

Convegno ATL 2014:
Oncologia Pediatrica e... Altro!



**"Complesso Sclerosi Tuberosa:
novità terapeutiche"**

Gabriella Bartalini, Sara Bertrando



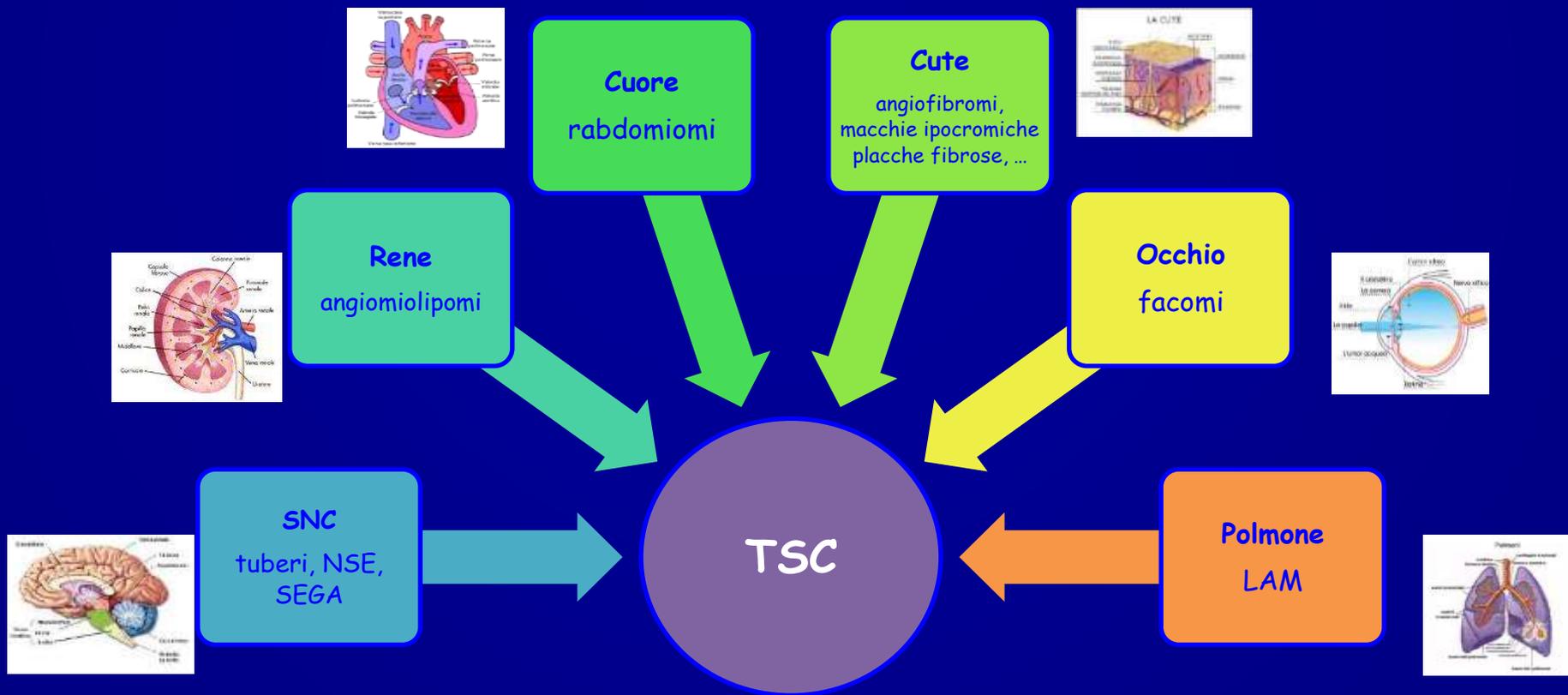
UOC Pediatria
Dipartimento Materno Infantile
Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

Complesso Sclerosi Tuberosa

Il Complesso Sclerosi Tuberosa (TSC) è una condizione genetica a trasmissione autosomica dominante ad alta penetranza (~95%) ed espressività variabile.

Incidenza: circa 1:6000 individui nella popolazione generale.

È caratterizzata da una iperplasia delle cellule ectodermiche e mesodermiche, con formazione di lesioni amartomatose benigne, altamente vascolarizzate, a livello di diversi organi e tessuti.



Criteria diagnostici

Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference

Hope Northrup MD^{a,*}, Darcy A. Krueger MD PhD^b, on behalf of the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group

A. Genetic diagnostic criteria

The identification of either a TSC1 or TSC2 pathogenic mutation in DNA from normal tissue is sufficient to make a definite diagnosis of tuberous sclerosis complex (TSC). A pathogenic mutation is defined as a mutation that clearly inactivates the function of the TSC1 or TSC2 proteins (e.g., out-of-frame indel or nonsense mutation), prevents protein synthesis (e.g., large genomic deletion), or is a missense mutation whose effect on protein function has been established by functional assessment (www.lovd.nl/TSC1, www.lovd.nl/TSC2, and Hoogeveen-Westerveld et al., 2012 and 2013). Other TSC1 or TSC2 variants whose effect on function is less certain do not meet these criteria, and are not sufficient to make a definite diagnosis of TSC.

Note that 10% to 25% of TSC patients have no mutation identified by conventional genetic testing, and a normal result does not exclude TSC, or have any effect on the use of clinical diagnostic criteria to diagnose TSC.

B. Clinical diagnostic criteria

Major features

1. Hypomelanotic macules (≥ 3 , at least 5-mm diameter)
2. Angiofibromas (≥ 3) or fibrous cephalic plaque
3. Ungual fibromas (≥ 2)
4. Shagreen patch
5. Multiple retinal hamartomas
6. Cortical dysplasias
7. Subependymal nodules
8. Subependymal giant cell astrocytoma
9. Cardiac rhabdomyoma
10. Lymphangiomyomatosis (LAM)
11. Angiomyolipomas (≥ 2)

Minor features

1. "Confetti" skin lesions
2. Dental enamel pits (>3)
3. Intraoral fibromas (≥ 2)
4. Retinal achromic patch
5. Multiple renal cysts
6. Nonrenal hamartomas

