



INCONTRO NAZIONALE LAM ITALIA ONLUS

in occasione del congresso PNEUMOLOGIA 2016

Sergio Harari

U.O. di Pneumologia e Terapia Semi Intensiva
Servizio di Fisiopatologia Respiratoria ed Emodinamica Polmonare
Osp. San Giuseppe - MultiMedica, Milano

Diagnosis – ERS guidelines

Definite LAM	characteristic lung HRCT + any of the following <ul style="list-style-type: none">- angiomyolipoma- thoracic or abdominal chylous effusion,- lymphangioleiomyoma- biopsy-proven lymph node involved by LAM- TSC
Probable LAM	characteristic lung HRCT + compatible clinical history compatible lung HRCT + angiomyolipoma or chylous effusion
Possible LAM	characteristic or compatible lung HRCT alone

Characteristic HRCT: multiple (more than 10) thin-walled round well-defined air-filled cysts with no other significant pulmonary involvement (with the exception of MMPY in TSC)

Compatible HRCT: few (more than two and fewer than 10) typical cysts

Dopo le linee guida ERS:

- Biomarkers, diagnosi
- Terapia

Biomarkers e diagnosi

VEGFD

I *Vascular endothelial growth factors C* (VEGF-C) e D (VEGF-D) sono in grado di legare particolari recettori cellulari che inducono la formazione di linfatici e promuovono la diffusione di cellule tumorali ai linfonodi in modelli animali e nell'uomo.

Biomarkers: VEGF-D

- 2006 Seyama K et al. VEGF-D is increased in serum of patients with LAM
- 2008 Young et al. VEGF-D serum levels are higher in LAM than in similar cystic or chylous lung diseases
- 2010 Young et al. VEGF-D level higher than 800 pg/mL in a woman with typical changes on high-resolution CT scan is diagnostically specific for LAM, and identifies LAM in women with TSC
- 2010 VEGF-D serum level has been used as diagnostic criteria in MILES trial**
- VEGF-D serum level has been used as diagnostic criteria in everolimus trial**
- 2014 The results of an analysis of data from the MILES trial confirm that VEGF-D is a useful biomarker that correlates with disease severity and treatment response** (Young LR, Lancet Respir Med 2013)

VEGFD

- ✓ Livelli sierici di VEGF-D $>$ di 800 pg/mL in pazienti con alterazioni cistiche tipiche sulla TC si sono dimostrati specifici per LAM sporadica e per identificare la LAM in pazienti con TSC

Young LR et al, Chest 2010

- ✓ Correlazione tra livelli sierici di VEGF-D e coinvolgimento linfatico e gravità di malattia

