

Consuntivo progetti RC 2006-2008

S.C. Oncologia Medica A

Suscettibilità al melanoma in Liguria: Genotipi a rischio come possibile fattore predittivo di rischio individuale di melanoma nella popolazione (studio multicentrico)

Linea di ricerca: 1 - Oncologia predittiva

Programma: e - Valutazione e gestione del rischio individuale di cancro e prevenzione secondaria

Responsabile: Paola Queirolo

Durata: 2006-2008

Parole chiave: melanoma ereditario in Liguria; CDKN2A; prevenzione

Altre strutture IST: S.C. Chirurgia Plastica Ricostruttiva (P.L. Santi); S.S. Epidemiologia Descrittiva: Registro Tumori (M. Vercelli); S.S. Prevenzione Secondaria e Screening (L. Bonelli)

Altri Enti coinvolti: DOBIG, Servizio di Genetica, Università di Genova (G. Bianchi-Scarrà); A.O. San Martino, Genova; Ospedale Galliera, Genova; A.O. Villa Scassi, Genova; Azienda Chiavarese, Genova

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica osservazionale

Area di interesse: prevenzione primaria/secondaria

Soggetti cofinanziatori: Ministero della Salute/Regione Liguria; Commissione Europea

Background

La presenza di una storia familiare positiva è il principale fattore di rischio per il melanoma (Kefford RF et al., 1999; Hemminki K et al., 2003) e, secondo dati internazionali, il 20-40% delle famiglie di melanoma con due o più affetti porta mutazioni germinali a carico della regione codificante del gene CDKN2A (Goldstein AM e Tucker MA, 1997). Tale gene è localizzato nella regione 9p21 e codifica per due proteine con azione di oncosoppressori: la p16, che è coinvolta nella regolazione del ciclo cellulare come inibitore delle chinasi ciclino-dipendenti CDK4 e CDK6, e la p14ARF (prodotto di uno splicing alternativo con l'esone 1 beta), che è coinvolta nella stabilizzazione di p53. Sono noti altri due geni di suscettibilità primaria al melanoma, CDK4 (12p) (Rizos H et al, 2001), che codifica per la proteina bersaglio di p16, e un ulteriore gene che segrega con il locus 1p22 (D1S430-D12664), di cui è in corso la mappatura fine (Gillanders E et al, 2003; Walker GJ et al, 2004).

La frequenza di mutazione nei geni di suscettibilità primaria nella popolazione generale di melanoma rimane in gran parte ancora da chiarire. Secondo studi molto recenti, negli Stati Uniti la percentuale di pazienti portatori non supererebbe l'1.8% (Begg CB et al, 2005; Goldstein AM e Tucker MA, 2005), un dato che pare confermare il range tra lo 0.2 e il 2.0% determinato da altri autori (Hansen CB et al, 2004).

Nella popolazione ligure, l'unica ad essere stata valutata mediante uno studio "population-based" in Italia finanziato dal Ministero della Salute attraverso la Regione Liguria, il 14,5 % dei casi di melanoma incidenti (1995-1999) indipendentemente dalla positività per la storia familiare, porta mutazioni nel gene di suscettibilità maggiore CDKN2A. Tali mutazioni sono costituite:

- nell'80% dei casi da una mutazione fondatore (G101W) con origine geografica della costa est della provincia
- nel 10% da una mutazione (E27X) recentemente identificata grazie al progetto regionale che ci ha condotto ad analizzare pazienti con origine geografica al confine tra la provincia di Genova ed Alessandria
- nel 10% da mutazioni presenti anche in altre regioni d'Italia.

Questo risultato è relativo all'analisi molecolare di oltre il 50% del totale dei casi incidenti dei 5 anni (242 pazienti). I risultati del campione analizzato mostrano inoltre che lo spessore delle lesioni rimosse nei familiari del probando- cioè dopo l'acquisizione da parte dei componenti della famiglia a rischio dell'informazione sulla presenza della familiarità e della mutazione nel gene di suscettibilità è risultato significativamente inferiore ai casi-probandi stessi e alla popolazione generale relativa allo stesso periodo 95-99. Inoltre risulta aumentato significativamente anche il numero di lesioni in situ rispetto alla popolazione generale. Il confronto è avvenuto raccogliendo i nuovi casi all'interno delle famiglie individuate dal caso-probanda sino al luglio 2004. I risultati sono stati presentati su invito alla "6th World Conference on Melanoma", Vancouver, Canada September 6-10, 2005.

Questi risultati preliminari costituiscono la verifica della fattibilità del presente progetto e testimoniano un trend significativo sulla ricaduta della prevenzione.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Il presente progetto, che utilizza come premesse i risultati del precedente studio, si propone come obiettivo principale la valutazione della ricaduta sulla prevenzione dell'analisi molecolare per i geni ad alta suscettibilità (CDKN2A,CDK4) per tutti i casi incidenti nella Liguria, indipendentemente dalla storia familiare di altri melanomi, ma con caratteristiche tipiche delle forme ereditarie (melanomi multipli, età di esordio giovanile, presenza di altre neoplasie nel probando o in parenti di 1° grado).

Le fasi possono essere così riassunte:

- completamento dello studio retrospettivo (95-99), con intervento del Registro Tumori per il recupero dei casi non rintracciabili e dei medici curanti per l'intervista con i parenti dei deceduti
- studio prospettico 2006-2007 con l'avvio di un nuovo progetto regionale, che permetterà di avere la segnalazione del caso incidente direttamente dalle Anatomie Patologiche informatizzate della Liguria e l'applicazione dello stesso protocollo utilizzato per il precedente progetto

Consuntivo progetti RC 2006-2008

- valutazione del contributo di altri geni di suscettibilità per altre sindromi che predispongono al cancro, indicati come possibili candidati a bassa penetranza (BRCA2, PTEN, LKB1, p53, HNPCC).

Beneficiari

Identificazione e caratterizzazione molecolare delle categorie maggiormente a rischio di portare mutazioni costitutive: melanomi multipli, età giovanile di esordio della malattia e melanomi familiari e altre forme rare come il melanoma amelanotico.

Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008

Fino ad oggi sono stati raccolti 110 casi di melanoma sporadico sottoposti ad un'intervista standardizzata, su questionario, sul ruolo di fattori ambientali e genetici e 16 pazienti con familiarità che sono stati inviati al servizio di genetica per consulenza genetica e testing. L'analisi molecolare è stata eseguita su 53 pazienti dei 110 sporadici: 4 pazienti affetti da melanoma sporadico e 3 tra quelli con melanoma familiare sono risultati positivi per mutazioni a carico del gene maggiore di suscettibilità al melanoma (CDKN2A). Per gli altri l'analisi molecolare è ancora in corso.

Dal 2001 ad oggi in totale sono stati raccolti 451 soggetti, 414 dei quali sporadici. L'analisi molecolare è stata eseguita su 369 pazienti dei 451 totali, di cui 39 sono risultati positivi per mutazioni a carico del gene maggiore di suscettibilità al melanoma (CDKN2A).

Risultati preliminari del nostro studio nella popolazione ligure avevano dimostrato che circa il 10% dei pazienti affetti da melanoma sporadico, ovvero senza una familiarità nota per la malattia, sono portatori di mutazione di suscettibilità; di questi quasi il 70% ha un'età di diagnosi inferiore ai 40 anni. Tali risultati derivano da una stima preliminare mediante arruolamento consecutivo nel tempo di pazienti affetti da melanoma sporadico che abbiano accettato di partecipare allo studio quando richiesto durante il loro follow-up.

Sono stati successivamente rielaborati i dati relativi alla casistica reclutata. Questo ha portato all'identificazione, come atteso, delle categorie maggiormente a rischio di portare mutazioni costitutive e all'elaborazione dei relativi risultati, che sono stati oggetto di pubblicazioni e di comunicazioni a congressi nazionali.

In particolare:

- *Melanomi multipli/singoli ed età di esordio.* Abbiamo valutato il contributo delle mutazioni germinali in CDKN2A in 398 melanomi singoli vs 95 multipli e trovato una frequenza di mutazione totale del 15,2% , 4 volte più alta nei multipli rispetto ai singoli. La probabilità di identificare mutazioni aumenta in presenza di storia familiare e più giovane età d'esordio nei melanomi multipli. Rispetto ai casi singoli, il rischio di portare mutazioni aumenta con il numero di lesioni nei casi multipli, indipendentemente dalla storia familiare. E' stato analizzato anche il ruolo di MC1R come modificatore del rischio di sviluppare melanoma multiplo, rispetto a singolo e come modificatore della penetranza delle mutazioni in CDKN2A. Nei casi multipli si è verificato che il numero di varianti in MC1R aumenta il rischio di sviluppare il melanoma. Inoltre si è visto che non c'è interazione tra MC1R e mutazioni in CDKN2A nella nostra popolazione, contrariamente a quanto avviene in altre.

L'alta frequenza di mutazione nei melanomi multipli, anche indipendentemente dalla storia familiare è rilevante per la consulenza genetica e il test molecolare nella nostra popolazione.