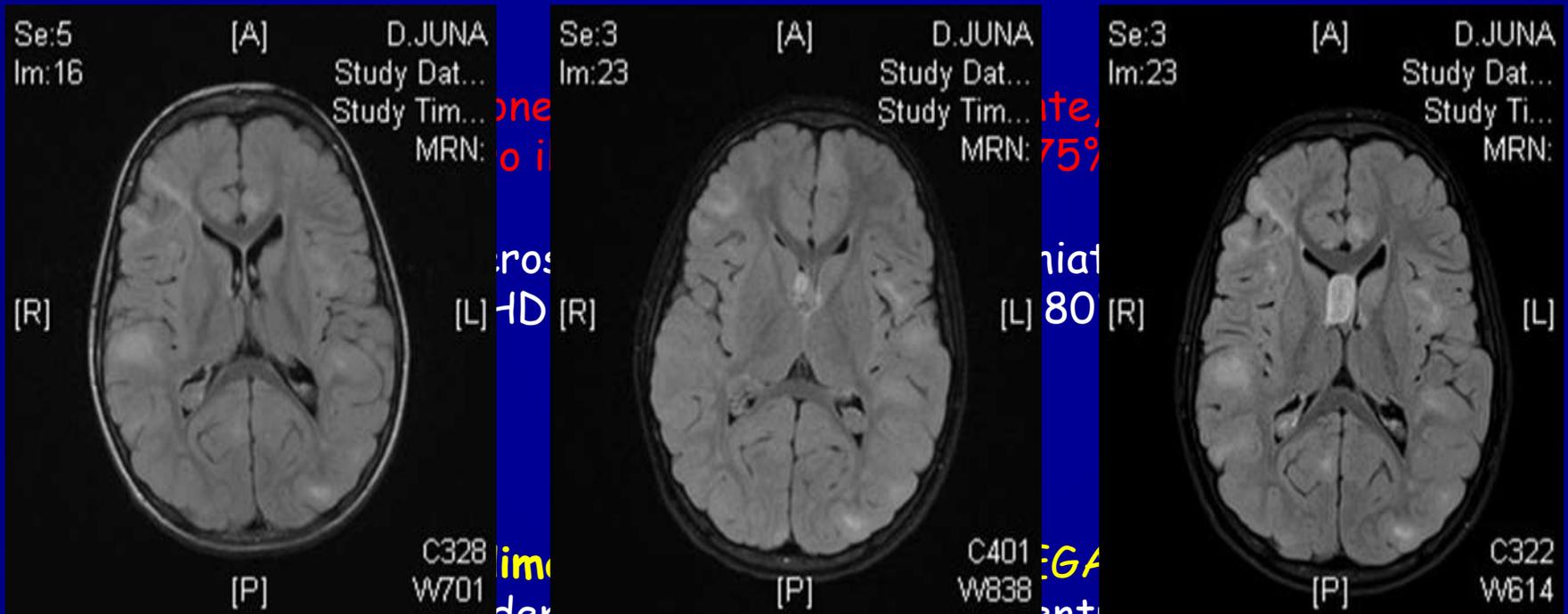
Diagnosi certa: 2 criteri maggiori o 1 maggiore con ≥ 2 criteri minori

Diagnosi probabile: almeno 1 criterio maggiore o ≥ 2 criteri minori

Manifestazioni cliniche

Spettro clinico molto variabile, con soggetti che presentano segni clinici lievi o quasi del tutto asintomatici e soggetti con quadri clinici severi.

❖ Manifestazioni Neurologiche



localizzati in corrispondenza dei forami di Monro entro 20 anni di età nel 20% dei soggetti. Può manifestarsi con idrocefalo acuto e segni di ipertensione endocranica. L'intervento chirurgico presenta un elevato rischio di morbidità post-operatoria. Difficile l'asportazione radicale.

❖ Manifestazioni renali

Angiomiolipomi (AMLs) 69-80%

Cisti 20%

Rene policistico 5%

Neoplasie 2-3%

AMLs : seconda causa di mortalità/morbilità nei pazienti con TSC, prima causa di morte dopo i 30 anni di vita.

Si presentano come lesioni multiple e bilaterali.

Tumori benigni molto vascolarizzati e ricchi di tessuto adiposo.



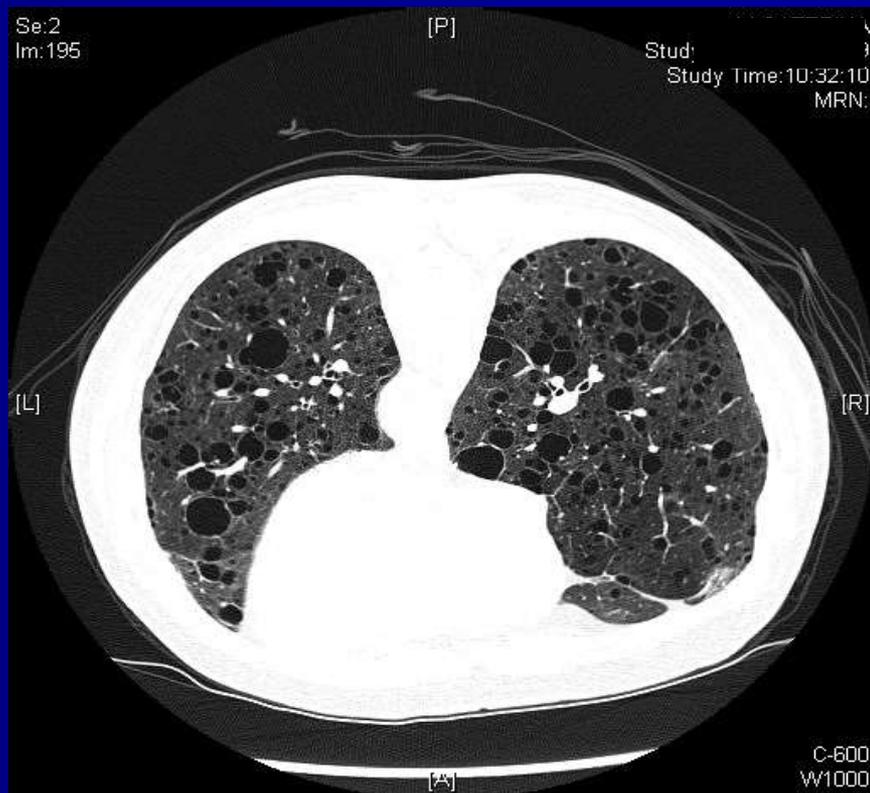
Spesso asintomatici, possono complicarsi con lo sviluppo di aneurismi e/o emorragia acuta, soprattutto se di dimensioni > 4 cm, con necessità di intervento di embolizzazione arteriosa selettiva.

La crescita progressiva può causare insufficienza renale cronica con necessità di dialisi o eventuale trapianto renale.

❖ Manifestazioni polmonari

Linfagiomiomatosi (LAM)

Patologia ancora in parte sconosciuta, caratterizzata dalla degenerazione cistica del parenchima polmonare per anomala proliferazione delle cellule muscolari lisce con coinvolgimento di strutture linfatiche e vascolari.



Terza causa di morte nei pazienti con TSC, colpisce quasi esclusivamente le donne in pre-menopausa.

Sebbene il 40% delle donne presentino segni radiologici di LAM, solo il 5% è sintomatico.

