

**De la agenții citotoxici către o terapie moleculară
personalizată – drumul lung și sinuos al „medicinii de
precizie”**

Tudor-Eliade CIULEANU

Rezumatul tezei de abilitare

Domeniul științe biologice și medicale

Comisia de medicină

2015

REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE

Am susținut teza de doctorat “**Aportul chimioterapiei în carcinoamele bronhopulmonare non-small cell avansate**” (coordonator pe acad. Nicolae Ghilezan) în 1996, la Institutul Oncologic Cluj-Napoca. Anterior, am avut ocazia de a lucra la Institutul Gustave Roussy Villejuif cu oncologi de prestigiu (JP Armand, E Cvitkovic, Ph Rougier).

Cea mai vizibilă parte a activității mele științifice constă în participarea ca investigator principal în peste 80 de trialuri clinice (academice sau inițiate de industria farmaceutică), materializate în 63 articole indexate ISI (8 autor principal, 55 coautor, publicate în N Engl J Med, Lancet, Lancet Oncol, J Clin Oncol, Ann Oncol, Br J Canc, Int J Cancer, J Thorac Oncol, Eur J Cancer, Am J Hematol, Lung Cancer, Invest New Drugs, Clin Exp Metastasis, etc.) și 4 articole indexate BDI ca autor principal (7530 citări).

Agenții studiate au fost reprezentate în majoritate de terapii moleculare țintite anti VEGF(R), EGFR, EpCAM, HSP90, MEK, CTLA4, dar au inclus și citostatice sau tratamente suportive.

Preocuparea principală a fost *cancerul pulmonar*. În unele studii, participarea site-ului nostru s-a materializat în locurile 1-3 în ierarhia centrelor.

Într-o prezentare susținută la ASCO 2012, sesiunea de cancer pulmonar, am arătat că Institutul Oncologic Cluj-Napoca a recrutat 549 (6%) din totalul de 9129 pacienți din 13 studii clinice.

Rezultatele acestor studii clinice au dus la *autorizarea FDA și EMA* a unor *molecule novatoare* (ex. erlotinib, topotecan oral, ramucirumab) sau *biogenerice* (ex. filgrastim).

Unele studii clinice au stabilit *valoarea unor modalități terapeutice* (ex. terapia adjuvantă, de întreținere și de salvare ori iradierea profilactică în cancerele pulmonare).

În cele ce urmează, mă voi referi doar la studiile noastre cu peste 40 de citări.

Cancere pulmonare non-microcelulare (NSCLC)

-*Chimioterapia adjuvantă* bazată pe cisplatin prelungește supraviețuirea pacienților (IALT).

-*Erlotinib* prelungește supraviețuirea ca tratament de *linia 2-3* (BR 21).

- Nu există un beneficiu de supraviețuire pentru *gefitinib* ca tratament de salvare într-o populație *neselectată* (ISEL).
- Rolul *biomarkerilor EGFR* în predicția răspunsului la *gefitinib* (ISEL).
- Valoarea *tratamentului de întreținere* în NSCLC avansate și înregistrarea *pemetrexed* și *erlotinib* în această indicație (JMEN, SATURN).
- Beneficiu limitat pentru *gemcitabină* ca tratament de întreținere (CECOG).
- Echivalența între *erlotinib* și *chimioterapie* în linia a 2-a de tratament la o populație *neselectată* (TITAN).
- Paclitaxel-poliglumex* echivalent cu paclitaxel standard în linia întâi (STELLAR 3).
- Absența beneficiului asocierii *cediranib* la paclitaxel – carbo în linia întâi (BR24).

Cancere pulmonare microcelulare (SCLC)

- Înregistrarea *topotecan oral* ca tratament de linia a 2-a (O'Brien).
- Doza optimă* pentru *iradierea profilactică craniană* este de 25 Gy/ 10 fr. (PCI 99-01).
- Pemetrexed *nu* poate înlocui etoposidul în combinația cu platina.

Carcinoame colorectale

- Înregistrarea *panitumumab*, în combinație cu FOLFIRI, în linia a 2-a.

Carcinomatoza Peritoneală

- Înregistrarea *catumaxomab* pentru terapia intraperitoneală a ascitei.

Tratament suportiv

- Riscurile utilizării *darbepoetin* pentru anemia din cancer, *în afara* administrării *chimioterapiei*.
- Rolul *semuloparin* pentru tromboprofilaxia sub chimioterapie.