- *Melanomi familiari.* Un'analisi effettuata attraverso uno studio cooperativo tra il nostro centro e altri centri su famiglie selezionate con i criteri SIGUONC per l'invio alla consulenza e il test diagnostico molecolare (in collaborazione con il Dipartimento di Biologia Oncologia e Genetica dell'Università di Genova) ha mostrato un 33% di mutazione in CDKN2A a carico delle famiglie studiate. Si è visto che i pazienti appartenenti a famiglie con mutazione avevano un'età di esordio inferiore a quelli appartenenti a famiglie senza mutazione e che, tra i casi con mutazione il 23% sviluppava melanoma multiplo rispetto al 9% nei singoli. La frequenza di mutazione aumenta con il numero di pazienti con melanoma multiplo e raggiunge il 100% nelle famiglie con due o più casi di melanoma multiplo, confermando che il numero di casi con melanoma multiplo aumenta la probabilità di identificare una mutazione germinale in CDKN2A.

- *Melanomi amelanotici.* Si è cercato di indagare se esiste una spiegazione genetica per la distinzione tra melanoma pigmentato (PM) e amelanotico (AM), essendo quest'ultimo una categoria rara, più difficilmente diagnosticabile e pertanto con prognosi peggiore. Si è pertanto condotto uno studio collaborativo caso-caso che comprendeva 40 AM e 78 PM. Non si sono trovate differenze nella frequenza di mutazione in CDKN2A, ma è stata identificata una rara mutazione di splicing nel prodotto alternativo p14arf che segregava in una famiglia con il melanoma amelanotico. Questa rara mutazione potrebbe predisporre al fenotipo amelanotico in combinazione con varianti in MC1R e con l'espressione somatica coordinata di geni della pigmentazione e loro regolatori.

Elenco pubblicazioni:

Ghiorzo P.-Gargiulo S.-Pastorino L.-Nasti S.-Cusano R.-Bruno W.-Gliori S.-Sertoli M.R.-Burrioni A.-Savarino V.-Gensini F.-Sestini R.-Queirolo P.-Goldstein A.-Bianchi Scarra' G.

Impact of E27X, a novel CDKN2A germ line mutation, on p16 and p14ARF expression in Italian melanoma families displaying pancreatic cancer and neuroblastoma.

Hum. Mol. Genet. 15: 2682/2689, 2006

Pastorino L.-Bonelli L.-Ghiorzo P.-Queirolo P.-Battistuzzi L.-Balleari E.-Nasti S.-Gargiulo S.-Gliori S.-Savoia P.-Abate Osella S.-Bernengo M.G.-Bianchi Scarrà G.

CDKN2A mutations and MC1R variants in Italian patients with single or multiple primary melanoma.

Pigment Cell Melanoma Res. 21: 700-9, 2008

Bruno W.-Ghiorzo P.-Battistuzzi L.-Ascierto P.A.-Barile M.-Gargiulo S.-Gensini F.-Gliori S.-Guida M.-Lombardo M.-Manoukian S.-Menin C.-Nasti S.-Origone P.-Pasini B.-Pastorino L.-Peissel B.-Pizzichetta M.A.-Queirolo P.-Rodolfo M.-Romanini A.-Scaini M.C.-Testori A.-Tibiletti M.G.-Turchetti D.-Leachman S.A.-Bianchi Scarra' G.

Clinical genetic testing for familial melanoma in Italy: a cooperative study.

J. Am. Acad. Dermatol., submitted

Ghiorzo P.-Pastorino L.-Pizzichetta M.A.-Bono R.-Queirolo P.-Talamini R.-Annessi G.-Bruno W.-Nasti S.-Gargiulo S.-Battistuzzi L.-Sini M.C.-Palmieri G.-Bianchi Scarrà G. on behalf of the Italian Melanoma Intergroup.

Consuntivo progetti RC 2006-2008

The p14ARF g.193+1 G>A mutation in an Italian amelanotic melanoma family.
Melanoma Research, submitted

Realizzazione di un modello predittivo basato sull'individuazione di marcatori biologici che consentano di selezionare, in una popolazione di pazienti operati per tumore polmonare non a piccole cellule in stadio precoce, coloro che potrebbero maggiormente beneficiare di un trattamento chemioterapico adiuvante

Linea di ricerca: 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

Programma: a - Caratterizzazione del paziente con diagnostica convenzionale e biologica finalizzata all'ottimizzazione del trattamento

Responsabile: Francesco Grossi

Partecipanti: Paolo Pronzato

Durata: 2006-2008

Parole chiave: tumore polmonare non a piccole cellule; chemioterapia adiuvante; stadio I-II-IIIa; marcatori biologici; fattori prognostici

Altre strutture IST: S.C. Chirurgia Toracica (G. Ratto); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M. Truini); S.C. Patologia Clinica (M. Paganuzzi); S.S. Mutagenesi Molecolare e Riparazione del DNA (P. Degan); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (S. Viaggi); S.C. Trasferimento Tecnologico e coordinamento core facilities (T. Ruzzon, M. Spicchio); S.S. Tumori Polmonari (P. Russo); S.S. Epidemiologia Molecolare (S. Bonassi); S.C. Clinical Trials e Bioetica (L. Boni)

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica sperimentale

Area di interesse: terapeutica/quality of life

Soggetti cofinanziatori: Ministero della Salute; Fondazione CARIGE

Background

I carcinomi non a piccole cellule (NSCLC) rappresentano circa l'80% di tutte le neoplasie a partenza polmonare. Circa il 30% dei pazienti affetti da NSCLC presentano alla diagnosi uno stadio precoce di malattia e vengono operati ma più del 50% vanno incontro ad una recidiva di malattia. La sopravvivenza a 5 anni è raggiungibile nel 40-50% dei pazienti operati. La maggioranza delle recidive post-chirurgiche è rappresentata da metastasi a distanza mentre il rischio di recidiva locale varia tra il 10 e il 15% a seconda dello stadio di malattia. Circa l'80% delle riprese di malattia avviene nei primi due anni dall'intervento chirurgico. L'utilizzo di un trattamento chemioterapico somministrato dopo l'intervento chirurgico (adiuvante) con l'obiettivo di eradicare eventuali micro metastasi, che non possono essere evidenziate dagli esami clinici e strumentali, è diventato negli ultimi anni lo standard grazie ai risultati di numerosi studi che ne dimostrano l'efficacia rispetto al solo intervento chirurgico. Il risultato che si ottiene con la chemioterapia adiuvante è simile a quello che otteniamo, con il trattamento adiuvante, in altri tumori come la mammella e il colon-retto. I regimi chemioterapici che hanno dimostrato di essere efficaci in questi stadi di malattia contengono platino (cisplatino o carboplatino) e un chemioterapico di terza generazione (vinorelbina o paclitaxel). Questi regimi hanno dimostrato una elevata tossicità, specie ematologica, nei pazienti operati consentendo la somministrazione, con le dosi e nei tempi previsti, solo nel 60% dei pazienti, dimostrando che la chemioterapia adiuvante può di fatto essere somministrata solo in pazienti selezionati. Essendo la chemioterapia adiuvante un trattamento tossico ed efficace in pochi pazienti rende necessari ulteriori studi che ci consentano di selezionare meglio i pazienti candidabili per questa terapia.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Su questo razionale è stato costruito uno studio che ha un triplice obiettivo: 1) individuare regimi chemioterapici meno tossici che consentano al maggior numero di pazienti di ricevere un trattamento adeguato; 2) realizzare un modello predittivo basato su marcatori biologici che consentano di selezionare i pazienti che maggiormente potrebbero beneficiare da questi trattamenti; 3) caratterizzare il tumore al fine di poter pianificare eventuali trattamenti futuri qualora si verificasse una ripresa di malattia.

Beneficiari

Pazienti affetti da NSCLC in stadio IB-IIIa operati radicalmente e candidabili per una chemioterapia adiuvante.

Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008

Per la realizzazione dell'obiettivo 1 è in corso uno studio di fase II randomizzato a due braccia per un totale di 140 pazienti che prevede, entro il 2010, la chiusura del reclutamento. I pazienti vengono trattati con cisplatino + vinorelbina o vinorelbina + gemcitabina ipotizzando che questo regime possa essere tollerato meglio a parità di efficacia. La scelta dei regimi da studiare e delle terapie di supporto è frutto di alcune analisi ragionate della letteratura disponibile che ci hanno consentito di confermare la scelta iniziale del progetto di somministrare una chemioterapia e non un trattamento con farmaci biologici, come gli inibitori dell'angiogenesi o di EGFR, che al momento non hanno ancora dati scientifici a supporto di un loro utilizzo negli stadi precoci del NSCLC a fronte di tossicità (ad esempio cutanee per gli inibitori di EGFR) non sempre facilmente curabili [1-6]. Dati preliminari di tossicità confermano l'ipotesi

Consuntivo progetti RC 2006-2008

che il regime senza cisplatino (vinorelbina + gemcitabina) abbia un profilo di tollerabilità migliore. Dei pazienti che stiamo reclutando nello studio disponiamo di campioni di tessuto tumorale e parenchima polmonare sani, di linfonodi con e senza malattia e di campioni ematici prelevati prima dell'intervento chirurgico, prima dell'inizio della chemioterapia e durante il follow-up. Questi campioni tissutali vengono utilizzati per la realizzazione dell'obiettivo 2 attraverso la realizzazione di un modello predittivo costruito su marcatori biologici predittivi di prognosi, sensibilità o resistenza al trattamento e tossicità del trattamento stesso. I marcatori in studio sono:

a) Predittori di prognosi: cyclin E, cyclin B1, p21, p27, p16, survivin, collagen XVIII e vascular endothelial cell growth factor (su campioni di tessuto); CEA, CYFRA 21-1, NSE e CD15 (su campioni ematici); Arginasi-2, Sintasi dell'Ossido Nitrico e Indolamina 2,3 Diossigenasi (su campioni di tessuto ed ematici).

b) Predittori di risposta ai farmaci in studio: ERCC1 mRNA, ribonucleotide reductase mRNA, beta-tubulin III and stathmin; Arginasi, Sintasi dell'Ossido Nitrico e Indolamina 2,3 Diossigenasi (su campioni di tessuto ed ematici).

c) Predittori di tossicità: Polimorfismi in ERCC1 (su campioni ematici).