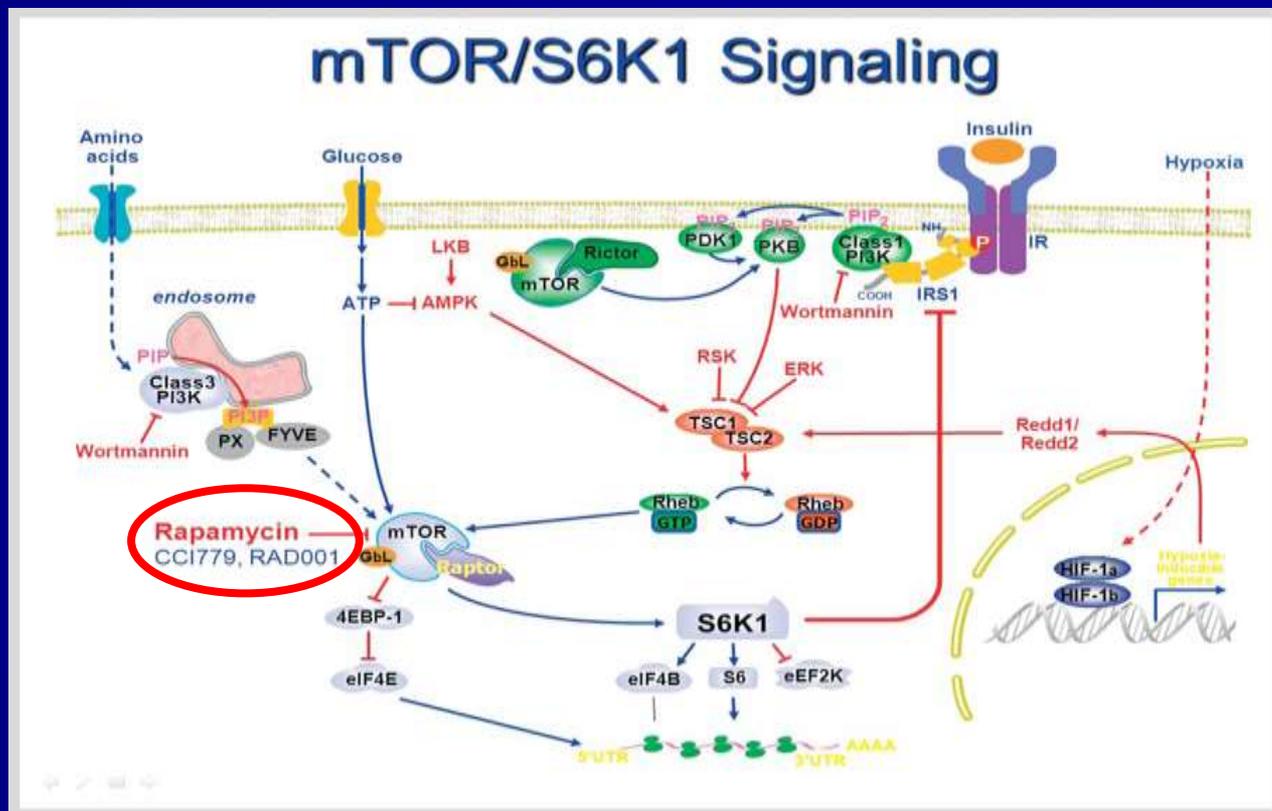
Decorso ad evoluzione progressiva con necessità di trapianto polmonare.

❖ Manifestazioni Cutanee



Fisiopatologia

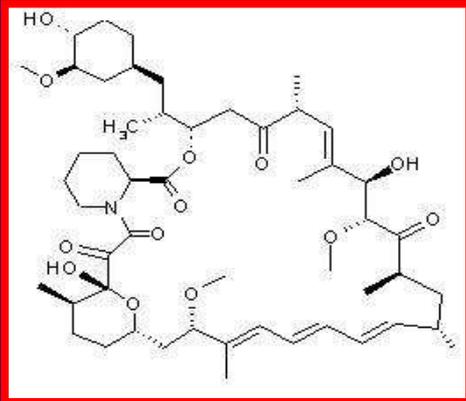
Mutazioni genetiche inattivanti i geni oncosoppressori TSC1 (crom. 9) che codifica per l'amartina o TSC2 (crom. 16) che codifica per la tuberina.



Il complesso amartina-tuberina modula i segnali extracellulari derivanti da fattori di crescita, ormoni, citochine, stress cellulare, ... mediante l'inibizione di mTOR

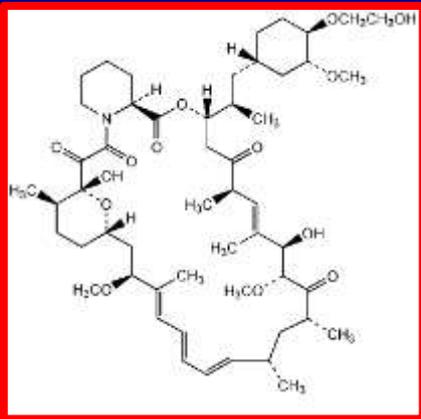
Sirolimus (Rapamicina), Everolimus (RAD001) e Temsirolimus (CCI799) rappresentano potenziali strategie terapeutiche

RAPAMICINA



- ✓ Scoperta nel 1965 e conosciuta inizialmente per il suo effetto antimicotico
- ✓ 20 anni dopo la sua scoperta fu utilizzata per il suo effetto immunosoppressore
- ✓ Approvata attualmente per l'utilizzo nella **prevenzione del rigetto nei trapianti d'organo** (in associazione a ciclosporina e steroidi)

EVEROLIMUS (RAD001)



- Analogo strutturale della Rapamicina con cui condivide il meccanismo di azione. Ha diversa farmacocinetica e migliore distribuzione tissutale.
- Approvato nel 2009 negli USA e in Europa per il trattamento del carcinoma renale a cellule chiare (ccRCC) in fase avanzata.
- Dal 2010 approvato negli USA per il trattamento dei SEGA e successivamente degli AMLs in pazienti con TSC. Recentemente approvato in Europa con le stesse indicazioni.
- Farmaco ad oggi ben tollerato, segnalati effetti collaterali lievi (grado 1-2) controllabili con terapia sintomatica, interruzione temporanea o riduzione della dose.

Clinical Cancer Research

ACR

Sirolimus Therapy for Angiomyolipoma in Tuberous Sclerosis and Sporadic Lymphangioliomyomatosis: A Phase 2 trial

Mark Davies, Petrus J de Vries, Simon R Johnson, et al.

Published OnlineFirst April 27, 2011.

Rapamycin Causes Regression of Astrocytomas in Tuberous Sclerosis Complex

David Neal Franz, MD,^{1,2} Jennifer Leonard, MSN, FNP,^{1,2} Cynthia Tudor, MSN, PNP,^{1,2} Gail Chuck, BS,^{1,2} Marguerite Care, MD,^{1,3} Gopalan Sethuraman, PhD,⁴ Argirios Dinopoulos, MD,^{1,2} George Thomas, PhD,⁵ and Kerry R. Crone, MD^{1,6}

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Sirolimus for Angiomyolipoma in Tuberous Sclerosis Complex or Lymphangioliomyomatosis

John J. Bissler, M.D., Francis X. McCormack, M.D., Lisa R. Young, M.D., Jean M. Elwing, M.D., Gail Chuck, L.M.T., Jennifer M. Leonard, R.N., Vincent J. Schmithorst, Ph.D., Tal Laor, M.D., Alan S. Brody, M.D., Judy Bean, Ph.D., Shelia Salisbury, M.S., and David N. Franz, M.D.

STUDIO EXIST-1

Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex



(EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled

pha

David N
J Robert
David L

	Everolimus group (n=78)		Placebo group (n=39)	
	All grades	Grade 3 or 4	All grades	Grade 3 or 4
Any adverse event	75 (96%)	26 (33%)*	35 (90%)	9 (23%)†
Mouth ulceration	25 (32%)	1 (1%)‡	2 (5%)	0
Stomatitis	24 (31%)	6 (8%)‡	8 (21%)	1 (3%)‡
Convulsion	18 (23%)	4 (5%)‡	10 (26%)	2 (5%)‡
Pyrexia	17 (22%)	5 (6%)‡	6 (15%)	0
Nasopharyngitis	14 (18%)	0	9 (23%)	0
Vomiting	13 (17%)	1 (1%)‡	5 (13%)	0
Upper respiratory tract infection	12 (15%)	1 (1%)‡	7 (18%)	0
Fatigue	11 (14%)	0	1 (3%)	0
Cough	10 (13%)	0	4 (10%)	0
Diarrhoea	10 (13%)	0	2 (5%)	0
Rash	9 (12%)	0	2 (5%)	0
Bronchitis	8 (10%)	3 (4%)‡	4 (10%)	1 (3%)‡
Otitis media	8 (10%)	1 (1%)‡	2 (5%)	1 (3%)‡
Pharyngitis	8 (10%)	0	1 (3%)	0

Data are number (%). *All grade 3 except one grade 4 gastroenteritis. †All grade 3 except one grade 4 hyperuricaemia. ‡All grade 3.

