

## S.C. Oncologia Medica A

**Suscettibilità al melanoma in Liguria: caratterizzazione di genotipi a rischio come possibile fattore predittivo per lo sviluppo e la progressione di melanoma**

*Linea di ricerca:* 1 – Prevenzione e cancerogenesi

*Programma:* d - Prevenzione secondaria e valutazione/gestione del rischio individuale di cancro

*Responsabile scientifico:* Paola Queirolo

*Altro personale della struttura partecipante al progetto:* Monica Boitano, Emanuela Grosso

*Anno di inizio:* 2009

*Durata:* 36 mesi

*Parole chiave:* melanoma ereditario in Liguria; CDKN2A; MC1R; melanoma multiplo; prevenzione

*Altre strutture IST partecipanti:* 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

*Tipologia progetto:* clinico-epidemiologica osservazionale

*Area di interesse:* prevenzione primaria/secondaria

*Soggetti cofinanziatori:* 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 25-50% delle famiglie di melanoma con tre o più affetti porta mutazioni germinali a carico della regione codificante del gene CDKN2A (Goldstein AM et al, 2006). 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). Un'analisi effettuata nel triennio precedente 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 selezionate per avere due o più affetti. 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 (Bruno et al, 2009).

Il gene altamente polimorfico per il recettore dell'a-MSH (MC1R), correlato al fenotipo dell'individuo, è stato descritto come gene candidato a basso rischio e modificatore della penetranza in portatori di mutazione in CDKN2A.

In un recente studio 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 esiste 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 si è mostrata rilevante per la consulenza genetica e il test molecolare nella nostra popolazione (Pastorino et al, 2008). Ancora da chiarire rimane il ruolo di varianti osservate nella zona non codificante del gene CDKN2A, per le quali non sono ancora stati sviluppati test funzionali appropriati.

Inoltre non è stato ancora valutato quale sia nella nostra popolazione il rischio conferito dalle varianti in MC1R in una casistica consecutivamente raccolta all'interno di uno studio caso-controllo.

Le varianti ad oggi descritte nei geni principali di suscettibilità o nei geni che conferiscono basso rischio quali MC1R non giustificano tuttavia la totalità dei casi con suscettibilità genetica . Pertanto risulta importante continuare a selezionare casistica arricchita per familiarità, presenza di melanoma multiplo e età di diagnosi giovanile per studi di associazione Genome Wide che identifichino aplotipi a rischio e permettano, in un futuro, di correlare questi aplotipi con l'eventuale ricaduta della malattia.

Allo scopo di identificare nuovi alleli che conferiscano basso rischio è stata condotta un'analisi genome-wide, all'interno del Consorzio internazionale per lo studio della genetica del melanoma (GenoMel) che ha permesso di

## Programmazione 2009-2011

evidenziare 3 nuovi loci responsabili della suscettibilità, in una casistica internazionale di soggetti a predisposizione genetica composta da 1650 melanomi familiari (CDKN2A negativi), multipli e a bassa età di insorgenza e 4336 controlli. Lo studio è stato replicato in due casistiche indipendenti (caso-controllo), su base di popolazione, di 1149 casi e 964 controlli e 1163 casi e 903 controlli.

Tali loci contengono il già descritto MC1R, il gene per la Tirosinasi, associati con la pigmentazione, la presenza di lentiggini e la sensibilità al sole, noti fattori di rischio, e un nuovo locus sul 9p21 (fiancheggiante CDKN2A e CDKN2B) e adiacente a MTAP, mai descritto per la presenza di varianti comuni associate al rischio di melanoma. L'analisi inoltre conferma anche il coinvolgimento del locus 20q11.22 contenente un altro gene coinvolto nella pigmentazione ASIP, recentemente descritto in una casistica indipendente, così come due loci identificati in uno studio parallelo per essere associati al numero dei nei (uno sovrapponibile al cromosoma 9 e un altro nuovo al cromosoma 22) (Bishop et al, 2009; Falchi et al, 2009).

Nonostante le variazioni nelle frequenze alleliche tra le varie casistiche si osserva un'alta omogeneità di effetto tra le varie popolazioni di origine Europea, viventi a differenti latitudini e con grandi differenze di esposizione solare, che contribuisce indipendentemente al rischio di melanoma. Dal momento che lo studio ha il potere di identificare varianti che conferiscano un  $OR > 1.5$  è improbabile che ci siano altri comuni SNPs con un'alta associazione con il melanoma, pertanto questo dato ha implicazioni importanti nella comprensione e formulazione di un modello complesso della suscettibilità al melanoma, che coinvolge un'associazione anche con il numero dei nei (Falchi et al, 2009).

### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

Il presente progetto, che utilizza come premesse i risultati del precedente, 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 liguri di melanoma con storia familiare di altri melanomi o con caratteristiche tipiche delle forme ereditarie (melanomi multipli, età di esordio giovanile, presenza di altre neoplasie nel probando o in parenti di 1° grado).

L'analisi funzionale di varianti ad oggi a significato non noto e l'identificazione di aplotipi che conferiscono un basso rischio, dovuti ad alleli a geni noti (quali MC1R) o in fase di identificazione (dagli studi Genome Wide in corso) permetterà di definire meglio il rischio individuale di ciascun individuo, ad oggi relativo solo a mutazioni in geni ad alta penetranza (CDKN2A, CDK4) con l'elaborazione di un test genetico che in futuro tenga in considerazione tutte queste informazioni.

Obiettivo secondario sarà quello di valutare, in studi collaborativi internazionali, come questi aplotipi influenzino la ricaduta della malattia e l'associazione con il numero dei nei come significativo fattore di rischio.

### *Impatto assistenziale certo o potenziale*

Identificazione e caratterizzazione molecolare delle categorie di pazienti costitutivamente a rischio: melanoma familiare, melanoma multiplo, melanoma ad età di esordio giovanile.

### *Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi*

Il progetto prevede:

A) la continuazione del reclutamento, nell'arco del triennio, di casi di melanoma afferenti al nostro centro che presentano

- suscettibilità ereditaria,
- diagnosi di melanoma multiplo,
- età di diagnosi precoce,
- presenza di altro tumore caratteristico della sindrome nel probando o nei parenti di primo grado (i.e. adenocarcinoma pancreatico)

e la compilazione di un'intervista standardizzata che include, oltre alla storia familiare, un'anamnesi dei fattori di rischio, inclusa l'esposizione solare, e una visita dermatologica allo scopo di definire e documentare il numero e la tipologia dei nevi

B) L'aggiornamento e la compilazione di un database con le informazioni relative allo stadio, al follow-up, all'eventuale ricaduta della malattia e alla terapia.

Le informazioni saranno utilizzate a lungo termine per la correlazione con eventuali genotipi a rischio ritrovati tramite analisi mutazionale dei principali geni candidati e di nuovi geni candidati, che conferiscono a basso rischio, ritrovati in seguito alle analisi collaborative genome-wide.

A breve termine, e nell'arco del primo anno, saranno analizzate con appropriati test funzionali le varianti ritrovate nella casistica precedente nei geni CDKN2A (2006-2008) ad incerto significato funzionale. Questa informazione potrà essere rilevante per la consulenza genetica nell'individuazione di individui a rischio su base del test molecolare.

Nell'arco del primo anno sarà inoltre rielaborata l'informazione relativa al rischio conferito dalle varianti in MC1R nella casistica reclutata precedentemente nell'ambito dello studio caso-controllo.

### *Track record*

Ghiorzo P.-Gargiulo S.-Pastorino L.-Nasti S.-Cusano R.-Bruno W.-Gliori S.-Sertoli MR.-Burroni A.-Savarino V.-Gensini F.-Sestini R.-Queirolo P.-Goldstein AM.-Bianchi Scarrà 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(18):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 MG.-Bianchi Scarrà G.

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

Pigment Cell Melanoma Res. 21(6):700/709, 2008

## Programmazione 2009-2011

Bruno W.-Ghiorzo P.-Battistuzzi L.-Ascierto PA.-Barile M.-Gargiulo S.-Gensini F.-Glori S.-Guida M.-Lombardo M.-Manoukian S.-Menin C.-Nasti S.-Origone P.-Pasini B.-Pastorino L.-Peissel B.-Pizzichetta MA.-Queirolo P.-Rodolfo M.-Romanini A.-Scaini MC.-Testori A.-Tibiletti MG.-Turchetti D.-Leachman SA.-Scarra GB  
Clinical genetic testing for familial melanoma in Italy: a cooperative study.  
J. Am. Acad. Dermatol. Epub Jun 3, 2009

Ghiorzo P.-Pastorino L.-Pizzichetta MA.-Bono R.-Queirolo P.-Talamini R.-Annessi G.-Bruno W.-Nasti S.-Gargiulo S.-Battistuzzi L.-Sini MC.-Palmieri G.-Scarrà GB; Italian Melanoma Intergroup.  
The p14ARF g.193+1 G>A mutation in an Italian amelanotic melanoma.  
Melanoma Res. 19(3):142/145, 2009