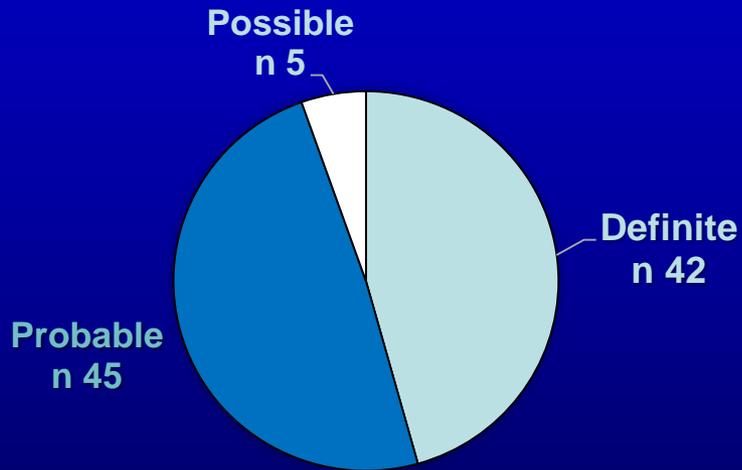
Glasgow CG et al, Chest 2009

VEGF-D

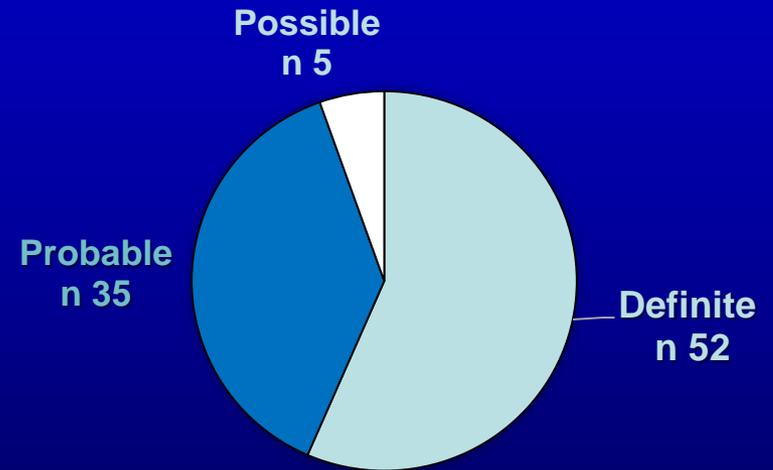
Ospedale San Giuseppe experience

134 patients, 42 with biopsy

GUIDELINES CRITERIA

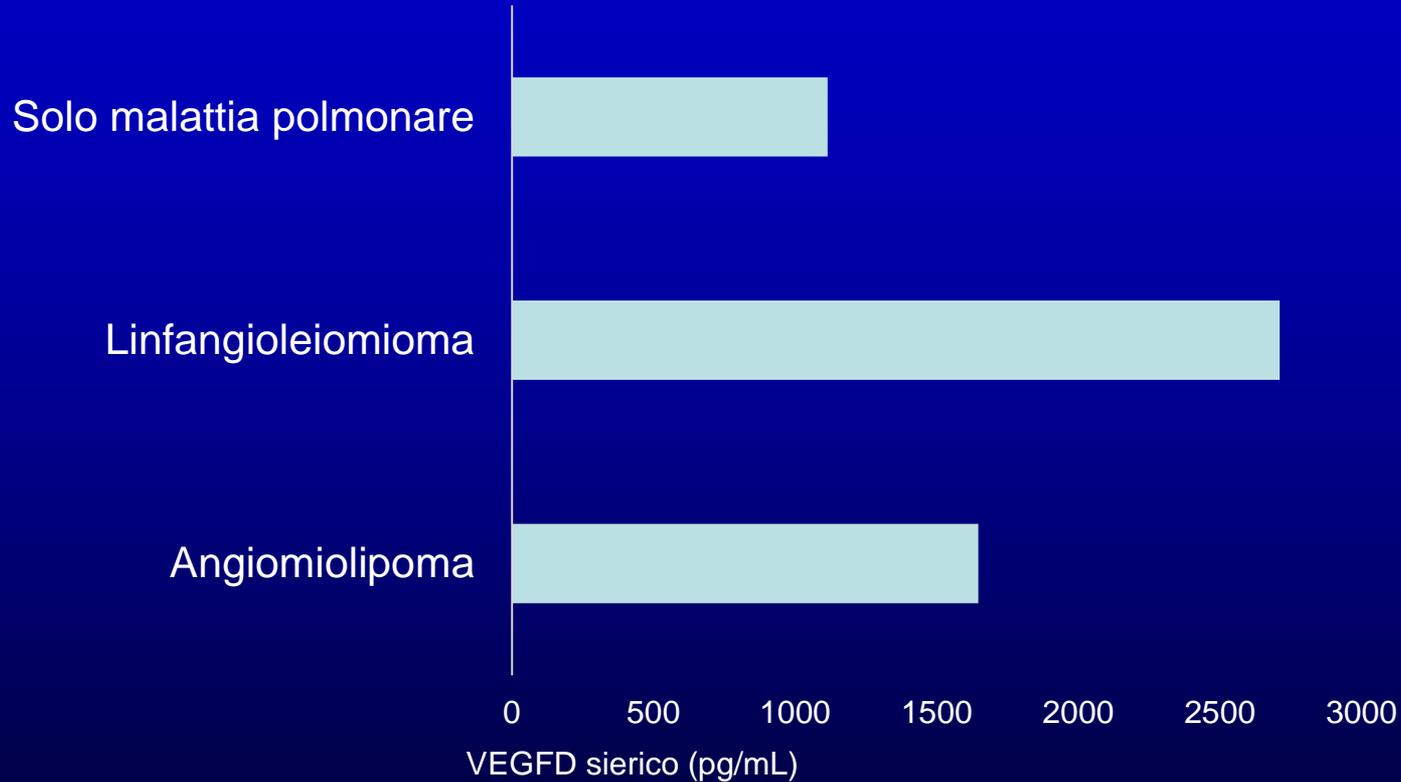


BEYOND GUIDELINES (VEGFD)



VEGF-D

Ospedale San Giuseppe



* Versamenti chilosì, linfadenopatie, linfangioleiomioma

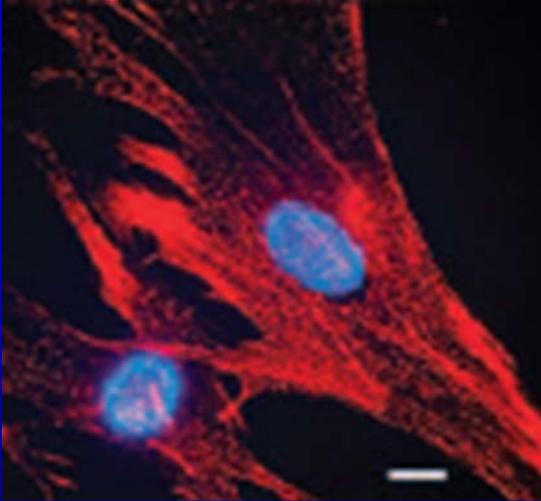
A cosa serve il VEGFD sierico?

- Per confermare la diagnosi in pazienti con TC caratteristica ma che non hanno altre lesioni tipiche