Table 2: Adverse events of any cause in more than 10% of patients in the everolimus group

12, 2013

117 pz ra
Durata m
settimane
Dose me

Dall'analisi
placebo h
rispetto c

Se

imus; 36.1

o del gruppo
e del SEGA

e una

Non è stato possibile definire l'efficacia sull'epilessia e sulle prestazioni neuropsicologiche

AMENORREA SECONDARIA segnalata come evento avverso aggiuntivo

STUDIO EXIST-2

TRIAL CLINICO MULTICENTRICO INTERNAZIONALE DI FASE III

Studio randomizzato in doppio cieco controllato verso placebo sull'uso di RAD001 nel trattamento degli AML renali nella TSC o LAM sporadica in pazienti di età ≥ 18 anni

118 pazienti randomizzati: RAD001 79 casi; placebo 39

Obiettivo principale

- valutare il tasso di risposta a RAD001 vs placebo definita come riduzione $\geq 50\%$ del volume degli AMLs

Obiettivi secondari

- caratterizzare la farmacocinetica ed il profilo di sicurezza di RAD001
- valutare le variazioni a carico di altre manifestazioni del TSC (SEGA, SEN, tubercoli, deficit cognitivi, epilessia, parametri di funzionalità respiratoria, lesioni cutanee)
- valutare le variazioni del livello plasmatico di molecole proangiogeniche (VEGF, FGF, PLGF, VEGFR1 e 2)

STUDIO EXIST-2

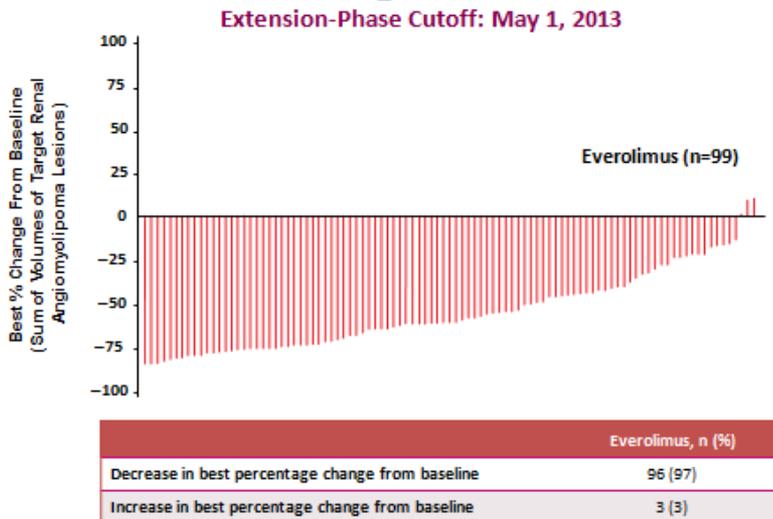
Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial



John J Bissler, J Christopher Kingswood, Elzbieta Radzikowska, Bernard A Zonnenberg, Michael Frost, Elena Belousova, Matthias Sauter, Norio Nonomura, Susanne Brakemeier, Petrus J deVries, Vicky H Whittemore, David Chen, Tarek Sahmoud, Gaurav Shah, Jeremie Lincy, David Lebwohl, Klemens Budde

www.thelancet.com Vol 381 March 9, 2013

La risposta degli AML s è stata del 42% per everolimus e dello 0% per il placebo.



“Everolimus ha determinato una riduzione significativa del volume degli AMLs con un accettabile profilo di sicurezza. Il deterioramento della funzione polmonare è risultato più lento nei pz che assumono Everolimus”.

	Everolimus (n=79)			Placebo (n=39)		
	All grades	Grade 3	Grade 4*	All grades	Grade 3	Grade 4*
Stomatitis	38 (48)	1 (1)	0	3 (8)	0	0
Nasopharyngitis	19 (24)	0	0	12 (31)	0	0
Acne-like skin lesions	17 (22)	0	0	2 (5)	0	0
Headache	17 (22)	0	0	7 (18)	1 (3)	0
Cough	16 (20)	0	0	5 (13)	0	0
Hypercholesterolaemia	16 (20)	0	0	1 (3)	0	0
Aphthous stomatitis	15 (19)	2 (3)	0	4 (10)	0	0
Fatigue	14 (18)	1 (1)	0	7 (18)	0	0
Mouth ulceration	13 (16)	2 (3)	0	2 (5)	0	0
Nausea	13 (16)	0	0	5 (13)	0	0
Urinary tract infection	12 (15)	0	0	6 (15)	0	0
Vomiting	12 (15)	0	0	2 (5)	0	0
Anaemia	10 (13)	0	0	1 (3)	0	0
Arthralgia	10 (13)	0	0	2 (5)	0	0
Diarrhoea	10 (13)	0	0	2 (5)	0	0
Abdominal pain	9 (11)	0	0	3 (8)	1 (3)	0
Blood lactate dehydrogenase increased	9 (11)	0	0	2 (5)	0	0
Hypophosphataemia	9 (11)	0	0	0	0	0
Eczema	8 (10)	0	0	3 (8)	0	0
Leucopenia	8 (10)	0	0	3 (8)	0	0
Oropharyngeal pain	8 (10)	0	0	4 (10)	0	0
Upper respiratory tract infection	8 (10)	0	0	2 (5)	0	0

Data are n (%). A patient with multiple occurrences of an adverse event is counted only once in that adverse event category. *Four grade 4 adverse events were reported in the everolimus group: two were laboratory abnormalities reported by the central laboratory (blood uric acid increased and neutropenia), one was a convulsion, and one was a hypertensive crisis. One grade 4 adverse event occurred in the placebo group (volvulus).

Confermato il noto profilo di sicurezza di everolimus. La maggior parte degli eventi avversi è stata di grado 1 o 2. Tra gli eventi avversi più comuni: ulcerazioni del cavo orale, stomatite, infezioni (soprattutto del tratto respiratorio superiore) e diarrea.

Segnalati come eventi avversi aggiuntivi amenorrea secondaria e cisti ovariche

STUDIO EFFECTS

Everolimus For Fast Expanded access in TSC SEGA

An open-label, multi-center, expanded access study of RAD001 in patients with subependymal giant cell astrocytomas (SEGA) associated with Tuberous sclerosis complex (TSC)

Arruolati 250 pazienti > 3 anni

Obiettivo principale

- valutare il profilo di sicurezza di RAD001 in pazienti con TSC e SEGA

Obiettivo secondario

- valutare il tasso di risposta globale dei SEGA a RAD001

Studio conclusosi nel dicembre 2013.