Alcuni di questi marcatori (arginasi-2, NSE) sono già stati testati preliminarmente su campioni di sangue disponibili dimostrando un loro possibile utilizzo anche negli stadi precoci di malattia [7, 8].

Parte dei campioni di tessuto utilizzati per l'obiettivo 2 vengono attualmente testati per realizzare l'obiettivo 3 attraverso lo studio di EGFR (mutazione, amplificazione, espressione) e K-ras. Per questo obiettivo i risultati sono attesi a breve.

Elenco pubblicazioni:

Belvedere O.-Grossi F.
Lung cancer highlights from ASCO 2005.
Oncologist 11:39/50, 2006

Grossi F.-Tiseo M.
Granulocyte growth factors in the treatment of non small cell lung cancer (NSCLC).
Crit. Rev. Oncol. Hematol. 58:221/230, 2006

Tiseo M.-Franciosi V.-Grossi F.-Ardizzoni A.
Adjuvant chemotherapy for non small cell lung cancer: ready for clinical practice?
Eur. J. Cancer 42:8/16, 2006

Grossi F.-Aita M.
Bevacizumab and non small cell lung cancer: starving the enemy to survive.
Expert Opin. Biol. Ther. 7:1107/1119, 2007

Aita M.-Fasola G.-Defferrari C.-Brianti A.-Dal Bello M.G.-Follador A.-Sinaccio G.-Pronzato P.-Grossi F.
Targeting the VEGF pathway: antiangiogenic strategies in the treatment of non small cell lung cancer.
Crit. Rev. Oncol. Hematol. 68:183/196, 2008

Gridelli C.-Maione P.-Amoroso D.-Baldari M.-Bearz A.-Bettoli V.-Cammilluzzi E.-Crinò L.-De Marinis F.-Di Pietro FA.-Grossi F.-Innocenzi D.-Micali G.-Piantedosi FV.-Scartozzi M.
Clinical significance and treatment of skin rash from erlotinib in non-small cell lung cancer patients: results of an Experts Panel Meeting.
Crit Rev Oncol Hematol. 66:155-62, 2008

Rotondo R.-Mastracci L.-Piazza T.-Barisione G.-Fabbi M.-Cassanello M.-Costa R.-Morandi B.-Astigiano S.-Cesario A.-Sormani M.-Ferralazzo G.-Grossi F.-Ratto G.B.-Ferrini S.-Frumento G.
Arginase 2 is expressed by human lung cancer, but it neither induces immune suppression, nor affects disease progression.
Int. J. Cancer 123:1108/1116, 2008

Tiseo M.-Ardizzoni A.-Cafferata M.-Loprevite M.-Chiaramondia M.-Filiberti R.-Marroni P.-Grossi F.-Paganuzzi M.
Predictive and prognostic significance of neuron specific enolase (NSE) in non small cell lung cancer.
Anticancer Res. 28:507/514, 2008

Combinazioni chemioterapiche in associazione a farmaci biologici nel trattamento delle neoplasie gastroenteriche

Linea di ricerca: 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

Programma: b - Valutazione dell'efficacia di nuovi approcci terapeutici: studi di nuovi farmaci, di nuove associazioni, di nuove tecniche, tecnologie o strategie terapeutiche

Responsabile: Silvana Chiara

Durata: 2006-2008

Parole chiave: carcinoma colon-retto; cetuximab; bevacizumab; terapia neoadiuvante; terapia I linea; terapia adiuvante

Consuntivo progetti RC 2006-2008

Altre strutture IST: S.C. Oncologia Radioterapica (A. Bacigalupo); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (B. Gatteschi, S. Salvi)

Altri Enti coinvolti: Policlinico di Modena, Dipartimento Integrato Oncologia ed Ematologia (P. Conte); Centri afferenti al Gruppo Oncologico Nord-Ovest (GONO) coordinati dall'Oncologia Medica dell'Azienda USL 6 di Livorno (A. Falcone)

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica sperimentale

Area di interesse: terapeutica/quality of life

Soggetti cofinanziatori: Roche; Amgen

Background

Gli studi di associazione alla chemioterapia di prima (Hurwitz 2004) e seconda linea (Giantonio 2005) dell'anticorpo anti- VEGF Bevacizumab hanno dimostrato un incremento delle risposte obiettive, della DFS e dell'OS del paziente metastatico, indipendentemente dalle caratteristiche biologiche della malattia. Resta ad oggi da definire il beneficio dell'utilizzo del Bevacizumab nella terapia adiuvante e l'efficacia del regime FOLFIRI con questo agente biologico.

Nei tumori del colon-retto l'espressione dell' EGFR è associata ad una malattia più aggressiva e ad una prognosi più sfavorevole. Gli studi clinici già pubblicati hanno dimostrato che l'associazione dell'inibitore dell' EGFR Cetuximab alla chemioterapia è in grado di superare la resistenza del tumore alla chemioterapia stessa inducendo un tasso significativo di risposte obiettive anche in pazienti pesantemente pretrattati (studio BOND-Cunningham 2004). Dati incoraggianti, in termini di risposte obiettive e PFS, sono stati riportati negli studi di prima e seconda linea con chemioterapia associata a Cetuximab (studio CRYSTAL, studio EPIC). Gli stessi dati si sono registrati, in via preliminare (ASCO 2008) con l'associazione alla chemioterapia di prima linea dell'anticorpo anti-EGFR Panitumumab. Un recente studio clinico di fase III, condotto su pazienti con neoplasie localmente avanzate del distretto testa-collo, ha valutato l'associazione di Cetuximab alla radioterapia, dimostrando un significativo miglior controllo locoregionale di malattia e un aumento di sopravvivenza, rispetto al trattamento con sola radioterapia (Bonner, New Engl J Med 2006). Dati recentemente pubblicati hanno però evidenziato come solo i pazienti EGFR positivi e K-Ras wild-type trovino giovamento dall' uso di questi anticorpi.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Il progetto intende valutare il ruolo degli agenti biologici in associazione alla chemioterapia in differenti setting di pazienti.

Nello stadio avanzato si intende perseguire la strategia di miglioramento dei risultati in prima linea nei pazienti affetti da carcinoma coloretale metastatico con un regime chemioterapico a tre farmaci (oxaliplatino, irinotecano e fluoropirimidine) e con l'impiego dell'anticorpo monoclonale anti-VEGFR, bevacizumab. Inoltre si vuole definire l'efficacia del regime FOLFIRI in associazione a bevacizumab come trattamento di I linea.

Nei pazienti con carcinoma del colon radicalmente operato ed eleggibili ad una terapia adiuvante, si intende verificare l'efficacia dell'agente biologico bevacizumab in termini di RFS.

Nei pazienti con neoplasia localmente avanzata del retto, l'obiettivo è l'incremento della risposta completa patologica e lo studio di markers biologici predittivi la risposta al trattamento stesso, che prevede l'associazione dell'anticorpo monoclonale cetuximab al trattamento chemioradioterapico standard.

Beneficiari

Pazienti con neoplasia coloretale stadio avanzato, pazienti con neoplasia del retto localmente avanzata, pazienti con neoplasia del colon sottoposti a chirurgia radicale e candidati a trattamento adiuvante.

Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008

- Studio di fase II nel carcinoma del retto localmente avanzato: I risultati finali dimostrano che il trattamento è fattibile con tossicità prevalentemente cutanea; il tasso di risposte complete patologiche è inferiore a quanto atteso (8%) anche se si è osservato tumor downstaging nel 60% dei pazienti. Lo studio è stato pubblicato (Bertolini F. et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008).

- Studio di efficacia e tollerabilità della combinazione di bevacizumab e irinotecano associato a fluorouracile infusione nel trattamento di I linea del carcinoma coloretale metastatico: Il trattamento è risultato ben tollerato con un profilo di tossicità paragonabile ad altri schemi con chemioterapia standard +bevacizumab. Buono il controllo della malattia metastatica con risposte obiettive pari al 53% e stabilità di malattia nel 33%. Incoraggianti i risultati in termini di PFS (PFS mediana di 11.1 mesi). Lo schema può essere considerato trattamento standard nei pazienti con neoplasia coloretale stadio avanzato. La relativa pubblicazione è submitted.

- Studio di fase II di chemioterapia con capecitabina+oxaliplatino+irinotecano in pazienti con carcinoma coloretale metastatico: i dati preliminari sono stati presentati all'AIOM 2006 e 2007, al IX World Congress GI 2007 ed al Congresso GONO 2007. Il trattamento si è dimostrato fattibile con tossicità prevalentemente gastrointestinale e midollare e un tasso di risposte incoraggiante (71%). I risultati della fase I sono stati pubblicati (Fornaro L. et al., Cancer Chemother Pharmacol, 2008).

- Studio di fase II di terapia di I linea con il regime FOLFOXIRI in associazione a bevacizumab nei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico: i risultati preliminari sono stati presentati al Congresso GONO 2007 e al Congresso ESMO 2008. Nei 41 pazienti valutabili le RO sono 71% ed il disease control rate 100%. Le tossicità G3-4 sono state neutropenia, diarrea e d ipertensione (36%, 8% e 12% rispettivamente)

- Gli studi di chemioterapia adiuvante sono in corso.