- Può aiutare, insieme agli aspetti clinico-radiologici, a valutare la risposta alla terapia soprattutto nelle pazienti con manifestazioni linfatiche (linfangioleiomioma, linfonodi ingrossati, versamento pleurico o addominale)

A cosa serve il VEGFD sierico?

- Valori di VEGFD sierici < 800 p/mL non escludono la diagnosi di LAM
- Valori di VEGFD sierici > 800 pg/mL in assenza di una TC caratteristica e di un quadro clinico compatibile non possono da soli essere usati per confermare la diagnosi di LAM

Cellule LAM

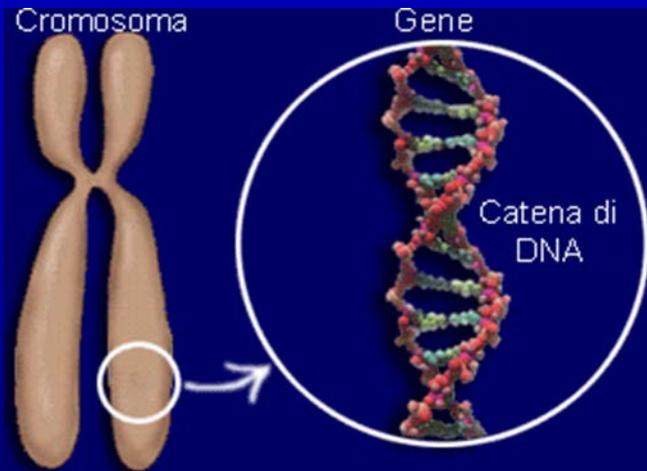


Le diverse manifestazioni della LAM sembrano dipendere dalla diffusione di particolari cellule, simili a cellule muscolari, chiamate **cellule LAM**.