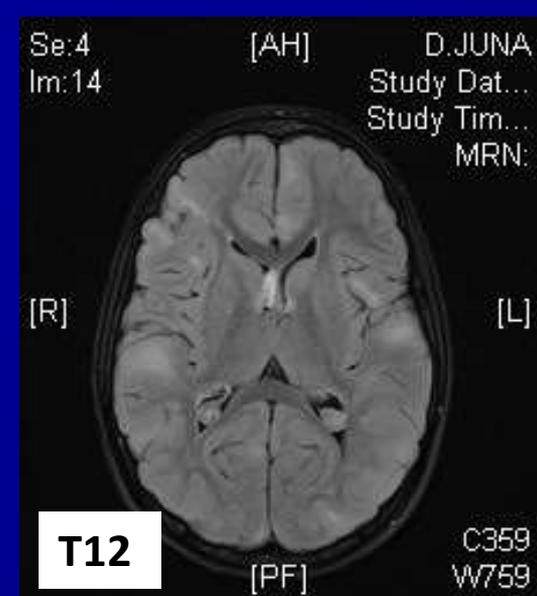
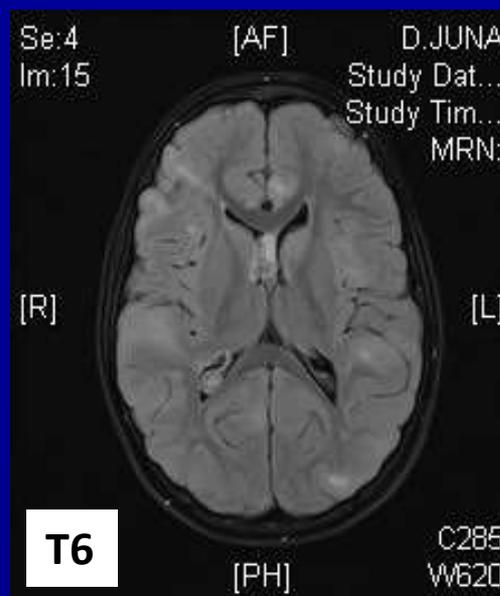
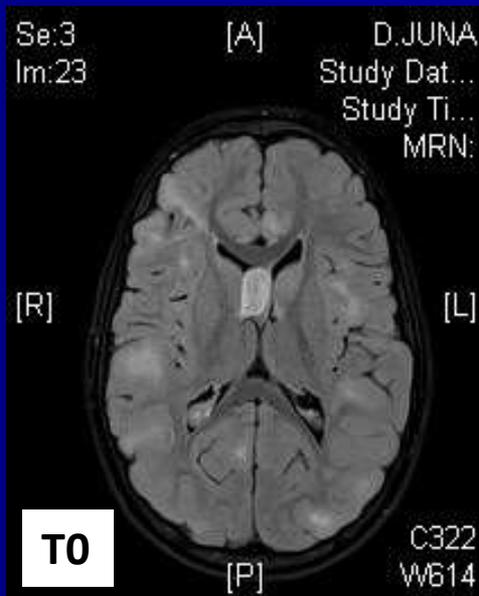
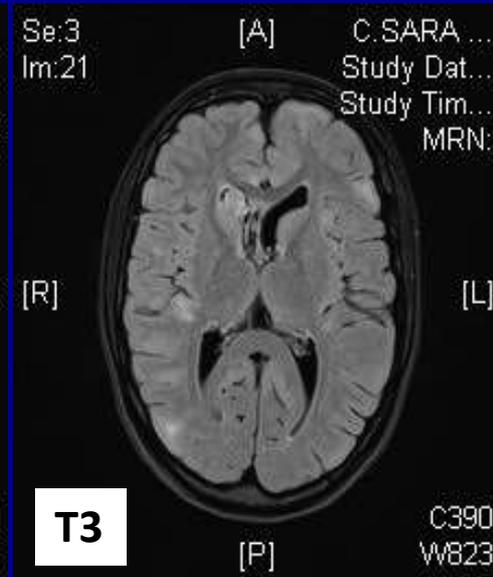
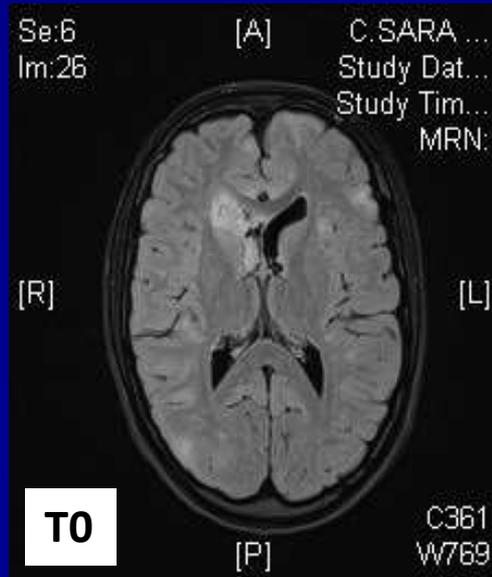
Confermati i risultati positivi già evidenziati da EXIST 1. I pz arruolati proseguono la terapia con Everolimus per "uso terapeutico". In USA e in altri paesi Europei RAD001 già disponibile in commercio per il trattamento di SEGA associato a TSC.

Studio EFFECTS: la nostra casistica

Sex	Età Inizio Terapia	SEGA	EPILESSIA allo SCREENING	FARMACI ANTI EPILETTICI	F-UP	DOSE iniziale RAD001 (mg/die)	DOSE attuale RAD001 (mg/die)	OUTCOME SEGA	OUTCOME EPILESSIA	FARMACI ANTI EPILETTICI
1 M	11 + 6/12	bilaterale	libero da crisi	1	36	5	10	regressione	libero da crisi	sospensione
2 F	7 + 8/12	dx	libero da crisi	2	34	2,5	10	regressione	libero da crisi	1 sospeso
3 M	12 + 9/12	sn	no epilessia	0	29	5	7,5	regressione	no epilessia	0
4 F	19	recidiva	crisi parziali	2	29	5	7,5	regressione dopo 3 mesi poi stabilizzazione	riduzione intensità e frequenza crisi	2
5 F	8 + 9/12	recidiva	epilessia farmacoresistente	2	28	2,5	7,5	regressione	libero da crisi dopo 2 mesi	1 in sospensione
6 F	8 + 2/12	sn	no epilessia	0	27	5	5	regressione dopo 3 mesi poi stabilizzazione	no epilessia	0

Gli eventi avversi osservati hanno confermato il noto profilo di sicurezza di everolimus.

Tra gli eventi avversi più comuni: stomatite, diarrea, rinofaringite, eruzioni cutanee, tosse e ipercolesterolemia (grado 1-2).





prima



prima



dopo



prima



dopo

Caso clinico



A.C. è stata valutata la prima volta a 6 anni per riduzione dell'acuità visiva. Esame obiettivo: angiofibromi facciali, macchie ipocromiche e placche fibrose in regione frontale.

