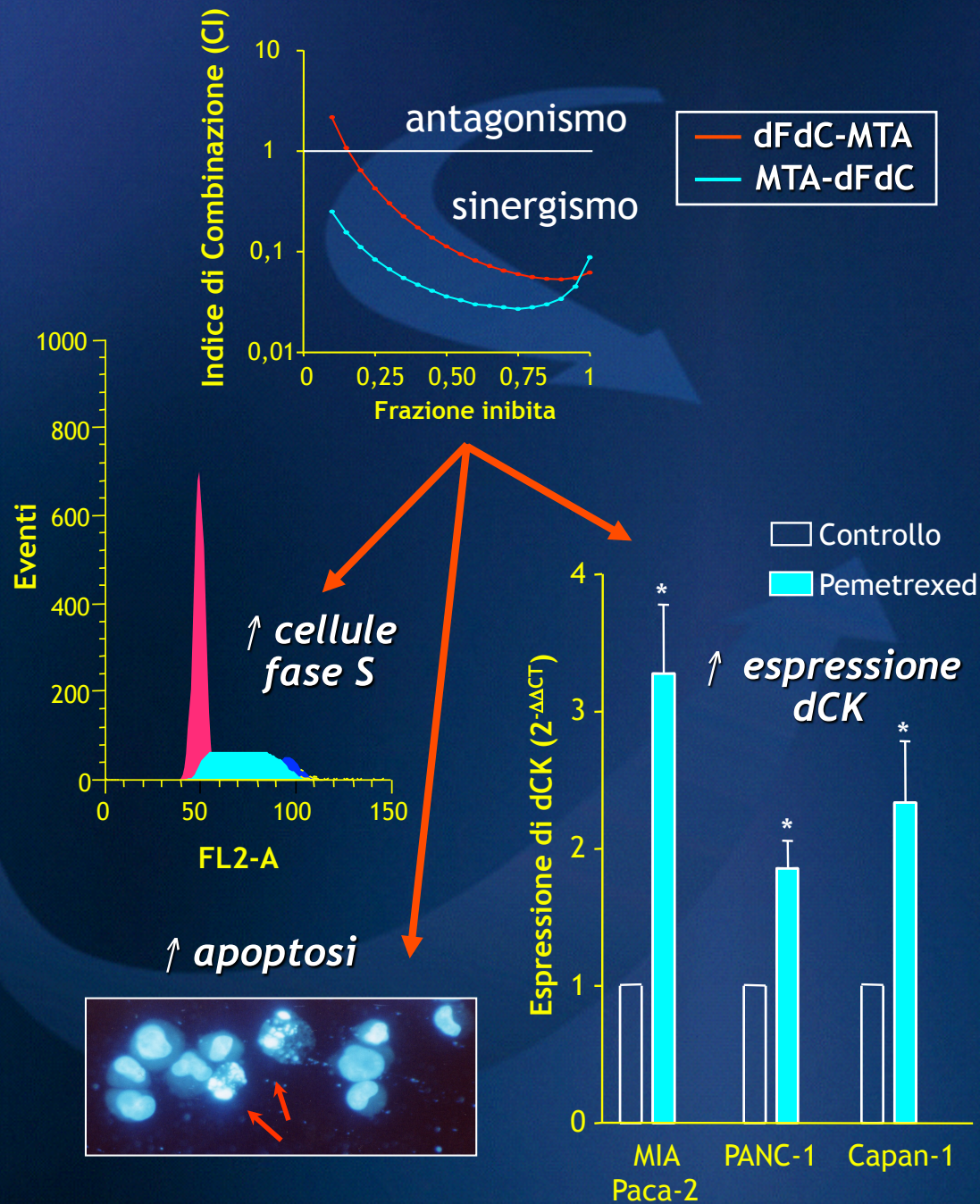
Il ruolo del pemetrexed



Napoli, 2 Giugno 2005

XXXII Congresso Nazionale della
Società Italiana di Farmacologia

Studi in vitro



Conclusioni

Questo studio dimostra la fattibilità di un'accurata analisi dell'espressione dei determinanti molecolari dell'azione della gemcitabina in tessuti tumorali pancreatici microdissecati

I risultati delle analisi genetiche hanno permesso la stratificazione dei pazienti sulla base dei livelli di espressione dei vari determinanti

E' stata evidenziata una correlazione statisticamente significativa fra determinanti genetici, in particolare hENT1, e parametri clinici quali la sopravvivenza e il tempo di progressione o recidiva dei pazienti

Studi in vitro hanno dimostrato che il pemetrexed induce l'espressione di hENT1 e potrebbe pertanto essere utilizzato, in associazione con la gemcitabina, per favorirne l'attività nei casi con bassi livelli di espressione a livello tumorale

Le analisi farmacogenetiche dei determinanti molecolari della gemcitabina potrebbero essere utilizzate per guidare terapie farmacologiche mirate sulla base delle caratteristiche genetiche dei tumori pancreatici