- Le cellule LAM si possono ritrovare in tessuti diversi tra cui sangue, urine, chilo, tessuto polmonare e tessuto linfatico.
- Possono avere forme e caratteristiche diverse a seconda del tessuto in cui si ritrovano.
- In generale, hanno caratteristiche tipiche delle cellule muscolari, ma anche di cellule epiteliali.

Cellule LAM

➤ Ciò che sembra distinguere le cellule LAM da altre cellule è una caratteristica genetica chiamata **perdita di eterozigosi**.



➤ Come noto, i nostri cromosomi sono costituiti da 2 catene di DNA (la famosa doppia elica), una di origine paterna ed una materna. Perdita di eterozigosi significa che un pezzettino di una delle due catene viene perso. Quando questo avviene a livello di un determinato gene può portare ad un'alterazione della funzione dalla proteina da esso codificata.

➤ Nel caso della LAM, la perdita di eterozigosi avviene a livello del gene chiamato TSC2 e questo porta la cellula LAM a crescere più delle altre e ad essere in grado di diffondersi nei vari tessuti.

LAM SAMPLES

sample	BLOOD	URINE
O.Torre 5	▲	
O.Torre 11	▲	
O.Torre 12	▲	
O.Torre 15	▲	
O.Torre 18	▲	
O.Torre 19	▲	
O.Torre 20	▲	
O.Torre 23	▲	▲
O.Torre 24	▲	■
O.Torre 27	▲	■
O.Torre 29	▲	▲
O.Torre 30	▲	
O.Torre 34	▲	
O.Torre 35	▲	■
O.Torre 39	▲	
O.Torre 40	▲	
O.Torre 41	▲	▲
O.Torre 42	▲	■
O.Torre 43	▲	▲
O.Torre 45	▲	▲
O.Torre 46	▲	▲
O.Torre 47	■	■
O.Torre 49	▲	
O.Torre 51	▲	■
O.Torre 52	▲	■
O.Torre 53	■	▲
O.Torre 54	▲	■
O.Torre 55	▲	▲
O.Torre 57	▲	▲
O.Torre 58	▲	
O.Torre 59	▲	▲
O.Torre 61	▲	
O.Torre 62	▲	▲
O.Torre 63	▲	
O.Torre 69	▲	■

TSC LOH

Ospedale San Giuseppe

▲ LOH

■ ROH

Blood (CD45-/glicoforina-, CD45-/glicoforina+): 94% (33/35)

Urine (CD44+/CD9+, CD44+/CD9-): 55%(11/20)

Cellule LAM: significato

Al momento attuale la ricerca di cellule con LOH per il gene TSC nei liquidi biologici (sangue, urine, chilo) ha un significato sperimentale volto a

- Migliorare la comprensione della malattia
- Valutare la risposta alla terapia
- Valutare la possibilità di diagnosi differenziale con altre malattie polmonari cistiche

Non è ancora utilizzato pertanto nella pratica clinica

LAM - diagnosi

La combinazione dei criteri delle linee guida ERS 2010 e l'uso dei valori di VEF₁ sierico ha ridotto notevolmente la necessità di ricorrere a diagnosi invasiva con biopsia

Terapia

Treatment

The past: hormonal treatment

✓ Oophorectomy

✓ Anti-estrogen therapy

Controversial effects
No objective evidence of improvement

✓ Progesterone

Case reports
Retrospective studies

✓ Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) analogues

Case reports
Retrospective studies
A prospective study showing no effects on lung function