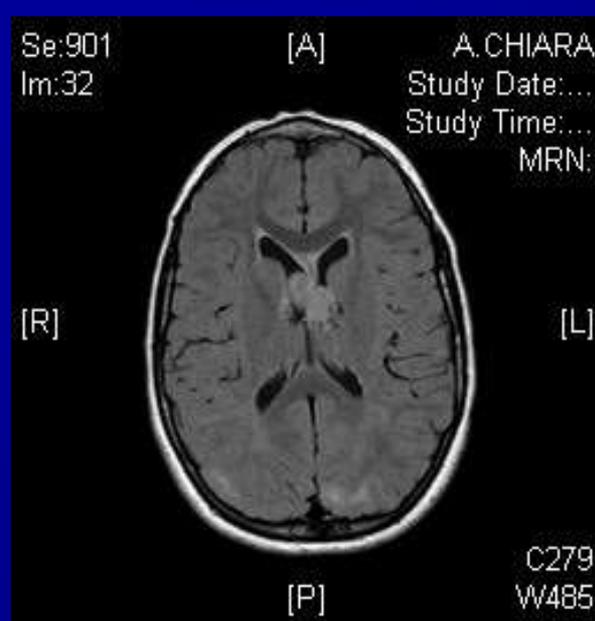
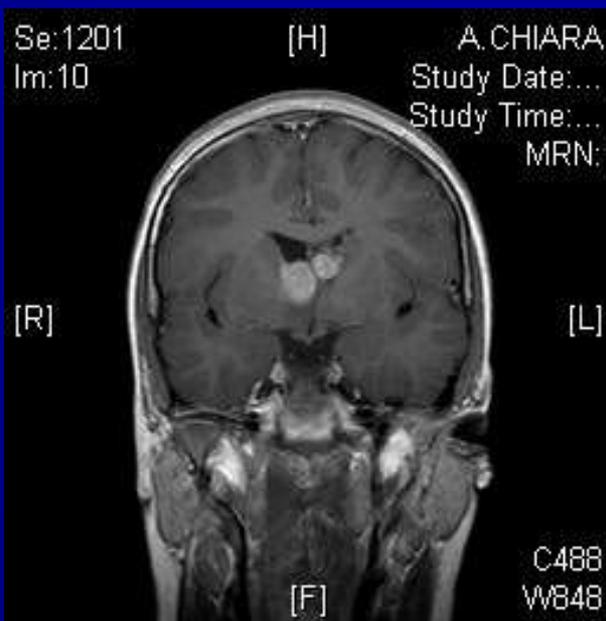
Sviluppo cognitivo normale, non storia di epilessia.

Imaging ecografico : rabdiomiomi cardiaci e multipli angiomiolipomi renali.

RM encefalo: multipli tuber corticali, noduli subependimali e 2 SEGA bilaterali.

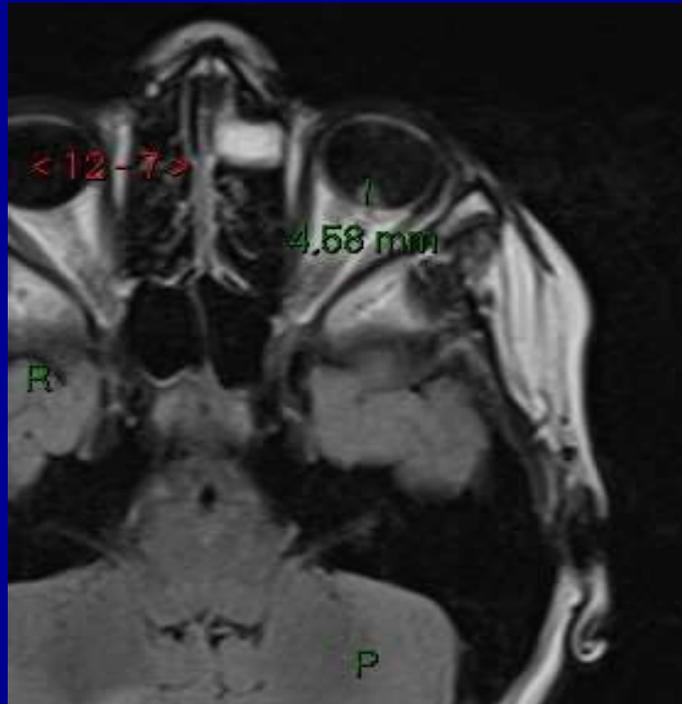
L'analisi molecolare ha dimostrato una mutazione sporadica di TSC2.

Dopo 6 mesi C. è stata sottoposta ad intervento neurochirurgico di asportazione del SEGA di destra.



...ma non è tutto

L'esame del fondo dell'occhio dimostrava la presenza di astrocitoma retinico aggressivo sn. Il tumore presentava una componente calcifica ed essudativa e una progressiva crescita intravitreale.
L'acuità visiva si riduceva progressivamente.

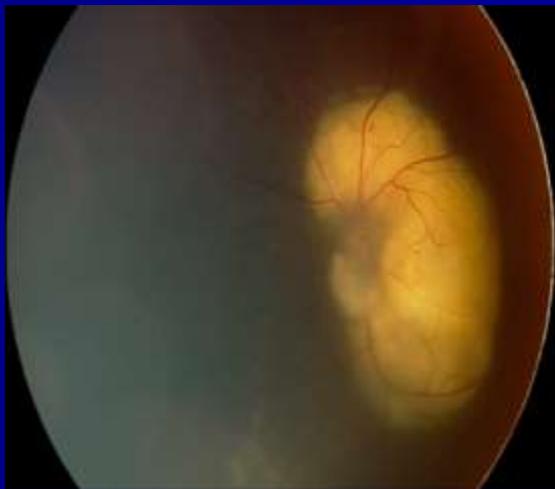


L'astrocitoma retinico aggressivo è una rara manifestazione della TSC. Rispetto alle forme più comuni di astrocitomi benigni della retina, questi tumori si caratterizzano per crescita progressiva e temibili complicanze quali distacco di retina, emorragia del vitreo e glaucoma neovascolare che spesso conducono all'enucleazione.

All'età di 8 anni C. è stata reclutata nello studio EFFECTS al fine di trattare il SEGA di sinistra e allo stesso tempo valutare gli effetti di everolimus sull'astrocitoma retinico.

Dose iniziale: 5 mg / die.

I risultati degli esami oftalmologici, eseguiti 2 mesi dopo l'inizio del trattamento, hanno mostrato una significativa riduzione delle dimensioni della massa e della sua vascolarizzazione.