### Personalizzazione dei trattamenti in donne con carcinoma mammario iperesprimente HER2

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

*Programma:* b - Predizione della risposta ai trattamenti, inclusa la possibilità di valutare precocemente la risposta definitiva

*Responsabile scientifico:* Lucia Del Mastro

*Altro personale della struttura partecipante al progetto:* Claudia Bighin, Paola Taveggia, Alessia Levaggi, Sara Giraudi, Simona Pastorino, Annalisa Abate

*Anno di inizio:* 2009

*Durata:* 36 mesi

*Parole chiave:* trastuzumab; carcinoma mammario; herceptin

*Altre strutture IST partecipanti:* S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M. Truini, F. Carli); S.C. Genetica dei Tumori (M.O. Vannozzi, G. Lunardi, M. Romani)

*Altri Enti coinvolti:* Università di Genova (T. Florio)

*Tipologia progetto:* clinico epidemiologica sperimentale

*Area di interesse:* terapeutica/quality of life

#### *Background*

Trastuzumab, è stato il primo farmaco in grado di interagire con il recettore tirosino-chinasico HER2, essendo un anticorpo monoclonale umanizzato che riconosce epitopi presenti nel suo dominio extracellulare (ECD). Il farmaco, che rappresenta una pietra miliare nel trattamento dei tumori mammari iperesprimenti HER2, inibisce la crescita delle cellule tumorali sia in vivo che in vitro.

Tuttavia, uno dei problemi clinici più importanti nella terapia con trastuzumab rimane la resistenza al farmaco che può essere primaria o acquisita (indotta dal trattamento).

Nella terapia neo-adiuvante e del tumore metastatico, la resistenza primaria al trastuzumab, varia dal 66% al 88% come singolo agente, e dal 20% al 50% nel caso di terapia combinata. Inoltre, molte pazienti con tumore metastatico della mammella che rispondono inizialmente alla terapia con trastuzumab, hanno poi una progressione di malattia entro un anno.

Anche in terapia adiuvante è stato dimostrato che il trastuzumab, somministrato insieme o successivamente alla chemioterapia, aumenta la sopravvivenza totale e la sopravvivenza libera da malattia. Tuttavia, circa il 15% delle donne che hanno ricevuto il trastuzumab in terapia adiuvante sviluppano metastasi.

Risulta quindi importante delucidare i meccanismi alla base delle resistenze primaria o acquisita a questo farmaco al fine di migliorare la sopravvivenza di pazienti con tumori che iperesprimono HER2.

Sono stati proposti diversi meccanismi molecolari che potrebbero essere alla base della resistenza al trastuzumab. Alcuni di questi coinvolgono proteine associate ai meccanismi di proliferazione attivati da HER2 come PTEN, Akt o P27kip1; altri invece coinvolgono altri tipi di recettori sia della famiglia HER (HER1 e HER3) sia di altre famiglie (IGF-IR, c-Met). Infine sono stati proposti meccanismi di resistenza legati alla presenza di una forma intracellulare troncata del recettore (p95) che, anche in assenza dell'ECD, manterrebbe l'attività di stimolo alla proliferazione cellulare del recettore.

I tumori mammari resistenti al trastuzumab potrebbero richiedere l'utilizzo di terapie alternative o addizionali in grado di bloccare il recettore HER2. Di conseguenza una precoce individuazione di fattori predittivi la resistenza al trastuzumab sarebbe molto utile per decidere il trattamento migliore.

E' stato riportato che le caratteristiche biologiche delle metastasi possono essere diverse rispetto a quelle del tumore primitivo. In particolare tumori HER2 negativi alla diagnosi potrebbero diventare HER2 positivi in fase metastatica e viceversa. Dal momento che la modifica dello stato di HER2 può comportare una importante modifica del tipo di trattamento, l'attuale orientamento clinico prevede ove possibile il prelievo biptico delle metastasi per rivalutare lo stato di HER2. Dal momento che non tutti i siti metastatici possono essere facilmente sottoposti a biopsia, si pone la necessità di test rapidi che non necessino del prelievo biptico per valutare lo stato di HER2 sulle metastasi.