Elenco pubblicazioni:

De Paoli A.-Chiara S.-Luppi G.-Friso M.-Beretta G.-Del Prete S.-Pasetto L.-Santantonio M.-Sarti E.-Mantello G.-Innocente R.- Frustaci S.-Corvo' R.-Rosso R.

Consuntivo progetti RC 2006-2008

Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced, resectable, rectal cancer: a multicentric phase II study.

Ann. Oncol. 17:246/251, 2006

Cascinu S.-Labianca R.-Barone C.-Santoro A.-Carnaghi C.-Cassano A.-Beretta G.-Catalano V.-Bertetto O.-Barni S.-Frontini L.-Aitini E.-Rota S.-Torri V.-Floriani I.-Italian Group Study Digestive Tract Cancer-Chiara S.

Adjuvant treatment of high risk, radically resected gastric cancer patients with 5/fluorouracil, leucovorin, cisplatin, and epidoxorubicin in a randomized controlled trial.

J. Natl. Cancer Inst. 99:601/607, 2007

Falcone A.-Ricci S.-Brunetti I.-Pfanner E.-Allegrini G.-Barbara C.-Crino' L.-Benedetti G.-Evangelista W.-Fanchini L.-Cortesi E.-Picone V.-Vitello S.-Chiara S.-Granetto C.-Porcile G.-Fioretto L.-Orlandini C.-Andreuccetti M.-Masi G.

Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest.

J. Clin. Oncol. 25:1670/1676, 2007

Bengala C.-Bettelli S.-Bertolini F.-Salvi S.-Chiara S.-Sonaglio C.-Losi L.-Bigiani N.-Sartori G.-Dealis C.-Malavasi N.-D'Amico R.-Luppi G.-Gatteschi B.-Maiorana A.-Conte P.F.

Epidermal growth factor receptor gene copy number, K-ras mutation and pathological response to preoperative cetuximab, 5-FU and radiation therapy in locally advanced rectal cancer

Annals of Oncology Epub Dec 18, 2008

Bertolini F.-Chiara S.-Bengala C.-Antognoli P.-Dealis C.-Zironi S.-Malavasi N.-Scolaro T.-Depenni R.-Jovic G.-Sonaglio C.-Rossi A.-Luppi G.-Conte P.F.

Neoadjuvant treatment with single-agent cetuximab followed by 5-FU, cetuximab and pelvic radiotherapy: A phase II study in locally advanced rectal cancer.

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Epub Nov 10, 2008

Fornaro L.-Masi G.-Bursi S.-Loupakis F.-Vasile E.-Antonuzzo A.-Chiara S.-Pfanner E.-Di Paolo A.-Bocci G.-Del Tacca M.-Falcone A.

A dose finding and pharmacokinetic study of capecitabine in combination with oxaliplatin and irinotecan in metastatic colorectal cancer.

Cancer Chemother. Pharmacol. Epub Oct 7, 2008

Efficacia e tossicità di Trastuzumab alla dose di mantenimento di 1 mg/Kg/settimana vs la dose standard di 2mg/Kg/settimana in associazione alla chemioterapia nel trattamento di pazienti affette da carcinoma mammario metastatico: studio multicentrico di fase III

Linea di ricerca: 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

Programma: b -Valutazione dell'efficacia di nuovi approcci terapeutici: studio di nuovi farmaci, di nuove associazioni, di nuove tecniche, tecnologie e strategie terapeutiche

Responsabile: Lucia Del Mastro

Partecipanti: Claudia Bighin

Durata: 2006-2008

Parole chiave: trastuzumab; carcinoma mammario; chemioterapia; studio fase III; dose

Altre strutture IST: S.C. Epidemiologia Clinica (P. Bruzzi); S.C. Clinical Trials e Bioetica (L. Boni)

Altri Enti coinvolti: circa 100 U.O. di Oncologia Medica afferenti al gruppo GIM (Gruppo Italiano Mammella); Istituto Regina Elena, Roma; Università degli Studi di Napoli (S. Placido); Ospedale di Negrar, Verona (M. Venturini)

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica sperimentale

Area di interesse: terapeutica/quality of life

Soggetti cofinanziatori: Agenzia Italiana del Farmaco

Background

Il Trastuzumab (T) in combinazione con la chemioterapia è il trattamento standard di prima linea delle pazienti affette da carcinoma mammario metastatico con overespressione di HER2. Il trattamento con T determina una maggiore efficacia rispetto alla chemioterapia da sola, ma determina anche un incremento del numero degli eventi cardiotossici che varia dal 13% al 27. Anche se il meccanismo patofisiologico della cardiotossicità associata a T, non è ancora ben noto, un possibile ruolo della dose cumulativa di T ricevuta non può essere escluso. Lo schema standard per il T prevede una somministrazione settimanale con una dose di carico di 4 mg/Kg endovena seguita da una dose di mantenimento di 2 mg/Kg somministrata fino a progressione di malattia. La concentrazione sierica di T necessaria per

Consuntivo progetti RC 2006-2008

ottenere attività antitumorale nel carcinoma mammario è pari a 10-20 mg/L. Il T ha una farmacocinetica non lineare, una bassa clearance (0.226 L/d) ed una lunga emi-vita (28 giorni), con conseguente accumulo dopo ripetute somministrazioni. Lo schema settimanale attualmente utilizzato (scelto sulla base di uno studio di farmacocinetica su soli 3 pazienti) determina una concentrazione sierica media di 81.4 mg/L. Questi dati indicano quindi che le concentrazioni di T allo steady-state sono molto più elevate rispetto a quelle richieste per ottenere l'attività clinica: circa 80 mg/L rispetto ai 10-20 mg/L richiesti. Pertanto si può ipotizzare che la concentrazione attiva di 10-20 mg/L possa essere ottenuta con una dose di mantenimento dimezzata (1 mg/Kg) rispetto a quella attuale. Poiché non sono disponibili studi di fase III di confronto tra la dose standard di T ed una dose più bassa, il presente progetto ha lo scopo di confrontare la dose di mantenimento standard di T con una dose ridotta del 50% in termini di efficacia, tossicità e farmacocinetica in pazienti affette da carcinoma mammario metastatico candidate a trattamento con chemioterapia + T. L'utilizzo di una dose di T dimezzata, oltre ai vantaggi clinici, comporterebbe un notevole risparmio economico in considerazione dell'elevato costo del T.

Disegno dello studio: Studio di Fase III multicentrico. Numero di pazienti totali: 750.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

- Confrontare l'efficacia e la cardiotoxicità di T alla dose di mantenimento di 1 mg/Kg/settimana rispetto alla dose standard di 2 mg/Kg/settimana in pazienti candidate a terapia di prima linea con chemioterapia + T;
- Confrontare la farmacocinetica del T nei 2 bracci di trattamento.
- Sintesi chimica di mimotopi necessari per la valutazione della concentrazione sierica di T.

Beneficiari

Pazienti, Servizio Sanitario Nazionale, Comunità scientifica.

Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008

Messa a punto metodica ELISA per dosaggio Trastuzumab

Il peptide di sequenza NH₂-Gln-Leu-Gly-Pro-Tyr-Glu-Leu-Trp-Glu-Leu-Ser-Hys-CONH₂ è stato sintetizzato mediante sintesi manuale in fase solida secondo la strategia Fmoc. L'utilizzo di una resina ammidica come supporto solido ha permesso di ottenere un peptide modificato sulla porzione carbossi-terminale con la formazione di un gruppo ammidico. La sequenza peptidica è stata inoltre modificata attraverso l'inserimento sul gruppo amminico terminale di un spaziatore contenente un catena carboniosa a 8 atomi di carbonio (linker 8-ammino carbossilico) a sua volta funzionalizzato e legato con legame carboamidico con una molecola di biotina. Tali modificazioni sono state effettuate sulla sequenza peptidica opportunamente protetta in modo da inserirle in una posizione univoca sulla catena peptidica. L'utilizzo di uno spaziatore tra l'ultimo amminoacido e la molecola di biotina ha permesso di ottenere un costrutto che mantenesse inalterate le caratteristiche chimico-fisiche della struttura evitando la possibilità di avere interazioni aspecifiche tra la sequenza peptidica e la molecola di biotina. Al termine della sintesi il prodotto è stato in primo luogo analizzato mediante cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC) quindi purificato attraverso l'utilizzo della tecnica HPLC preparativa in fase inversa e infine sottoposto a caratterizzazione strutturale mediante tecniche di HPLC analitica accoppiate alla spettrometria di massa elettrospray.

La metodica ELISA utilizzata è del tipo a "sandwich". Sono state utilizzate delle piastre "streptavidin-coated" (Nunc immobilizer). Il coating è stato ottenuto con soluzioni in tampone fosfato (PBS) con Tween-80 0.05% contenente il peptide sintetizzato o biotina alla concentrazione finale di 1 µg/mL;

La rivelazione è stata eseguita con Goat Anti-human IgG Alkaline-Phosphatase Conjugate (Southern Biotech) e reattivo enzimatico *p*-nitrophenyl phosphate (pNPP) alla lunghezza d'onda di 405 nm.