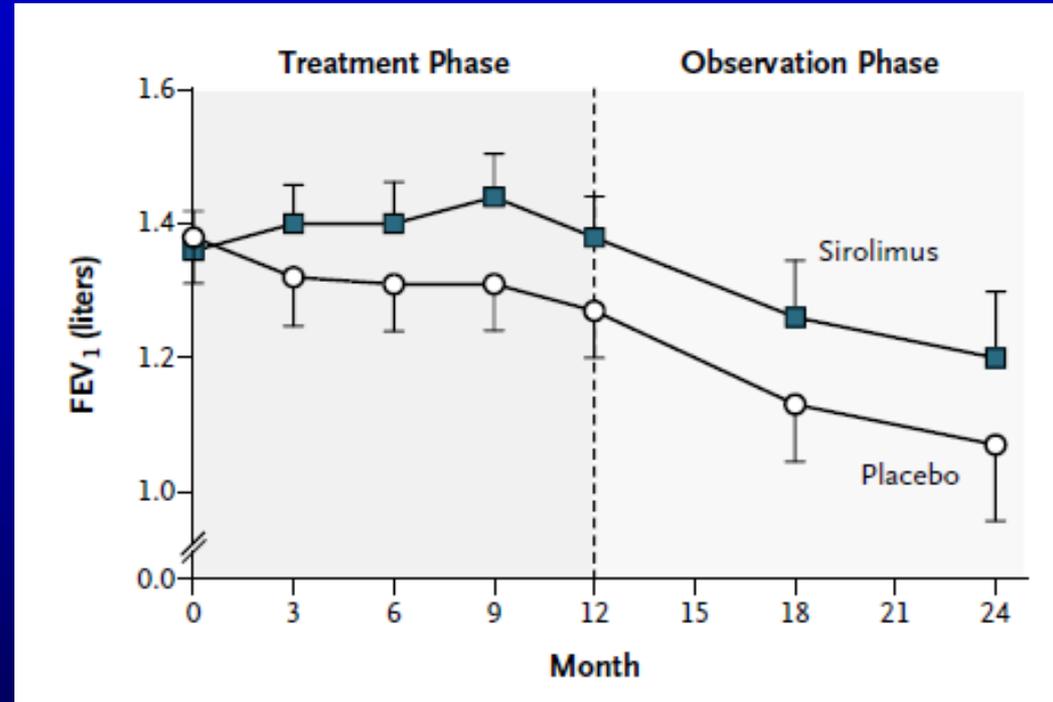
Treatment

mTOR inhibitors

2011	MILES (Sirolimus)	Randomised, double-blind, placebo-controlled	Efficacy and safety for sirolimus in LAM
2011	TESSTAL (Sirolimus)	Non-randomized, open label trial	Efficacy and Safety rapy for renal angiomyolipmoas in TSC-LAM and S-LAM
2013	EXIST-1 (Everolimus)	Randomised, double-blind, placebo-controlled	Efficacy and safety in subependymal giant cell astrocytomas
2013	EXIST -2 (Everolimus)	Randomised, double-blind, placebo-controlled	Angiomyolipoma response in TSC or S-LAM
2015	RAD001X2201 (Everolimus)	Open-label, within-patient multiple dose escalation in LAM	Efficacy and safety for everolimus in LAM

Lo studio MILES

- Stabilizzazione della funzione respiratoria durante il periodo di terapia
- Dopo la sospensione della terapia il declino della funzione respiratoria riprende

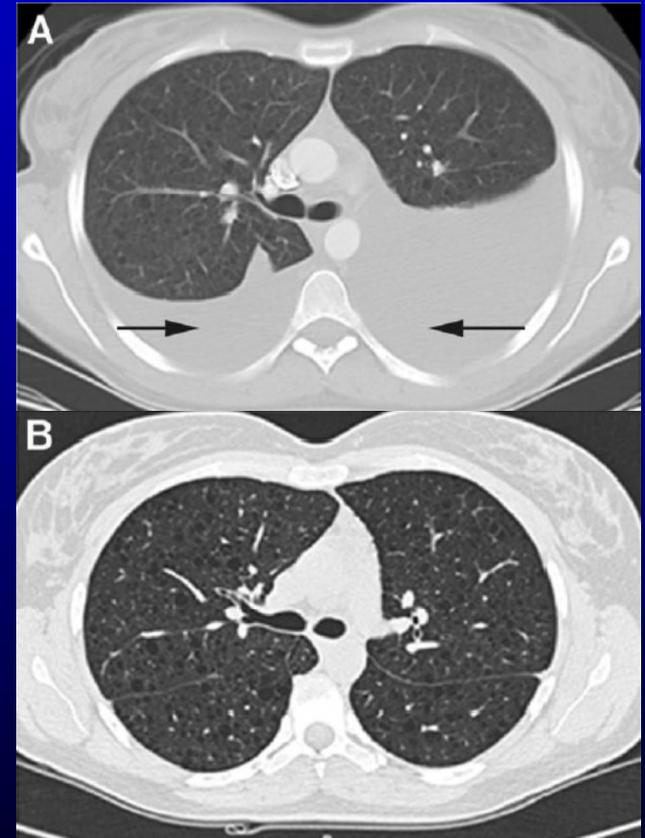
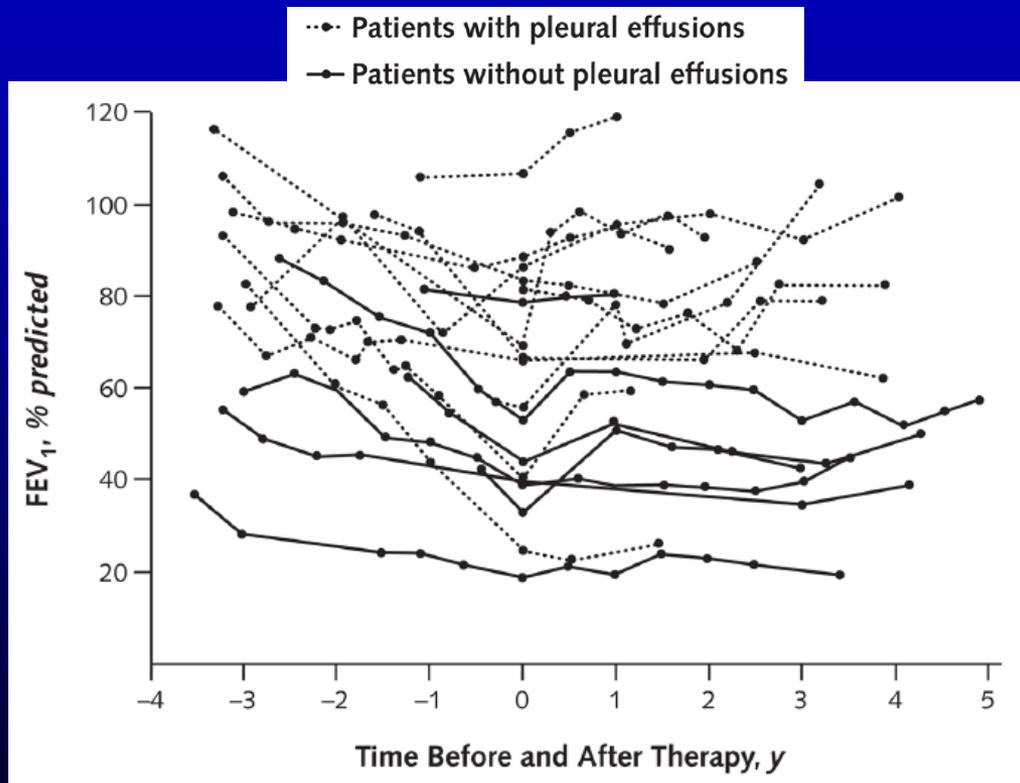


Effetti avversi più comuni:

Ulcere orali, diarrea, infezioni delle alte vie respiratorie, ipercolesterolemia, rash acneiforme