Un alt domeniu este reprezentat de *granturi* obținute prin competiție (4 ca membru, 1 ca director: “Detectia precoce a recăderilor postterapeutice în carcinoamele colorectale prin monitorizarea unor markeri tumorali și imunologici sanguini”).

Sunt autor a 3 cărți de specialitate:

- “Carcinoamele Bronhopulmonare - Principii și practică” (2003), include experiența mea în domeniu, câștigată la Cluj și Paris.
- “Administrarea agenților terapeutici în cancer” (2013), reprezintă un ghid de buzunar pentru prescripția chimioterapiei.
- “Program de farmacografie clinică în terapia tumorilor solide”, (2014) reflectă 18 ani de experiență în prescripția computerizată a chimioterapiei și include o actualizare a medicației oncologice.

Am redactat 2 capitole în volume apărute în străinătate (ASCO Educational Book 2012, Balkan School of Oncology 2005), și 4 în cărți de specialitate românești. Am coordonat 3 volume de cursuri postuniversitare și am scris 15 capitole de cursuri pentru studenți.

Am fost numit editor al variantei în limba română a J Clin Oncol și Lancet Oncol și membru al colectivului de redacție al J BUON și Jurnalului SRRO.

Sunt reprezentant național al BUON și membru al ESMO, ASCO, IASLC. Am fost președinte a două Congrese Naționale ale SRRO și am fost implicat în organizarea altora.

Referitor la conferințele științifice, am fost de 11 ori membru al comitetelor de organizare (5 internaționale), de 22 ori membru al comitetelor științifice (5 internaționale) și am susținut 152 comunicări la manifestări internaționale, 99 naționale și 5 locale.

Predau cursuri de oncologie și sunt coordonator de rezidențiat pentru oncologie medicală. Organizez cursuri anuale de actualități în terapia țintită și colaborez la cursurile post-ASCO organizate de UMF Cluj și Iași și la Școala de Vară de Oncologie organizată de UMF București.

Practic oncologia medicală la Institutul Oncologic Cluj-Napoca din 1987, unde am inaugurat spitalul de zi în 1997 (pe care l-am și condus până în 2003). Am implementat (în colaborare) un program computerizat pentru prescripția chimioterapiei, în uz din 1997.

Am fost numit membru/ președinte în Comisii Naționale pe lângă CNAS, ANM și MSF.

Ca proiecte de viitor, intenționez să accesez în continuare granturi de cercetare și să continui cercetarea în studii clinice.

Am debutat un proiect local cu Imprezzio Global pentru crearea de aplicații *iPhone/Pad* for pentru prescripția chimioterapiei și terapiei biologice.

În scopul accesării unor granturi internaționale, am inițiat un dialog cu cercetători din cadrul:

- ETOP: pentru participarea la o platformă europeană pentru caracterizarea moleculară a cancerelor pulmonare.
- CECOG: trial de faza a III-a care evaluează adiția denosumab la chimioterapia standard de linia întâi pentru tratamentul cancerelor pulmonare non-microcelulare avansate.
- WIN: participarea la proiectele de terapie personalizată next generation SUMMER (cancere bronșice operate) și SPRING (cancere bronșice avansate, linia a 2-a).
- HeCOG: analiza moleculară a cancerelor cu punct de plecare necunoscut.
- Cipru: caracterizarea genetică și biomoleculară a pacienților având carcinoame ale sferei ORL.
- Israel: studiu comparativ de linia întâi în cancerule renale avansate (VEGFR TKIs vs mTOR).

Câteva studii pentru înregistrarea de medicamente noi vor începe în 2015:

Carcinoame bronhopulmonare non-microcelulare avansate

-linia întâi (CA209-026 CheckMate). Nivolumab versus chimioterapie la pacienți PD-L1+.

-întreținere (Vx-001-201). Vx-001 reprezintă un vaccin antitumoral administrat pentru menținerea răspunsului obținut după chimioterapia de linia întâi HLA*201 și TERT pozitivi.

-linia a 2-a

GALAXY-2. Ganetespib în combinație cu Docetaxel versus Docetaxel (adenocarcinoame).

TH-CR-405. Pemetrexed plus TH-302 vs Pemetrexed plus Placebo.

13Y-MC-JPBK. LY2835219 versus Erlotinib la pacienți cu mutație KRAS.