Per costruire la curva standard di taratura è preparato del siero diluito (1:200) contenente T a concentrazioni note nell'intervallo 0.05-1 µg/mL corrispondenti a concentrazioni nel siero non diluito di 10-200 µg/mL. Il dosaggio ha mostrato linearità e specificità con un limite minimo di quantificazione di 10 mcg/mL. I coefficienti di variazione intra e inter-dosaggio sono risultati essere <20%.

Per valutare l'interferenza correlata alla matrice sono stati analizzati 8 campioni di siero ottenuti da volontari sani. Le concentrazioni di T ottenute nel siero di volontari sani (n=8) erano tutte sotto il limite inferiore di quantificazione.

Per escludere interferenze legate all'uso di altri anticorpi monoclonali sono stati analizzati sieri con aggiunta di concentrazioni note di Bevacizumab, Cetuximab e Rituximab. Nessuna risposta è stata osservata quando questi anticorpi sono stati analizzati con lo stesso metodo.

Sono stati analizzati i campioni di siero di 14 pazienti in terapia trisettimanale con T da almeno 6 settimane. Un binding specifico al peptide è stato osservato in tutti i sieri ottenuti da pazienti con tumore della mammella e in terapia con T (n=14).

La metodica si è dimostrata adeguata per il dosaggio del trastuzumab in sieri di pazienti in terapia con Herceptin.

E' iniziato il reclutamento delle pazienti. Sono stati attivati 6 centri ed altri 38 centri sono in fase di attivazione.

Elenco pubblicazioni:

Venturini M, Bighin C, Monfardini S, Cappuzzo F, Olmeo N, Durando A, Puglisi F, Nicoletto O, Lambiase A, Del Mastro L. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with epirubicin and docetaxel as first-line treatment for HER2-overexpressing metastatic breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 95(1): 45-53, 2006

Nuove strategie terapeutiche nel melanoma basate sull'uso di anticorpi monoclonali a bersaglio immunologico (Ab anti CTLA4) e valutazione di meccanismi coinvolti nella resistenza alla chemioterapia e all'immunoterapia

Linea di ricerca: 3 – Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

Consuntivo progetti RC 2006-2008

Programma: b – Valutazione dell'efficacia di nuovi approcci terapeutici: studio di nuovi farmaci, di nuove associazioni, di nuove tecniche, tecnologie o strategie terapeutiche

Responsabile: Paola Queirolo

Durata: 2006-2008

Parole chiave: chemioterapia-immunoterapia; anticorpi monoclonali; ricerca traslazionale

Altre strutture IST: S.C. Terapia Immunologica (S. Ferrini); S.C. Immunologia (M.C. Mingari); S.C. Genetica dei Tumori (M.P. Pistillo)

Altri Enti coinvolti: Gruppi EORTC MG

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica sperimentale

Area di interesse: terapeutica/quality of life

Soggetti cofinanziatori: PFIZER, BRISTOL, EORTC

Background

Quando avviene l'interazione fra i recettori si ha una cascata di eventi che porta allo spegnimento della risposta immunitaria. Il recettore CTLA-4, presente sulla superficie cellulare dei linfociti T, è il ligando di molecole costimolatorie presenti sulla superficie cellulare delle APC. La rottura della tolleranza immunologica tramite l'utilizzo di specifici anticorpi è il razionale del progetto. Infatti è stata dimostrata un'attività contro cellule tumorali mediata dalle cellule immuni.

La temozolomide somministrata con una schedula particolare (1 settimana di terapia e 1 settimana di riposo), è in grado di depletare l'enzima O6 alchil-transferasi, che conferisce resistenza alle cellule di melanoma. La valutazione di tale enzima è ora possibile sia nel sangue periferico che nel tessuto tumorale per studi nell'ambito della ricerca traslazionale di proteomica e genomica.

Sul versante dell'immunoterapia ci sono inoltre alcuni aspetti da valutare nell'ambito di studi randomizzati, ovvero se l'utilità dell'interferone in adiuvante sia dovuta all'induzione con alte dosi nel primo mese o ad una prolungata somministrazione del farmaco anche a basse dosi (Queirolo P. et al., Melanoma Res. 2005 - Queirolo P.-Acquati M. Melanoma Res. 2005)

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

- Verificare se la rottura della tolleranza immunologica possa condurre ad una risposta del sistema immunitario verso le cellule di melanoma. Verificare tramite studi ancillari di ricerca traslazionale, in particolare di genomica (analisi dei polimorfismi genici), quali siano i pazienti che possano beneficiare al meglio di una terapia biologica con ab anti CTLA4 in prima linea nell'ambito di uno studio randomizzato e in seconda linea nell'ambito di uno studio di fase II.
- Valutare una nuova modalità di somministrazione della chemioterapia volta a superare le resistenze enzimatiche al farmaco impiegato (temozolomide o dacarbazina). Validare nuovi criteri predittivi di risposta alla chemioterapia legati all'ospite e al tumore, già identificati con la ricerca traslazionale, in uno studio di fase III randomizzato EORTC che si propone di confrontare la dacarbazina alla temozolomide nella fase avanzata.
- Valutare una nuova modalità di somministrazione dell'interferone nei pazienti in III stadio, impiegando la sola fase di induzione della terapia ad alte dosi (schema Kirkwood) di un mese verso nessun trattamento (studio ECOG)
- Valutare la terapia con dosi intermedie di interferone per 5 anni verso il controllo in pazienti in III stadio (EORTC). Di questo studio, di cui è chiuso l'arruolamento ma è in corso il trattamento, attendiamo i risultati nei prossimi 3 anni.

Beneficiari

Pazienti affetti da melanoma.

Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008

Nel 2008 sono stati attivati ulteriori studi con gli anticorpi anti-CTLA-4, in particolare con il tremelimumab sia in prima che seconda linea. Inoltre è stato attivato uno studio di fase III coordinato dall'EORTC per valutare l'efficacia di ipilimumab come terapia adiuvante nei pazienti in III stadio.

Altri targeted therapies a bersaglio immunologico sono state oggetto di studi clinici.

Le conoscenze acquisite sulla risposta immunitaria contro le neoplasie hanno portato alla realizzazione di nuovi farmaci a bersaglio immunologico. Il farmaco BMS-663513 è un anticorpo monoclonale diretto verso la molecola costimolatoria CD137, presente sulla superficie delle cellule immunitarie. La sua somministrazione è atta ad aumentare l'attività delle cellule deputate alla risposta immunitaria contro le cellule di melanoma. Questo nuovo anticorpo agonista del recettore CD137 ha dimostrato una attività in alcuni tumori metastatici in fase I. Nel 2008 abbiamo iniziato e già concluso l'arruolamento di pazienti con melanoma metastatico in uno studio di fase II dose- finding con tale anticorpo.

Abbiamo inoltre a disposizione un nuovo farmaco, STA-4783, ovvero l'elesclomolo, di cui è partita e già quasi conclusa la sperimentazione in combinazione con taxolo nei pazienti affetti da melanoma metastatico. L'aumento dello stress ossidativo all'interno della cellula di melanoma tramite il farmaco STA-4783 è in grado di potenziare gli effetti citotossici del taxolo. L'utilità di questa strategia verrà verificata in questo studio randomizzato di fase III in prima linea attivo presso il nostro centro.

Dal 2006 al 2008 sono stati quindi oggetto di studi clinici:

- Ipilimumab in seconda linea e in extended schedule (protocollo 08 e 025 Bristol) nel melanoma metastatico e attualmente in uso compassionate
- Ipilimumab adiuvante nei pazienti con melanoma (III stadio) (studio EORTC)

Consuntivo progetti RC 2006-2008

- Elesclomolo (STA-4783) in combinazione a Taxolo in I linea nei pazienti con melanoma in stadio IV (studio Symmetry Synta)
- Anticorpo anti cd137: valutazione in uno studio clinico di fase II dell'attività e del dosaggio ottimale del farmaco BMS-663513 in pazienti pre-trattati.
Negli studi con anti-CTLA-4 abbiamo arruolato 20 pazienti. L'attività del farmaco è stata dimostrata e i dati preliminari sono stati presentati all'ASCO Annual Meeting 2008. Nel 2007 sono stati arruolati nei protocolli del nostro progetto i pazienti con melanoma in III e IV stadio. L'arruolamento si è concluso. Gli studi prevedono ora il follow up dei pazienti che hanno risposto alla terapia immunologica con gli anticorpi anti CTLA-4 (ipilimumab e tremelimumab), effettuata sia in prima che seconda linea di trattamento.
Nello studio di terapia adiuvante con interferone pegylato abbiamo arruolato 15 pazienti e i dati sono stati pubblicati (Lancet 2008). Non sembrano esservi globalmente differenze in termini di sopravvivenza globale a favore dei pazienti che eseguono terapia con interferone verso il controllo. Il dato più interessante è il vantaggio in DMFS nei pazienti con linfonodo sentinella positivo e ulcerazione del tumore primitivo che vengono sottoposti a trattamento adiuvante verso il controllo

Elenco pubblicazioni:

Bajetta E.-Del Vecchio M.-Nova P.-Fusi A.-Daponte A.-Sertoli M.R.-Queirolo P.-Taveggia P.-Bernengo M.-Legha S.-Formisano B.-Cascinelli N.

Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin/2 and interferon alpha2b in metastatic melanoma.
Ann. Oncol. 17:571/577, 2006

Queirolo P.-Acquati M.
Targeted therapies in melanoma.
Cancer Treat. Rev. 32:524/531, 2006

Queirolo P.-Acquati M.
Medical treatment of uveal melanoma.
Tumori 93:27/30, 2007

Solari N.-Acquati M.-Queirolo P.-Stella M.-Di Somma C.-Truini M.-Cafiero F.
Primary melanoma of the esophagus with non metastatic dark lymph nodes in a female breast cancer patients.
Anticancer Res. 27:2849/2854, 2007

Eggermont A.-Suciu S.-Santinami M.-Testori A.-Kruit W.-Marsden J.-Punt C.-Sales F.-Gore M.-Mackie R.-Kusic Z.-Dummer R.-Hauschild A.-Musat E.-Spatz A.-Keilholz U.-EORTC Melanoma Group-Sertoli M.R.-Queirolo P.
Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa/2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial.
Lancet 372:117/126, 2008

Maio M.-Nicolay H.-Ascierto P.-Belardelli F.-Camerini R.-Colombo M.-Queirolo P.-Ridolfi R.-Russo V.-Anzalone L.-Fonsatti E.-Parmiani G.
The italian network for tumor biotherapy (NIBIT): getting together to push the field forward.
J. Transl. Med. 6:8;1/8;8, 2008

Strategia terapeutica nel trattamento del carcinoma mammario metastatico HER-2 negativo pre-trattato con antracicline e/o taxani

Linea di ricerca: 3 – Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

Programma: b – Valutazione dell'efficacia di nuovi approcci terapeutici: studio di nuovi farmaci, di nuove associazioni, di nuove tecniche, tecnologie o strategie terapeutiche

Responsabile: Claudia Bighin

Partecipanti: Lucia Del Mastro

Durata: 2006-2008

Parole chiave: erlotinib; gemcitabina; paclitaxel; docetaxel; carcinoma mammario metastatico; farmacocinetica

Altre strutture IST: S.C. Genetica dei Tumori (G. Lunardi)

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica sperimentale

Area di interesse: terapeutica/quality of life

Soggetti cofinanziatori: Roche S.p.A.; Ely Lilly

Consuntivo progetti RC 2006-2008

Background

Il carcinoma mammario è la principale causa di morte per tumore nelle donne tra i 40 e i 55 anni di età e la sua incidenza aumenta con l'età. Mentre molte pazienti con malattia iniziale e localizzata possono essere guarite, un numero significativo di donne va incontro a recidiva e circa il 30-35% di tutte le donne con carcinoma mammario muore per la malattia metastatica.

Molti sono i regimi chemioterapici che possono essere considerati standard nella malattia metastatica. Esiste un consenso generale che nella paziente che non è mai stata trattata con chemioterapia l'associazione di antracicline (doxorubicina o epirubicina) e taxani (paclitaxel o docetaxel) rappresenta il trattamento di scelta. Recentemente però tale associazione è diventata parte integrante della terapia adiuvante della pazienti con carcinoma mammario operato con linfonodi positivi in seguito ai risultati positivi di molti studi randomizzati. Quindi, quotidianamente l'oncologo si trova a trattare pazienti con carcinoma mammario metastatico che hanno già ricevuto antracicline e/o taxani come chemioterapia adiuvante. Inoltre, esistono pazienti che hanno controindicazioni alla somministrazione di tali farmaci (per esempio malattie cardiovascolari o malattie neurologiche croniche).

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Questo progetto di ricerca aveva l'obiettivo di valutare l'utilizzo di nuovi farmaci o di nuove schedule di farmaci nel carcinoma mammario metastatico già trattato con antracicline e/o taxani o con controindicazioni a tali farmaci.

Le pazienti con carcinoma mammario HER-2 negativo pre-trattate con antracicline o con controindicazioni a tali farmaci vengono trattate all'interno di uno studio clinico multicentrico randomizzato fattoriale (studio GEM-TAX) con 4 bracci di trattamento. Gli obiettivi principali di tale studio sono confrontare il Time to Progression (TTP) delle pazienti trattate con Docetaxel e Gemcitabina verso Paclitaxel e Gemcitabina e confrontare il TTP delle pazienti trattate con una schedula settimanale verso una standard trisettimanale.

Le pazienti con carcinoma mammario HER-2 negativo pre-trattate sia con antracicline che taxani o con controindicazioni a tali farmaci sono state trattate all'interno di uno studio clinico dose finding (studio TXV) che aveva l'obiettivo di determinare la massima dose tollerata (MTD) dell'Erlotinib (un inibitore della tirosin-chinasi del recettore EGFR) somministrato dopo una chemioterapia di prima linea o seconda linea con Vinorelbina e Capecitabina. Nelle pazienti che hanno assunto Erlotinib sono stati inoltre eseguiti prelievi ematici seriati per stabilire la farmacocinetica di tale farmaco (in collaborazione con la S.C. Genetica dei Tumori, Dott. G. Lunardi).

Beneficiari

I beneficiari di questo progetto sono le pazienti con carcinoma mammario metastatico HER-2 negativo pre-trattate con antracicline e taxani o con controindicazioni a tali farmaci.

Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008

Lo studio GEM-TAX è ancora in corso di arruolamento e ad oggi sono state randomizzate 206 pazienti da 37 centri italiani partecipanti. Nel nostro Istituto sono state arruolate 22 pazienti (6 nel braccio A, 5 nel braccio B, 6 nel braccio C e 5 nel braccio D). Non sono previste analisi ad interim.

Lo studio TXV è chiuso e da febbraio 2003 a aprile 2008 sono state arruolate 26 pazienti. Di queste pazienti, 21 hanno completato la terapia da protocollo mentre 5 pazienti sono uscite dallo studio soprattutto per rifiuto della paziente (3) e per tossicità (2). Nelle pazienti trattate con Erlotinib non è stata raggiunta la tossicità dose limitante nel primo mese di trattamento. Durante lo svolgimento dello studio si sono verificati 8 eventi avversi seri, regolarmente notificati.

Il sotto-studio di farmacocinetica è in corso di valutazione. Nei prossimi mesi verranno pubblicati i risultati completi dello studio TXV.

Studio GIM4-GIM5: Studio di fase III randomizzato in donne in postmenopausa con carcinoma mammario operato con Letrozolo adiuvante: trattamento standard verso trattamento di lunga durata. Terapia adiuvante con Letrozolo dopo Tamoxifene: studio del gene CYP19 e correlazione con la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale

Linea di ricerca: 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

Programma: b - Valutazione dell'efficacia di nuovi approcci terapeutici: studio di nuovi farmaci, di nuove associazioni, di nuove tecniche tecnologie o strategie terapeutiche

Responsabile: Lucia Del Mastro

Partecipanti: Claudia Bighin

Durata: 2006-2008

Parole chiave: carcinoma mammario; ormonoterapia adiuvante; letrozolo; CYP19; farmacocinetica; estrone solfato

Altre strutture IST: S.C. Genetica dei Tumori (G. Lunardi); S.C. Oncologia Medica C; S.C. Clinical Trials e Bioetica (L. Boni)

Altri Enti coinvolti: centri oncologici gruppo GIM (Gruppo Italiano Mammella)

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica sperimentale

Area di interesse: terapeutica/quality of life

Consuntivo progetti RC 2006-2008

Soggetti cofinanziatori: Oncotech; Ministero della Salute

Background

Il progetto è articolato in due parti: GIM4 e GIM5.

GIM4

Nelle pazienti postmenopausali con carcinoma mammario operato endocrino-responsivo vari studi clinici hanno confrontato la ormonoterapia standard con Tamoxifene per cinque anni con Tamoxifene per due-tre anni, seguito da un inibitore dell'aromatasi per altri due-tre anni (durata complessiva di entrambi i tipi di ormonoterapia: cinque anni). Questo approccio terapeutico con inibitore dell'aromatasi in sequenza dopo Tamoxifene viene definito "early switch" e ha dimostrato una efficacia superiore rispetto al solo Tamoxifene in termini di sopravvivenza libera da malattia. Lo studio GIM4 è uno studio di fase III randomizzato nel quale donne in postmenopausa operate per carcinoma mammario e trattate con terapia ormonale adiuvante con Tamoxifene per due-tre anni vengono randomizzate a due/tre anni di inibitore dell'aromatasi, Letrozolo, per un totale di cinque anni o a cinque anni dello stesso farmaco per un totale di sette anni, confrontando, quindi due diverse durate del trattamento ormonale adiuvante.

GIM5

Una modalità alternativa alla terapia ormonale adiuvante con "early switch" è la modalità "extended", ovvero la terapia con inibitore dell'aromatasi per cinque anni dopo cinque anni di Tamoxifene per un totale di dieci anni. Questa strategia è stata confrontata con la terapia standard Tamoxifene per cinque anni ed è stata evidenziata una riduzione della ripresa di malattia e un vantaggio in sopravvivenza globale a favore del gruppo di pazienti sottoposti a terapia "extended".

Pertanto, sulla base di questi risultati, lo "early switch" e la terapia "extended" oggi sono terapie ormonali considerate più efficaci e pertanto facenti parte nella pratica clinica della terapia ormonale adiuvante in donne in postmenopausa operate per carcinoma mammario.