Sirolimus: effetti su manifestazioni linfatiche

An observational study about lung function and the size of chylous effusions and lymphangioliomyomas before and during sirolimus therapy



Sirolimus: terapia a lungo termine

An observational study about sustained effects of Sirolimus on lung function and cystic lung lesions

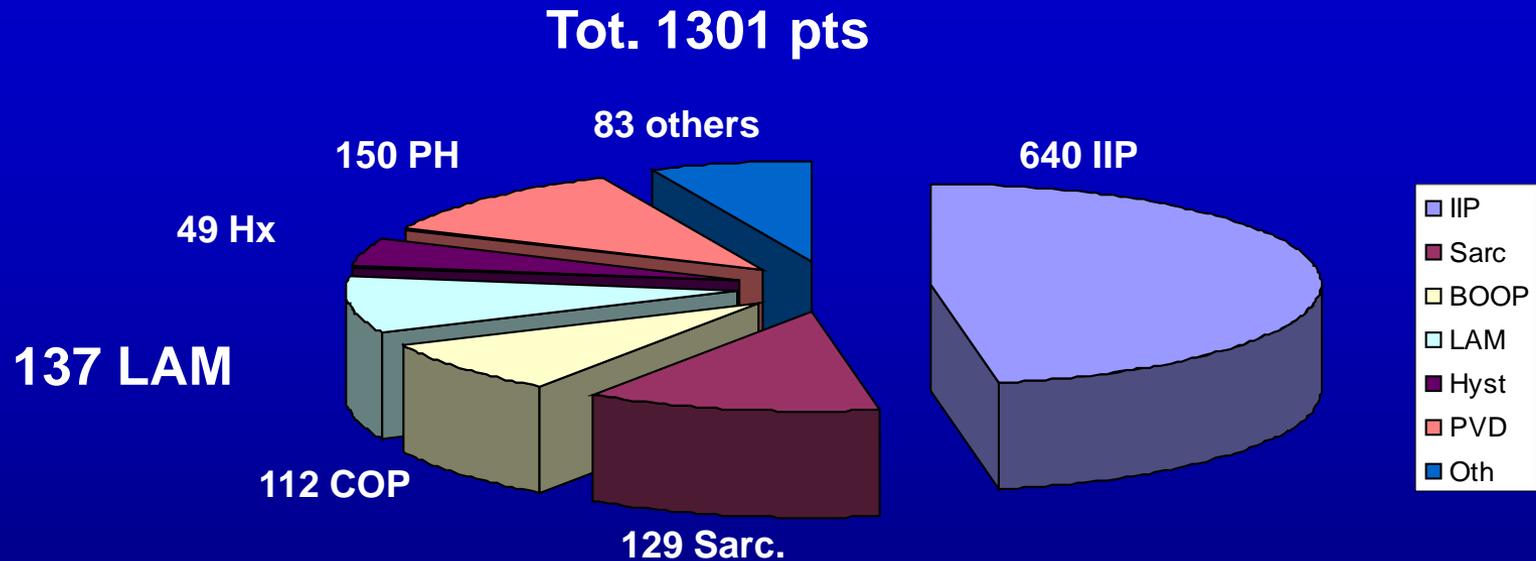
- A cohort of 38 patients, including patients with lymphatic involvement
- Treatment with sirolimus for a period of about 3.5 years stabilized lung function (decline in FEV1 and DLCO), and changes in lung volume occupied by cysts
- In a subgroup of 12 patients followed for approximately 5 years, the study showed both a reduction in functional decline and changes in cyst
- The prevalence of adverse events associated with sirolimus was high, however most patients were able to continue therapy with only brief interruptions

Sirolimus: indicazioni attuali

- Pazienti con funzione polmonare alterata
- Pazienti asintomatiche con funzione respiratoria in rapido declino
- Pazienti sintomatiche
- Controllo di complicanze legate a versamenti chilososi, linfangioleiomioma

Rare Lung Diseases

Ospedale San Giuseppe Experience (1999- 2016)



Mean age at diagnosis: 36 years

24 TSC-LAM

54 pts treated with Sirolimus, 37 pts with > 1 year follow-up

- mean FEV1 decrease 119 ml/year in pre-treatment period
- mean FEV1 increase 62 ml/year in treatment period

4 pts showed declining lung function after two year treatment period

4 pts discontinued the therapy because of adverse events

LAM oltre le linee guida

Un caso clinico

Donna di 39 anni con lieve malattia polmonare, un voluminoso linfangioleiomioma addominale e versamento chiloso addominale ricorrente ad ogni tentativo di alimentazione per via orale

Prima della terapia



Dopo 3 mesi di sirolimus



LAM oltre le linee guida

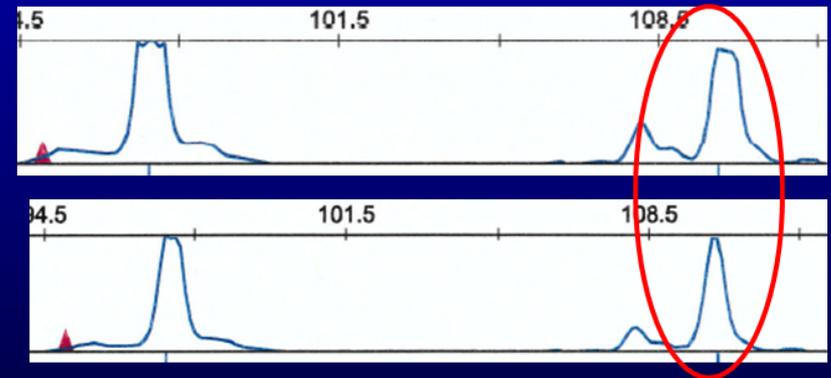
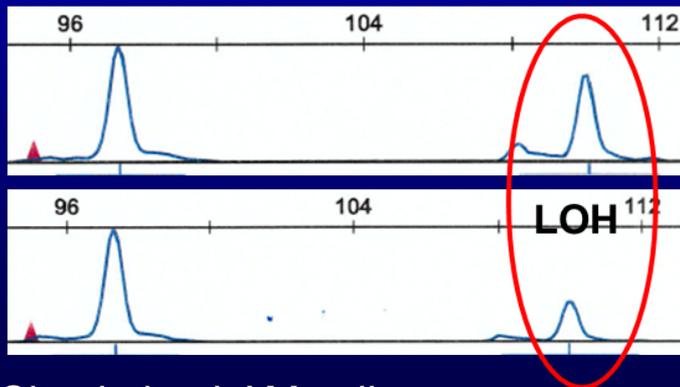
Un caso clinico