a



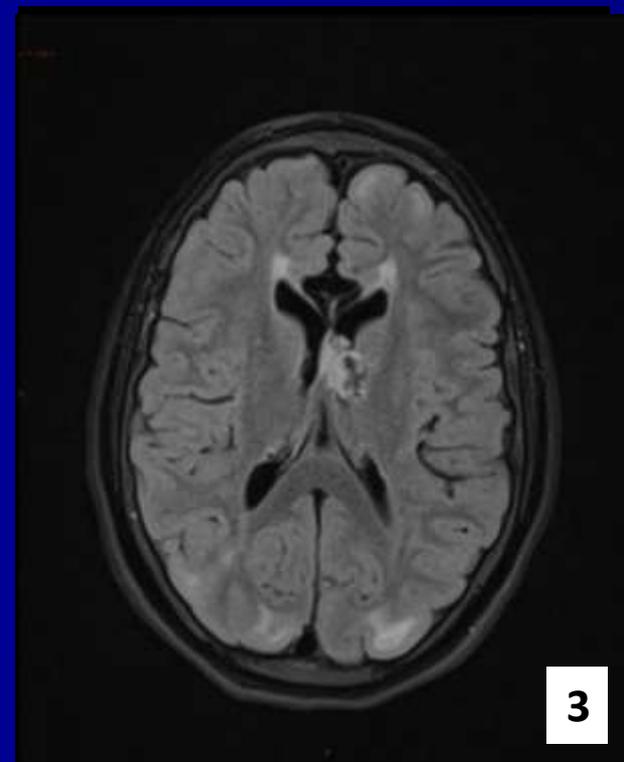
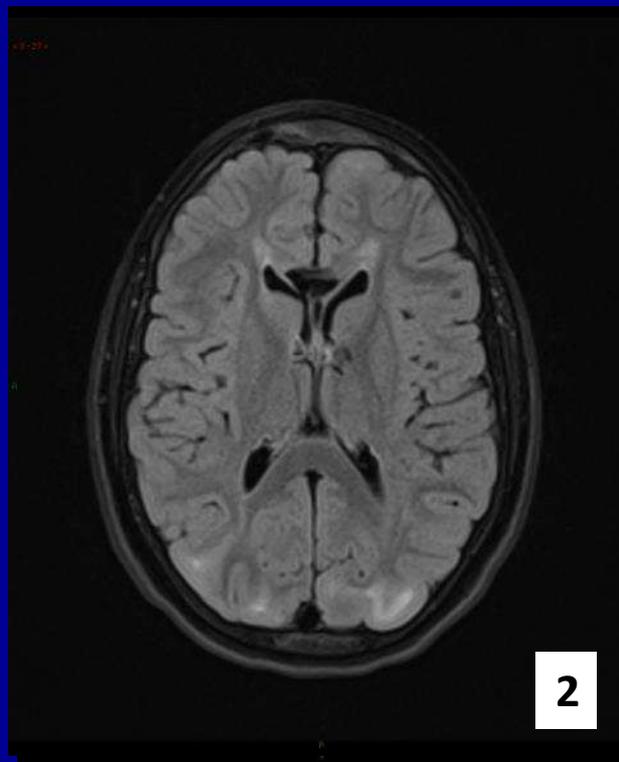
b

Anche la RM ha dimostrato una notevole riduzione del volume del SEGA e dell'astrocitoma retinico.

Diminuiti inoltre gli angiofibromi facciali.

In seguito ad un episodio infettivo acuto complicato C. ha sospeso la terapia con Everolimus per circa 2 mesi.

I controlli RM effettuati prima della reintroduzione del farmaco hanno mostrato un notevole incremento volumetrico del SEGA sn e dell'astrocitoma retinico sn.



1. Tempo 0
2. Controllo a 1 anno dall'inizio della terapia
3. Controllo dopo 2 mesi di interruzione di Everolimus



Everolimus per uso terapeutico

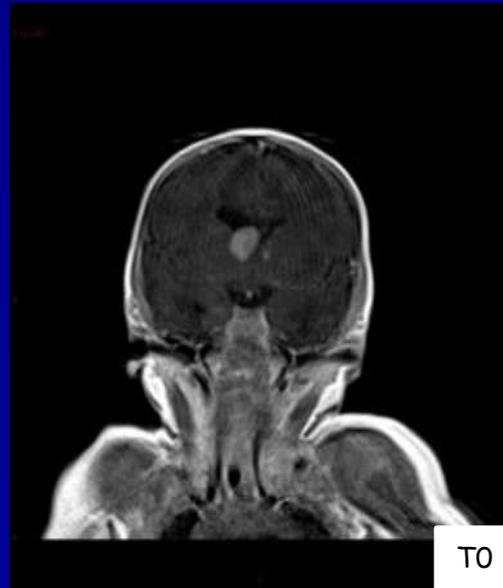
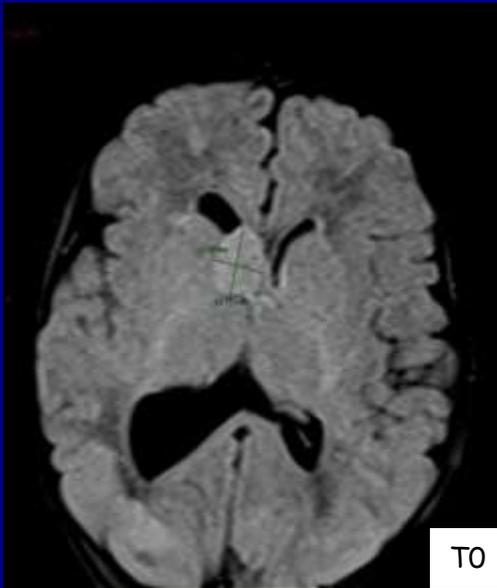
M.N. è nata a 34⁺² settimana di EG da parto cesareo in gravidanza gemellare insorta tramite FIVET.

Ecografia fetale: presenza di **rabdomiomi cardiaci**.
RM fetale (31 sett. EG): conferma dei reperti cardiaci, presenza di **lesione cerebrale subependimale** a livello del ventricolo destro e dilatazione del corno occipitale omolaterale.
Reperti compatibili con diagnosi di **TSC**.



A 4 mesi di vita è stata intrapresa terapia con Everolimus per uso terapeutico.
Dose iniziale: 4 mg/m²/day, poi ridotta a 2 mg/m²/day per mantenere una concentrazione plasmatica compresa tra 5 -15 ng/mL



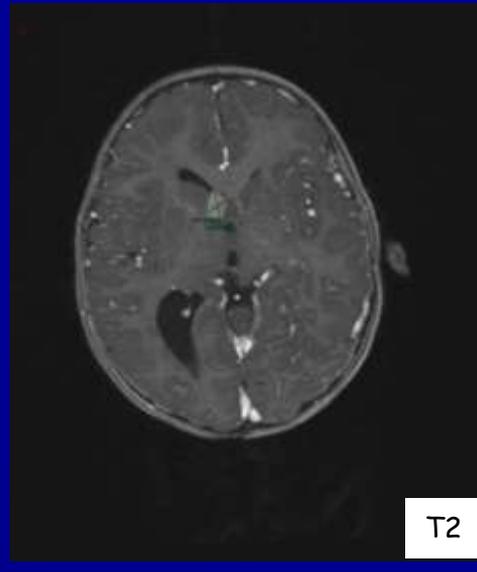
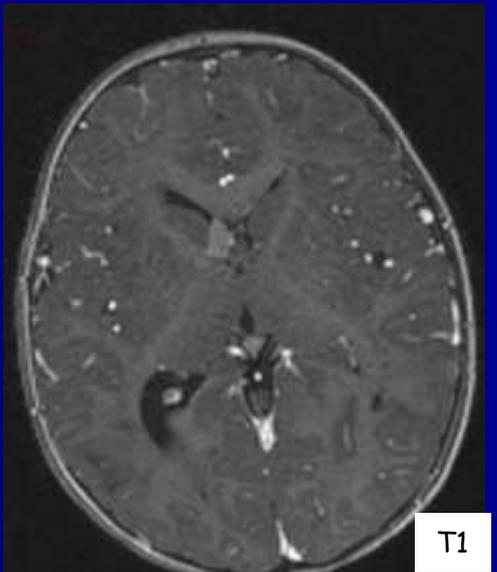


La RM effettuata a 6 mesi di vita (T1) ha mostrato una significativa riduzione del volume del SEGA, confermata anche nei successivi controlli (T2).

RAD001 è stato ben tollerato.

Già a 6 mesi di vita è stata evidenziata una significativa riduzione dei raddoppiamenti cradici.