Recentemente sono stati resi noti i risultati di ricerche genetiche nell'ambito della carcinoma mammario metastatico. Il gene CYP19 è il gene che codifica per l'enzima aromatasi, responsabile della conversione degli ormoni maschili in femminili nella donna in postmenopausa. L'enzima aromatasi, codificato da tale gene, costituisce il bersaglio terapeutico del Letrozolo. Il gene CYP19 è un gene polimorfico, ovvero nei diversi individui può presentare diverse sequenze e a queste diverse sequenze geniche corrisponde una diversa attività dell'aromatasi. Esistono tre gruppi di sequenze geniche: TT, CC, TC. È stato evidenziato che nel carcinoma mammario metastatico ad una diversa sequenza genica di CYP19 corrisponde una diversa attività degli inibitori dell'aromatasi, che si concretizza in un diverso tempo a progressione di malattia. Lo studio GIM5 è stato condotto in donne in postmenopausa trattate con Tamoxifene per cinque anni. Questa parte del progetto è prospettica, non randomizzata, non comparativa (studio di fase IIIb): tutte le donne trattate per cinque anni con Tamoxifene vengono trattate con Letrozolo per cinque anni per un totale di dieci anni (terapia "extended"). I pazienti che ricevono cinque anni di Letrozolo dopo cinque anni di Tamoxifene, vengono sottoposti a un prelievo di sangue per stabilire la sequenza del gene CYP19. Una volta ottenuti i dati dei pazienti riguardanti i tre polimorfismi del gene CYP19 (CC, TT, TC) viene osservato l'outcome.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

GIM-4. L'obiettivo primario del progetto è confrontare la sopravvivenza libera da malattia tra i due bracci di trattamento; l'obiettivo secondario è confrontare la sopravvivenza globale.

GIM5. L'obiettivo primario di questa parte del progetto è quello di trovare una correlazione tra outcome, in termini di sopravvivenza libera da malattia, e polimorfismo del gene CYP19. L'obiettivo secondario è valutare se esiste correlazione anche in sopravvivenza globale. In questo modo è possibile selezionare il paziente che maggiormente potrebbe beneficiare della terapia ormonale extended.

Inoltre, nell'ambito dello studio GIM5 è previsto un sottostudio su circa 300 pazienti: verranno raccolti prelievi ematici all'inizio del trattamento con Letrozolo, dopo sei settimane e successivamente ogni sei mesi di terapia per cinque anni per il dosaggio dell'estrone solfato e della farmacocinetica del Letrozolo (Letrozolemia). L'obiettivo di questo sottostudio è la valutazione della correlazione tra farmacocinetica del Letrozolo (Letrozolemia) e inibizione dell'enzima aromatasi calcolata tramite il decremento della concentrazione di estrone solfato

Beneficiari

Pazienti, Comunità Scientifica, Servizio Sanitario Nazionale.

Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008

GIM4. Sono stati attivati 92 centri italiani, e 69 centri partecipano attivamente allo studio. Al dicembre 2008 sono state arruolate 1.771 pazienti. Nel giugno 2008 è stato apportato un emendamento per cui le valutazioni farmacogenetiche (polimorfismi del gene CYP19) e farmacocinetiche (dosaggio dei livelli di letrozolo e correlazione con l'inibizione dell'enzima aromatasi) previste nello studio GIM5 vengono effettuate anche nello studio GIM4.

GIM5. Al 30/4/2008 sono state arruolate complessivamente nello studio GIM5 488 pazienti. L'andamento dell'arruolamento ha tuttavia mostrato un progressivo decadimento attribuibile all'esaurimento del "serbatoio" rappresentato dalle donne che al momento dell'attivazione dei due progetti non risultavano eleggibili per lo studio GIM4 perché trattate con tamoxifene per un periodo superiore a tre anni. Sulla base di queste considerazioni il Comitato Guida dello studio ha deciso di chiudere la fase di arruolamento nello studio GIM5 in data 30/04/2008.

Da una valutazione comparativa dei due protocolli si rileva una sovrapposizione pressoché totale dei criteri di inclusione. Pertanto le valutazioni farmacogenetiche e farmacocinetiche previste nello studio GIM5 vengono effettuate nelle pazienti arruolate nello studio GIM4.

Nel corso del 2008 sono stati analizzati quattro polimorfismi genici del gene CYP19A1 (aromatasi) in donne in postmenopausa, con carcinoma mammario operato, dopo cinque anni di tamoxifene. L'analisi dei polimorfismi è stata eseguita su DNA estratto da sangue periferico, con metodiche di Esa e Tetra-ARMS PCR (Oncologia Medica C, dott.ssa P. Piccioli). Complessivamente nei centri del nord Italia state arruolate 265 pazienti e l'analisi genetica è stata effettuata sulla totalità dei campioni; inoltre per 174 pazienti i polimorfismi genici sono stati correlati con i livelli basali plasmatici di estrone solfato (ES) e per 140 pazienti sono stati valutati anche i livelli di ES a sei settimane dall'inizio del trattamento con Letrozolo (S.C. Genetica dei Tumori, Lab. Tumori Mammari, Dott.ssa Vannozzi, Dott. Lunardi).

Consuntivo progetti RC 2006-2008

La frequenza allelica osservata per lo SNPs rs10046(C>T) è risultata rispettivamente di 0.489 per l'allele C e di 0.511 per l'allele T (2n=530) con una distribuzione nei tre genotipi di 0.234 e 0.257 per gli omozigoti C/C e T/T e 0.509 per gli eterozigoti C/T. Per il polimorfismo rs4646 l'allele G è risultato essere più frequente rispetto all'allele T (0.74 vs. 0.26), essendo 144 campioni omozigoti G/G, 17 omozigoti T/T e 104 gli eterozigoti G/T. Entrambi i polimorfismi sono localizzati nella regione 3'UTR del gene CYP19A1. Nel corso dello studio l'analisi genotipica è stata ampliata con inserimento di altri due SNPs (Single Nucleotide Polymorphism), di cui rs749292 (C>T) presente nella regione 5'UTR e rs727479 (T>G) nell'introne 1. Delle 265 pazienti analizzate, 82 sono risultate omozigoti C/C (frequenza 0.309), 46 omozigoti T/T (0.174) e 137 eterozigoti C/T (0.517) per lo SNP rs749292, con una frequenza per l'allele C di 0.568 e di 0.432 per l'allele T; per il polimorfismo rs727479, la frequenza osservata è risultata rispettivamente di 0.136 e 0.374 per gli omozigoti G/G e T/T e di 0.491 per gli eterozigoti T/G. Per tutti i polimorfismi analizzati non sono state osservate deviazioni significative rispetto all'equilibrio di Hardy-Weinberg.

Estrone Solfato: l'analisi dell'estrone solfato (ES), eseguita tramite metodica RIA, è stata migliorata introducendo una purificazione dei campioni prima di eseguire il dosaggio radio immunologico.

Su un totale di 174 pazienti valutati, le concentrazioni basali di ES (media+/-DS) sono risultate essere 223+/-256 pg/mL (range 1-2284 pg/mL). Circa 1/3 della popolazione (32%) presentava concentrazioni di ES tra 100 e 200 pg/mL mentre il 29% della popolazione sotto i 100 pg/mL ed il rimanente 39% sopra i 200 pg/mL.

Mettendo in correlazione tali dati con 4 polimorfismi del gene Cyp19, sono state evidenziate differenze di concentrazione a seconda del polimorfismo ottenuto ed in dettaglio:

- polimorfismo rs10046 C>T: rispetto al genotipo di riferimento C/C maggiori concentrazioni in soggetti con genotipo C/T e T/T (+38% e +48% rispettivamente)
- polimorfismo rs4646 G>T: rispetto al genotipo di riferimento T/T maggiori concentrazioni in soggetti con genotipo G/T e G/G (+48% e +68% rispettivamente)
- polimorfismo rs749292 C>T: rispetto al genotipo di riferimento C/C maggiori concentrazioni in soggetti con genotipo C/T e T/T (+36% e +41% rispettivamente)
- polimorfismo rs727479 T>G: rispetto al genotipo di riferimento G/G maggiori concentrazioni in soggetti con genotipo G/T e T/T (+58% e +66% rispettivamente).

La correlazione tra i livelli basali di ES ed i risultati di farmacogenetica ha inoltre evidenziato che determinati genotipi o aplotipi sono correlabili a livelli basali più alti di ES; infatti in pazienti con aplotipo T-G (allele T, SNP rs10046 ed allele G, SNP rs4646) presente sia in singola (--/TG), sia in doppia coppia (TG/TG), i valori medi osservati sono risultati più alti del 38% e 51% rispetto a pazienti in cui non era presente (--/--). Analogamente la presenza dell'aplotipo T-T (T-rs749292 e T-rs727479) determina un aumento del 36% e del 41% in pazienti --/TT e TT/TT rispetto al gruppo di riferimento (--/--).

Inibizione da letrozolo: sono state analizzate le concentrazioni di ES in 140 campioni di plasma ottenuti da pazienti 6 settimane dopo l'inizio del trattamento con il letrozolo. Le concentrazioni di ES (media+/-DS) sono risultate essere 53+/-68 pg/mL (range 1-360 pg/mL). Confrontando le concentrazioni basali con quelle ottenute dopo 6 settimane di trattamento è stata ottenuta un'inibizione mediana dell'82%. Come aspettato, l'inibizione della produzione ormonale da parte del letrozolo ha determinato quindi uno spostamento verso valori bassi delle concentrazioni di ES con un 84% delle pazienti con valori inferiori a 100 pg/mL, un 11% con valori compresi tra 100 e 200 pg/mL e solamente un 5% con valori maggiori di 200 pg/mL.

Elenco pubblicazioni:

Venturini M.-Del Mastro L.