BIOMARKERS

Prima della terapia

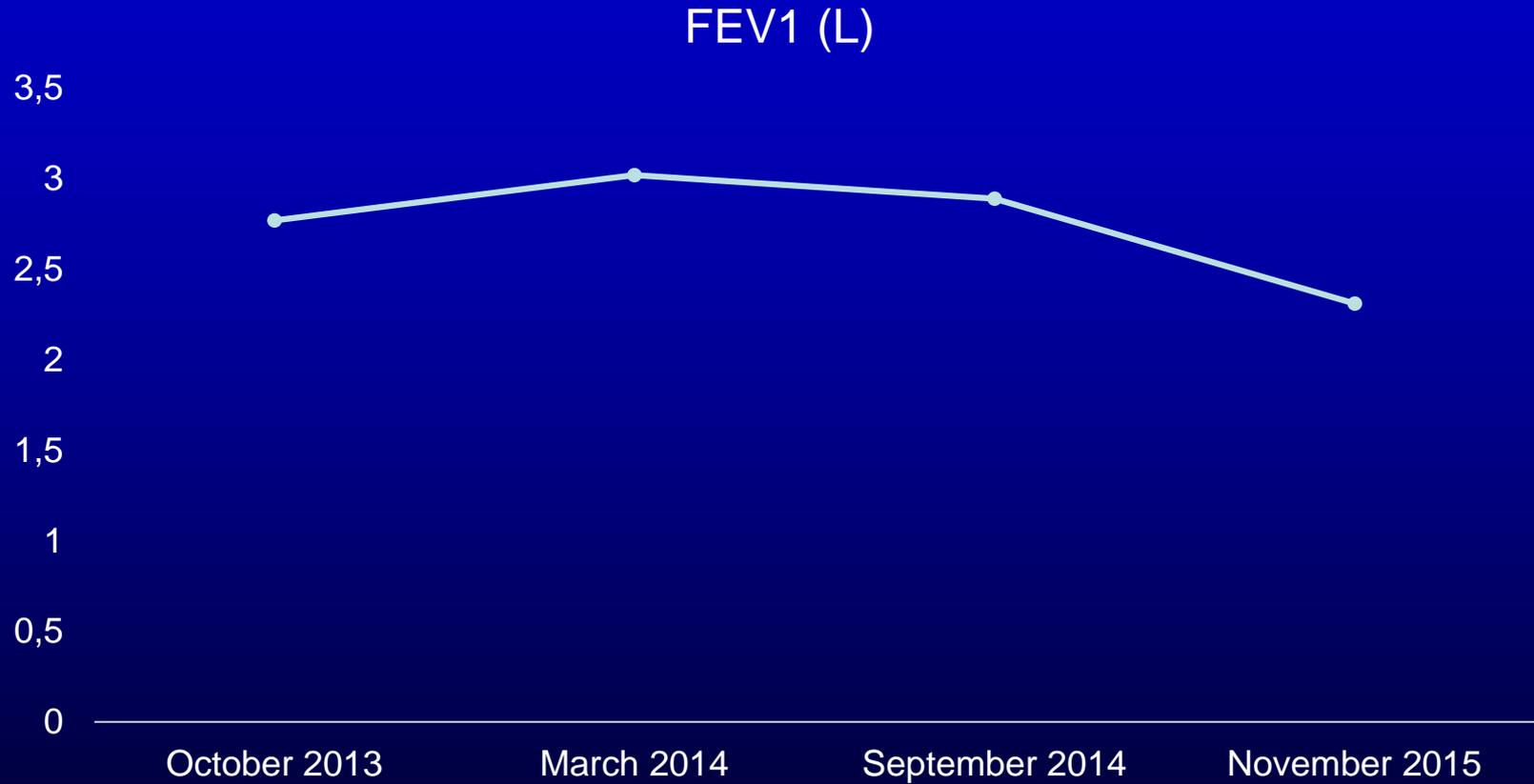
Dopo 3 mesi di sirolimus

Serum VEGF-D: 4490 pg/mL → 1 558 pg/mL



Circulating LAM cells

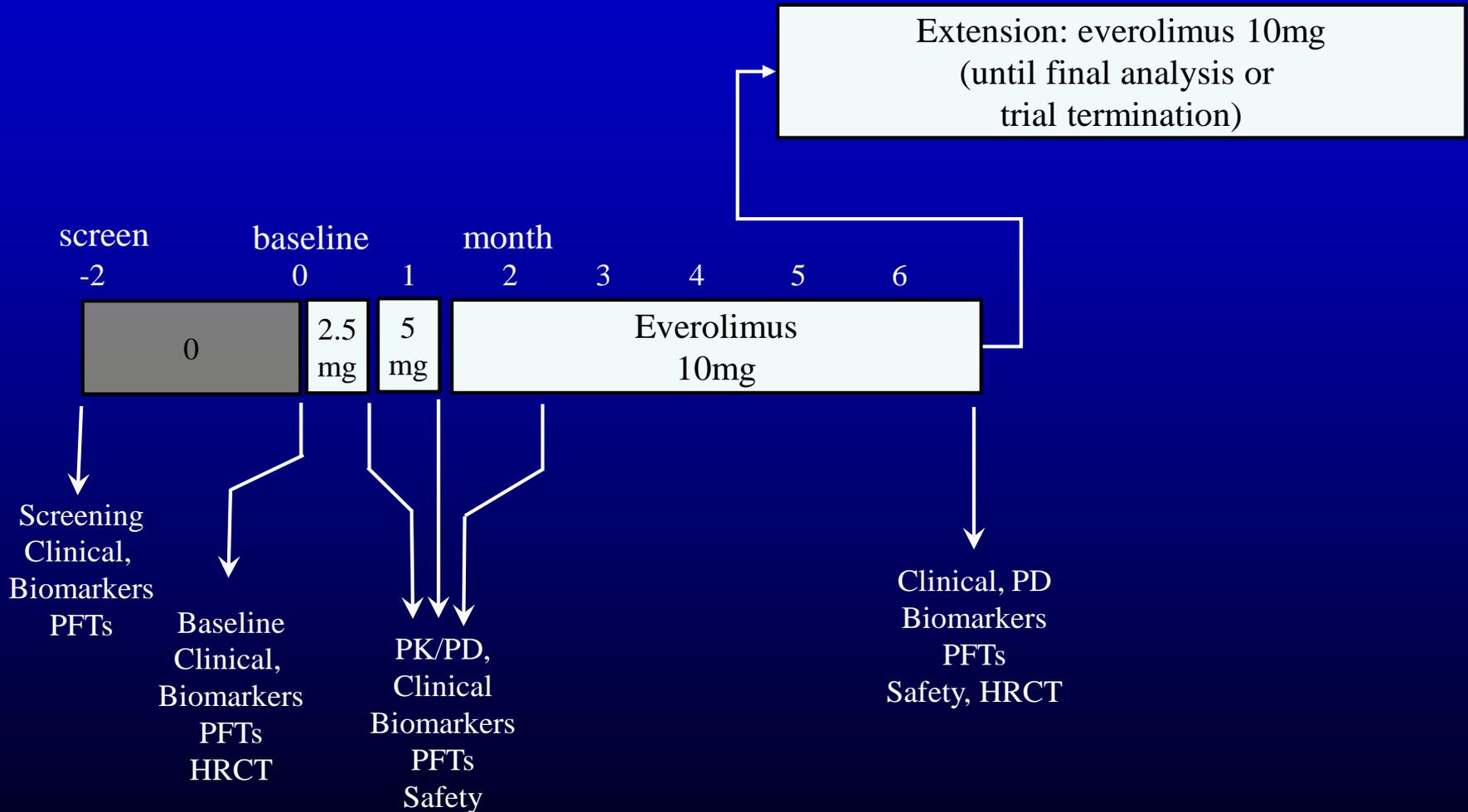
Donna di 33 anni con LAM diagnosticata con biopsia. Inizia il sirolimus ad ottobre 2013 per peggioramento della funzione respiratoria (200mL in 6 mesi)