SELECT-1. Selumetinib în combinație cu docetaxel, la pacienți cu mutație KRAS

Carcinoamele cu celule renale avansate, linia întâi

WO2907. MPDL3280A ca monoterapie sau în combinație cu Bevacizumab versus Sunitinib

Biosimilare

PF-05280586 vs rituximab în terapia de linia întâi în limfoamele foliculare CD-20+, cu volum tumoral redus.

Bevacizumab biosimilar comparativ cu Avastin.

Am demarat un proiect pentru crearea unei aplicații *iPhone/iPad* pentru prescripția terapiei citostatice și biologice moderne, cu actualizare periodică.

Intenționez să continui să *public* asupra terapiei personalizate, asupra cancerului pulmonar și aplicațiilor prescripției automatizate și în domenii conexe ca hematologie, oncopediatrie, medicină veterinară.

Gradul de medic abilitat îmi va permite să ghidez câteva noi studii doctorale, pentru cercetători tineri, capabili să pășească pe drumul lung și dificil al medicinei de precizie, spre noi descoperiri în terapia personalizată modernă, cu scopul de a oferi un tratament activ pacienților oncologici.

**From cytotoxic agents to a personalized targeted
molecular therapy – the long and winding road of
“precision medicine”**

Tudor-Eliade CIULEANU

Abstract of the Habilitation Thesis

Biological and medical sciences domain

Medical Commission

2015

ABSTRACT OF THE HABILITATION THESIS

I presented my doctoral thesis “**Role of Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer**” (coordinator acad. Nicolae Ghilezan), in 1996, in Cluj-Napoca. I had the opportunity to work at IGR Villejuif, with world-renowned oncologists (JP Armand, E Cvitkovic, Ph Rougier).

The most visible part of my scientific activity consists in my participation as principal investigator in 80 oncology clinical trials (sponsored by academic groups or industry).

The studies led to 63 ISI indexed articles (8 main author, 55 co-author) and 4 BDI articles as main author. Among the journals, I notice: N Engl J Med, Lancet, Lancet Oncol, J Clin Oncol, Ann Oncol, Br J Canc, Int J Cancer, J Thorac Oncol, Eur J Cancer, Am J Hematol, Lung Cancer, Invest New Drugs, Clin Exp Metastasis (7530 citations).

The agents studied were biologicals targeted to VEGF(R), EGFR, EpCAM, HSP90, MEK, CTLA4, but also cytotoxic or supportive care drugs.

Main focus was *lung cancer*. The participation of our site in some trials peaked 1 to 3 in the hierarchy of the centers.

As shown at ASCO 2012 lung cancer session, we recruited 549 (6%) of the 9129 patients in 13 trials.

Results led to the FDA and EMA authorization of:

- novel molecules (erlotinib, oral topotecan, ramucirumab)
- biogenerics (filgrastim)

Some of the trials established the *role of therapeutic modalities* (adjuvant, maintenance and rescue treatments, prophylactic cranial irradiation).

I will refer to our studies with > 40 citations.

NSCLC

- Adjuvant chemotherapy* prolongs survival (IALT).
- Erlotinib* prolongs survival as rescue treatment (BR 21).
- No survival gain for *gefitinib* as rescue in *unselected* patients (ISEL).
- Role of *EGFR biomarkers* for response to gefitinib.
- Value of *maintenance* in advanced NSCLC and registration of *pemetrexed* and *erlotinib* in this setting (JMEN, SATURN).
- Limited benefit for *gemcitabine* in maintenance (CECOG).
- Equivalence* between erlotinib vs. chemo in unselected 2nd line (TITAN).
- PPX* equivalent to standard paclitaxel in 1st line (STELLAR 3).
- No benefit for *cediranib* added to paclitaxel –carbo in 1st line (BR24).

SCLC

- Registration of *oral topotecan* as rescue treatment (O'Brien).
- 25 Gy represents the *optimal dose* for prophylactic cranial irradiation (PCI 99-01).
- No role for pemetrexed as replacement for etoposide in SCLC.

Colorectal carcinomas

- Registration of *panitumumab*, together with FOLFIRI, in 2nd line.

Peritoneal carcinomatosis

- Registration of *catumaxomab* for the local therapy of ascites.

Supportive care

- Risks of using *darbepoetin* outside chemotherapy for anemia of cancer.
- Role of *semuloparin* in the thromboprophylaxis under chemotherapy.