Safety of adjuvant aromatase inhibitor therapy.
Cancer Treat. Rev. 32:548/556, 2006

Coates A.-Keshaviah A.-Thurlimann B.-Mouridsen H.-Mauriac L.-Forbes J.-Paridaens R.-Castiglione M.-Gelber R.-Colleoni M.-Lang I.-Del Mastro L.-Smith I.-Chirgwin J.-Nogaret J.-Pienkowski T.-Wardley A.-Jakobsen E.-Price K.-Goldhirsch A.

Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine responsive early breast cancer: update of study BIG 1/98.
J. Clin. Oncol. 25:486/492, 2007

Coombes R.-Kilburn L.-Snowdon C.-Paridaens R.-Coleman R.-Jones S.-Jassem J.-Van De Velde C.-Delozier T.-Alvarez I.-Del Mastro L.-Ortmann O.-Diedrich K.-Coates A.-Bajetta E.-Holmberg S.-Dodwell D.-Mickiewicz E.-Andersen J.-Lonning P.-Cocconi G.-Forbes J.-Castiglione M.-Stuart N.-Stewart A.-Fallowfield L.-Bertelli G.-Hall E.-Bogle R.-Carpentieri M.-Colajori E.-Subar M.-Ireland E.-Bliss J.

Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2/3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial.
Lancet 369:559/570, 2007

Del Mastro L.-Clavarezza M.-Venturini M.

Reducing the risk of distant metastases in breast cancer patients: role of aromatase inhibitors.
Cancer Treat. Rev. 33:681/687, 2007

Crivellari D.-Sun Z.-Coates A.-Price K.-Thurlimann B.-Mouridsen H.-Mauriac L.-Forbes J.-Paridaens R.-Castiglione M.-Gelber R.-Colleoni M.-Lang I.-Del Mastro L.-Gladieff L.-Rabaglio M.-Smith I.-Chirgwin J.-Goldhirsch A.

Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine responsive early breast cancer: the BIG 1/98 trial.
J. Clin. Oncol. 26:1972/1979, 2008

Del Mastro L.-Dozin B.-Aitini E.-Catzeddu T.-Baldini E.-Contu A.-Durando A.-Danese S.-Cavazzini G.-Canavese G.-Bruzzi P.-Pronzato P.-Venturini M.

Consuntivo progetti RC 2006-2008

Timing of adjuvant chemotherapy and tamoxifen in women with breast cancer: findings from two consecutive trials of Gruppo Oncologico Nord Ovest Mammella Intergruppo (GONO/MIG) Group.
Ann. Oncol. 19:299/307, 2008

Piccioli P.-Serra M.-Pedemonte S.-Balbi G.-Loiacono F.-Lastraioli S.-Gargiulo L.-Morabito A.-Zuccaro D.-Del Mastro L.-Pistillo M.P.-Venturini M.-De Angioletti M.-Notaro R.
Hexaprimer amplification refractory mutation system PCR for simultaneous single tube genotyping of 2 close polymorphisms. Letter.
Clin. Chem. 54:227/229, 2008

Studio sulla fertilità in giovani pazienti sottoposte a chemioterapia adiuvante per carcinoma mammario

Linea di ricerca: 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

Programma: e - Terapie di supporto, cure palliative e qualità di vita

Responsabile: Lucia Del Mastro

Partecipanti: Claudia Bighin

Durata: 2006-2008

Parole chiave: carcinoma mammario; preservazione della fertilità; menopausa

Altre strutture IST: S.C. Epidemiologia Clinica (P. Bruzzi); S.C. Clinical Trials e Bioetica (L. Boni)

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica sperimentale

Area di interesse: terapeutica/quality of life

Soggetti cofinanziatori: AIRC; Ipsen S.p.A

Background

La menopausa iatrogena è una delle sequele a lungo termine più importanti nelle giovani pazienti trattate con chemioterapia adiuvante per carcinoma mammario. Esistono ad oggi pochi dati sulla reale incidenza di menopausa permanente e sulla perdita prematura della fertilità nelle pazienti trattate con chemioterapia. Inoltre le cause della bassa percentuale di gravidanze dopo un carcinoma mammario (3-8%) e gli effetti di una gravidanza sulla prognosi di una paziente operata per carcinoma mammario non sono del tutto conosciuti.

La perdita della fertilità dovuta alla chemioterapia non è facilmente accettata dalle pazienti e può influenzare la loro decisione sul sottoporsi o meno ai trattamenti. I trattamenti ormonali possono rappresentare una strategia per ridurre la tossicità della chemioterapia sulle gonadi. Poiché i farmaci citotossici colpiscono prevalentemente i tessuti con un rapido turn-over cellulare, è stato suggerito che uno stato di inibizione gonadico indotto durante la somministrazione della chemioterapia può proteggere le gonadi. La somministrazione di analoghi dell'LHRH sopprime la funzione gonadica attraverso la riduzione della secrezione di FSH e può essere un valido metodo di protezione contro il danno della chemioterapia sulle gonadi. Il ruolo protettivo degli analoghi dell'LHRH sulla tossicità gonadica indotta da chemioterapia è stato dimostrato in modelli animali (Ataya, Cancer Res 1985; Bokser, Br J Cancer 1990; Ataya, Biol Reprod 1995) e dati incoraggianti sulle donne con carcinoma mammario derivano da studi di fase II. Tuttavia non è disponibile una evidenza da studi randomizzati di fase III.

In questo progetto la valutazione del ruolo dell'LHRH analogo nella prevenzione della menopausa indotta da chemioterapia è stata effettuata attraverso uno studio di fase III randomizzato multicentrico (20 centri italiani). Le pazienti premenopausali candidate a chemioterapia adiuvante per carcinoma mammario sono state randomizzate a ricevere chemioterapia da sola o chemioterapia in associazione ad LHRH analogo. I livelli di ormone antimulleriano, prima e dopo la chemioterapia, sono stati dosati in un sottogruppo di pazienti per valutarne il ruolo come potenziale marcatore di attività ovarica residua dopo chemioterapia.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

1. Valutare il ruolo dell'LH-RH analogo, triptorelina, nella prevenzione della perdita della funzione ovarica indotta dalla chemioterapia adiuvante in donne premenopausali con carcinoma mammario operato
2. Valutare il ruolo dell'ormone antimulleriano come marcatore dell'attività ovarica residua dopo chemioterapia adiuvante.

Beneficiari

Pazienti, Comunità scientifica.

Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008

Il reclutamento dello studio di fase III si è concluso nel gennaio 2008 con un totale di 282 pazienti randomizzate.

- Ruolo dell'ormone antimulleriano (AMH) come marcatore di attività ovarica residua dopo chemioterapia adiuvante. I livelli di AMH, FSH ed E2 sono stati dosati prima della chemioterapia ed ogni 3 mesi dopo la chemioterapia in 27 pazienti, con età media di 38 anni (range 27-45). I valori basali erano: FSH 5.72 mIU/ml (1.3-23.7), E2 147.26 pg/ml (19.00-635.00), AMH 2.64 ng/ml (0.42-6.97). I livelli di AMH erano significativamente più bassi nelle pazienti meno giovani rispetto a quelle più giovani (p=0.04).

Consuntivo progetti RC 2006-2008

Dopo la chemioterapia, i livelli di AMH si sono significativamente ridotti: da 1.76 (0.42-3.87) a 0.56 (0.16-2.74) ($p < .0001$).

Dopo chemioterapia, i livelli di FSH sono aumentati, da 8.69 (2.70-65.40) a 20.53 (0.80-89.70) ($p = 0.032$).

I valori di E2 si sono ridotti, da 143.96 (19.00-635.00) a 77.17 (19.00-554.00) ($p = 0.06$).

Il decremento nei livelli di AMH è stato maggiore dopo chemioterapia con FEC seguito da Taxotere (-1.58; -1.89,-0.89) che dopo FEC seguito da Paclitaxel (-0.97; -2.30,-0.26) o FEC/CMF (-1.38; -2.01,-0.47), senza differenze statisticamente significative tra i vari trattamenti ($p = 0.45$).

Durante il follow up i livelli di AMH si sono mantenuti su valori bassi, con una concentrazione media di 0.29 (0.16-0.42) 6-11 mesi dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia.

All'analisi multivariata, i fattori significativamente correlati con una probabilità più bassa di ripresa dell'attività mestruale sono stati: l'età meno giovane ($p = 0.03$) e la chemioterapia FEC seguito da Taxotere ($p = 0.05$). In questa analisi preliminare i valori basali e post-chemioterapia di AMH non sono risultati correlati in maniera statisticamente significativa con la ripresa dell'attività mestruale.

Elenco pubblicazioni:

Clavarezza M.-Del Mastro L.-Venturini M.

Taxane containing chemotherapy in the treatment of early breast cancer patients.

Ann. Oncol. 17(suppl):vii22/vii26, 2006

Del Mastro L.-Catzeddu T.-Venturini M.

Infertility and pregnancy after breast cancer: current knowledge and future perspectives.

Cancer Treat. Rev. 32:417/422, 2006

Del Mastro L.-Venturini M.

Fertility preservation strategies for breast cancer patients. Letter.

J. Clin. Oncol. 24:4220/4221, 2006

Clavarezza M.-Del Mastro L.-Pronzato P.-Bruzzi P.-Venturini M.

Re: acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. Letter.

J. Natl. Cancer Inst. 99:1050/1051, 2007

Del Mastro L.

The difficult decision making process for using or not using adjuvant chemotherapy in premenopausal endocrine responsive breast cancer patients.

Ann. Oncol. 19:1213/1215, 2008