Da luglio 2014 intrapresa terapia con Keppra per la comparsa di crisi parziali e la presenza all'EEG di attività parossistica focale.



Attualmente N. ha 3 anni e presenta uno sviluppo neurocognitivo adeguato all'età, in linea con quello del gemello.

Reversal of learning deficits in a *Tsc2*^{+/-} mouse model of tuberous sclerosis

Dan Ehninger¹, Sangyeul Han², Carrie Shilyansky¹, Yu Zhou¹, Weidong Li¹, David J Kwiatkowski³, Vijaya Ramesh², and Alcino J Silva¹

Un breve trattamento con rapamicina in topi adulti TSC ha determinato un recupero della plasticità sinaptica e dei disturbi comportamentali

Rapamycin Prevents Epilepsy in a Mouse Model of Tuberous Sclerosis Complex

Ling-Hui Zeng, MD, PhD,^{1,2} Lin Xu, PhD,^{1,2} David H. Gutmann, MD, PhD,¹ and Michael Wong, MD, PhD^{1,2}

The Interaction between Early Life Epilepsy and Autistic-Like Behavioral Consequences: A Role for the Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Pathway

Delia M. Talos^{1,2,3*}, Hongyu Sun^{1,2,3}, Xiangping Zhou^{1,2,3}, Erin C. Fitzgerald¹, Michele C. Jackson¹, Peter M. Klein¹, Victor J. Lan¹, Annelise Joseph¹, Frances E. Jensen^{1,2,3*}

Nel modello animale il trattamento con rapamicina prima e dopo l'esordio delle crisi ha determinato la riduzione della trasmissione glutamatergica e della suscettibilità alle crisi, attenuando anche i successivi "comportamenti autistici"

Ann Neurol. 2013 Nov;74(5):679-87. doi: 10.1002/ana.23960. Epub 2013 Sep 10.

Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex.

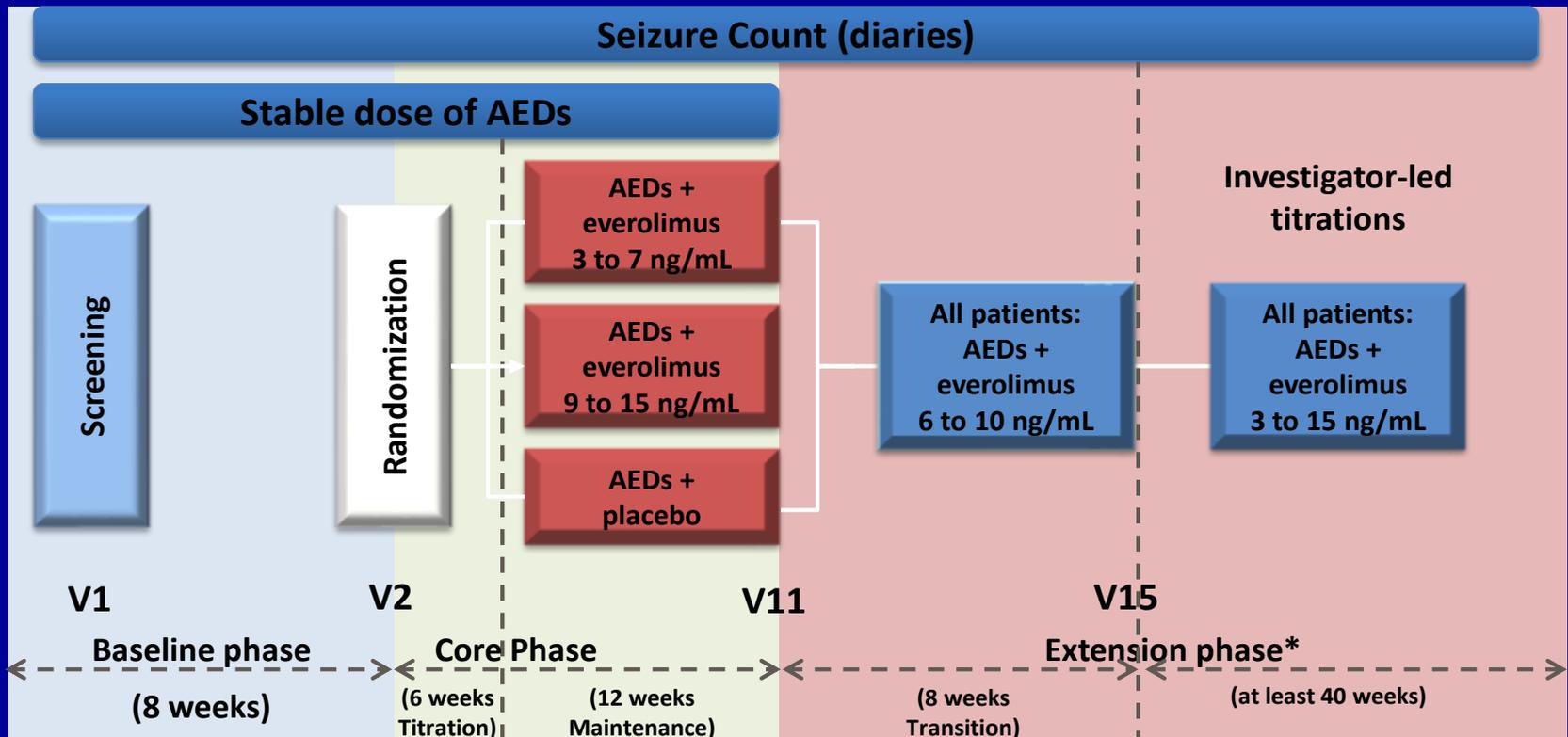
Krueger DA¹, Wilfong AA, Holland-Bouley K, Anderson AE, Agricola K, Tudor C, Mays M, Lopez CM, Kim MO, Franz DN.

STUDIO EXIST-3

A three-arm, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of two trough-ranges of everolimus as adjunctive therapy in patients with TSC who have refractory partial-onset seizures.

Obiettivo primario:

valutare l'efficacia di Everolimus nel ridurre la frequenza delle crisi in pz con TSC ed epilessia farmaco-resistente.



Conclusioni...

- Gli inibitori di m-TOR risultano efficaci per il **trattamento di SEGA, AMLs e LAM**, riducendo la necessità di terapie invasive.
- **La loro efficacia e sicurezza** è ormai verificata anche nei pz in età pediatrica.
- Possono risultare utili anche nel trattamento di lesioni rare, ma molto gravi come **l'astrocitoma retinico aggressivo**.
- Studi pre-clinici, case-report e trials clinici preliminari suggeriscono efficacia sia nella prevenzione che nel trattamento dell'epilessia (**effetto anti-epilettogenico**) e degli altri disturbi neurologici.
- L'efficacia clinica sembra **limitata al periodo di trattamento**.



Domande irrisolte...

✓ Quando iniziare il trattamento e per quanto tempo va mantenuto?

✓ Il trattamento va riservato solo a pz con sintomi specifici e/o complicanze della malattia, oppure dovrebbero essere trattati a scopo preventivo tutti i pz?

✓ Gli inibitori di m-TOR per il loro effetto antiepilettogenico, se utilizzati precocemente, possono prevenire gli spasmi infantili, l'epilessia e il deficit cognitivo?





Grazie per l'attenzione!!