Other domain is represented by competition *grants* (1 as director: “The early detection of posttreatment relapses in colorectal adenocarcinomas by monitoring some tumor and immunological blood biomarkers”, 4 as member).

I am author of 3 speciality *books*:

- “Bronchopulmonary carcinomas – principles and practice” (2003), includes my experience in the field, acquired in Cluj and Paris.
- “The administration of the therapeutic agents in cancer” (2013), represents a pocket guide for prescribing chemotherapy.
- “Programme of Clinical Pharmacography in the Therapy of Solid Tumors” (2014) reflects 18 years of experience with the computerized prescription of chemotherapy and includes an update of the cancer medications.
- I have written 4 speciality *book chapters* in Romanian and 2 in international volumes (ASCO Educational Book 2012, Balkan School of Oncology 2005), coordinated 3 volumes of postgraduated courses and written 15 chapters in students courses.
- I was appointed member of the editorial board of J RSRMO and J BUON and editor of the Romanian J Clin Oncol and Lancet Oncol.
- I am national representative at BUON and member of ESMO, ASCO, IASLC. I served as president of two National Congresses of the RSRMO and involved in the organization of others.
- Related to scientific conferences, I was 11 times member of the organizing committee (5 international), 22 times of the scientific committee (5 international) and participated with 152 communications at international, 99 at national and 5 at local events.
- I teach oncology courses and coordinate residency. I organize annual courses on actualities in targeted therapy and collaborate at the post ASCO courses organized by UMF Cluj & Iasi and the Summer School of Oncology organized by UMF Bucharest.
- I practice as medical oncologist at the Institute of Oncology Cluj-Napoca since 1987 and I inaugurated the day hospital in 1997 and run it until 2003. I implemented a computerized program for the prescription of chemotherapy, since 1997.
- I was appointed member/ president in professional national commissions besides CNAS, ANM and MoH.

As future projects, I intend to access grants and to investigate in clinical trials.

A local project started with Imprezzio Global for *iPhone/Pad applications* for the prescription of chemo and biological therapy.

For accessing *international grants*, some projects were discussed with researchers from:

- ETOP: a European platform for the molecular characterization of lung cancers.
- CECOG: Phase III trial evaluating the addition of denosumab to standard first-line anticancer treatment in advanced NSCLC.
- WIN: next generation SUMMER (resected NSCLC) and SPRING (advanced 2nd line NSCLC) projects, using personalized therapy.
- HeCOG: molecular analysis of cancer of unknown primary.
- Cyprus: genetic and biomolecular characterization of the H & N cancer patients
- Israel: a matched-pairs 1st line study of renal cancers (VEGFR TKIs vs mTOR).

Some *registration trials* will start in 2015:

Advanced NSCLC

-first line (CA209-026 CheckMate). Nivolumab versus Chemotherapy for PD-L1+ NSCLC

-maintenance (Vx-001-201). Vx-001, a cancer vaccine aimed to maintain disease control after 1st line in HLA-A*201 positive, TERT positive NSCLC

-2nd line

GALAXY-2. Ganetespib in Combination with Docetaxel versus Docetaxel in Adenocarcinoma

TH-CR-405. Pemetrexed in plus TH-302 vs Pemetrexed plus Placebo

I3Y-MC-JPBK. LY2835219 versus Erlotinib in Patients with KRAS Mutation

SELECT-1. Selumetinib in Combination with Docetaxel, in patients KRAS Mutation

Advanced Renal Cell Carcinoma, 1st line

WO2907. MPDL3280A as Monotherapy or in Combination with Bevacizumab versus Sunitinib

Biosimilars

PF-05280586 vs rituximab 1st-line for CD-20+, Low Tumor Burden Follicular Lymphoma.

Biosimilar bevacizumab compared to licensed Avastin.

A project has started for the creation of *iPhone/Pad applications* for the prescription of modern chemo and biological therapy, periodically updated.

I intend to continue to *publish* on personalized therapy, lung cancer and the applications of computed prescriptions in hematology, pediatric and veterinary oncology.

The degree of habilitated doctor will allow me to guide some new doctoral studies, for young researchers, able to step forward on the long and winding road of the precision medicine, towards new achievements in modern personalised biological therapy, with the goal to provide a treatment and maybe a cure to cancer patients.