Dopo una iniziale stabilizzazione, il FEV1 riprende a peggiorare

Everolimus - Study Design

Open-label, within-patient multiple dose escalation



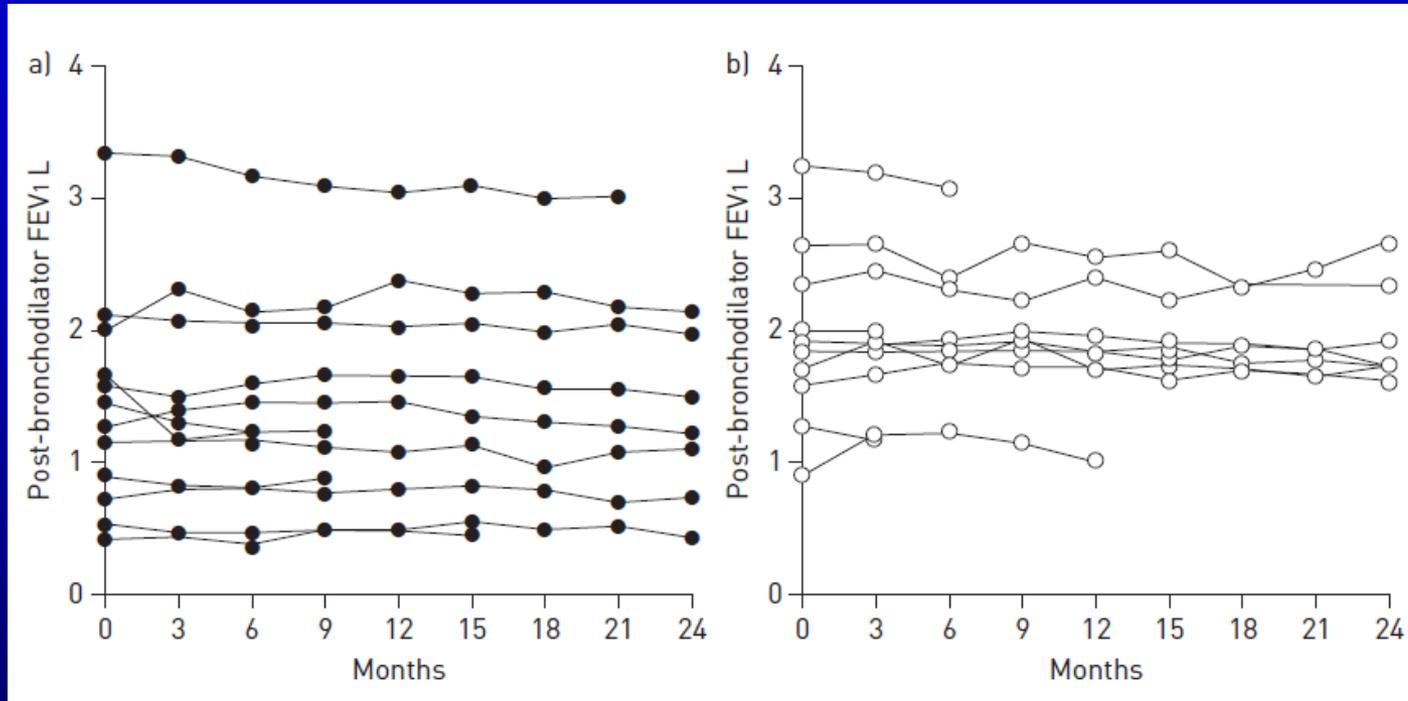
Everolimus - Study Design

Open-label, within-patient multiple dose escalation

- Everolimus treatment was associated with stability of FVC and improvement in FEV₁, relative to baseline
- A trend toward improvement in exercise capacity, with a 47-m mean increase in 6-MWD was also observed
- The adverse event profile of everolimus in our study appears broadly similar to that of sirolimus in the MILES study
 - Stomatitis and headache were the most common adverse events. Most adverse events were experienced at the highest dose level.
 - Five patients withdrew from the study due to six nonserious adverse events, all while on the 10-mg dose

Doxycycline

A 2-year randomised placebo-controlled trial



Primary endpoint: no difference in rate of decline in postbronchodilator FEV1

Secondary endpoints: no difference in FVC, DLCO, WD, quality of life scores, VEGF-D

Treatment: the future

Cell-autonomous therapeutic approaches

Canonical and non-canonical TSC pathways

- Combination of mTOR and Autophagy inhibition:
A trial of Sirolimus + hydroxychloroquine is ongoing
- Combination of mTOR inhibition and statins:
A trial of Sirolimus and simvastin is ongoing
- Kinase inhibitors

Non cell-autonomous therapeutic approaches

- Inhibition of MMPs and other proteases
- Estrogen antagonism
- Inhibition of LAM cells utilizing melanocyte antigens

Studio pilota sul nintedanib nella Linfangiomiomatosi (LAM)

- Presso L'Ospedale San Giuseppe sarà a breve attivato un progetto di ricerca clinica sull'utilizzo di un nuovo farmaco per il trattamento della LAM.
- Il farmaco si chiama Nintedanib ed è già stato approvato per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica.
- Questo farmaco può rappresentare un'alternativa al Sirolimus.

Studio pilota sul nintedanib nella Linfangiomiomatosi (LAM)

Chi potrebbe trarre beneficio dal farmaco e quindi partecipare allo studio clinico?

- Chi non ha tratto benefici dalla terapia con Sirolimus,
- Chi ne ha presentato effetti collaterali per cui ha dovuto sospenderlo,
- Chi non ha mai assunto alcuna terapia e presenta un declino della funzionalità respiratoria progressivo

Studio pilota sul nintedanib nella Linfangioleiomiomatosi (LAM)

- Il Nintedanib si assume per via orale una compressa per due volte al giorno per 12 mesi.
- Il farmaco sarà erogato gratuitamente dall'U.O. di Pneumologia dell'Ospedale San Giuseppe di Milano che è il proponente dello studio e che supporterà le pazienti in tutto il percorso.
- Le pazienti partecipanti dovranno recarsi presso il centro per ritirare il farmaco ed eseguire visite ed esami a cadenza mensile per il periodo di trattamento e poi altre due volte nei 12 mesi successivi.

Studio pilota sul nintedanib nella Linfangiomiomatosi (LAM)

Le pazienti che potranno partecipare a questo programma dovranno rispettare i criteri di inclusione e saranno comunque valutate dall'equipe medica per accertarne l'idoneità.

Studio pilota sul nintedanib nella Linfangioleiomiomatosi (LAM)

Criteri d'inclusione:

- Età pari a 18 anni o superiore
- Diagnosi di LAM sporadica o associata a TSC
- Pazienti non in trattamento con riduzione del FEV1 del 10% e/o riduzione di 80mL del FEV1 o più, nell'ultimo anno (misurato dopo broncodilatazione)
- Pazienti in trattamento, con effetti collaterali o tossicità da sirolimus o con controindicazione alla terapia con sirolimus che presentino riduzione del FEV1 del 10% e/o riduzione di 80mL del FEV1 o più, nell'ultimo anno (misurato dopo broncodilatazione)

Studio pilota sul nintedanib nella Linfangioleiomiomatosi (LAM)

Criteria di esclusione:

- Pazienti HIV positive o con epatite
- Presenza di versamenti chilosì
- Pneumotorace recidivante
- Presenza di angiomiolipoma con diametro > 5 cm
- Terapia con inibitori di mTOR nell'ultimo mese
- Pazienti in lista o già sottoposte a trapianto polmonare
- Terapia ormonale
- Storia di pneumotorace, versamento chiloso, angiomiolipoma complicato da sanguinamento negli ultimi 6 mesi
- ALT, AST > 1.5 il limite di normalità (ULN) alla prima visita
- Bilirubina totale > 1.5 il limite di normalità alla prima visita

Criteri di esclusione:

- Storia di infarto del miocardio nei 6 mesi precedenti la prima visita
- Pazienti con rischio di emorragia
- Intervento di chirurgia maggiore programmato durante il periodo di partecipazione allo studio
- Storia di evento trombotico (inclusi lo stroke e l'attacco ischemico transitorio) nei 12 mesi precedenti l'inizio dello studio
- Insufficienza renale end-stage con necessità di dialisi
- Abuso di alcol o di sostanze che secondo il parere del medico potrebbe interferire con la terapia
- Donne in gravidanza, in allattamento o che pianifichino una gravidanza durante il periodo dello studio
- Pazienti non in grado di eseguire le PFR o di fornire un consenso informato