## Programmazione 2009-2011

### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

Valutare l'importanza clinica di fattori predittivi la resistenza al trastuzumab ed in particolare:

- la presenza della forma troncata del recettore HER2 (p95): questa proteina corrisponde alla parte citoplasmatica del recettore privo dell'ECD (bersaglio del trastuzumab). p95 manterrebbe un'attività tirosino chinasi costitutiva con continui stimoli di crescita e di sopravvivenza alle cellule tumorali anche in presenza di trastuzumab
- la presenza di peptidasi ADAM (A Disintegrin And Metalloprotease) responsabili del taglio di diversi ligandi per i recettori HER e degli stessi recettori con la formazione di recettori solubili e tirosino chinasi intracellulari attive
- la presenza di recettori HER3 che possono formare eterodimeri con il recettore HER2 e la cui simultanea iperespressione è stata valutata nel 12-50% dei tumori mammari invasivi e sembra anche determinare resistenza alla terapia con trastuzumab
- assenza della proteina PTEN, fattore di regolazione importante in grado di inibire la cascata di eventi attivati da HER2 la cui mancanza sembra essere correlata alla resistenza al trastuzumab
- la presenza di recettori IGF-I la cui attività stimola la stessa cascata di eventi indotta da HER2 e le cui interazioni con HER2 contribuiscono alla resistenza al trastuzumab
- identificazione dello stato di amplificazione di HER2 nel DNA tumorale circolante.

### *Impatto assistenziale certo o potenziale*

Con la presente ricerca ci si propone di individuare i fattori predittivi la risposta al trastuzumab in pazienti con carcinoma mammario iperesprimente il recettore HER2. La possibilità di predire la risposta permetterebbe una precoce personalizzazione della terapia con conseguenti benefici terapeutici. Nel caso infatti di soggetti a rischio di resistenza potrebbero essere utilizzate terapie diverse anti HER2 (es. inibitori della tirosino chinasi HER2) o terapie in grado di interagire con i meccanismi determinanti la resistenza.

L'identificazione dello stato di amplificazione di HER2 sul DNA circolante permetterebbe di evitare i prelievi bioptici e di avere l'informazione anche nei casi in cui la sede di metastasi non è suscettibile di prelievo bioptico

### *Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi*

Saranno valutati retrospettivamente una serie di campioni paraffinati di tessuto tumorale mammario umano di pazienti che abbiano ricevuto trastuzumab per tumore metastatico o in terapia neo-adiuvante e di cui si conosca la risposta clinica al trastuzumab. Al fine di rendere più omogenea la casistica, le pazienti saranno selezionate in base alla loro partecipazione a stessi trials clinici.

- p95: l'espressione del frammento citosolico p95 di HER2 su campioni di tessuto paraffinati sarà valutata tramite microscopia confocale. La presenza di recettore HER2 completo e del suo frammento citosolico p95 sarà differenzialmente identificata tramite colocalizzazione con citocheratina citosolica. È stato infatti dimostrato che la citocheratina citosolica non colocalizza con il recettore intero, mentre colocalizza con il suo frammento p95 (Scaltriti M. J Natl Cancer Inst (2007) 99: 628 – 38).
- ADAM: l'espressione di ADAM 9, 10, 12 e 17 sarà valutata nei tessuti tramite Reversed Transcriptase PCR come descritto in letteratura (Lendeckel U et al. J Cancer Res Clin Oncol (2005) 131: 41–48)
- HER3, IGF-IR: La presenza di recettori HER3 e di IGF-I sarà valutata tramite immunisto chimica tramite specifici anticorpi anti HER3 e anti IGF-IR.
- PTEN: l'espressione sarà valutata tramite immunisto chimica utilizzando un anticorpo specifico fornito dalla ditta Dako (clone 6H2.1). La quantificazione dei livelli di espressione nei differenti tumori sarà ottenuta seguendo il metodo descritto da Chui et al (Br. J of Cancer 73:1233-1236, 1996).
- Applicazione di un nuovo metodo di Real Time PCR per determinare il numero di copie del gene HER2 in tessuti in paraffini (già valutati per lo stato di HER2 con i metodi classici: immunisto chimica e FISH) ed applicazione della stessa metodica al DNA tumorale circolante per identificare le pazienti che hanno acquisito l'amplificazione al momento dello sviluppo delle metastasi.

In particolare, durante il primo anno, saranno selezionati i campioni di tessuto presso la S.C. di Anatomia e Citoistologia Patologica dell'IST. Si è calcolato di poter selezionare almeno 30 campioni di tessuto (20 provenienti da pazienti affette da tumore metastatico della mammella e 10 affette da tumore della mammella localmente avanzato) di pazienti partecipanti a trials clinici uniformi e conseguentemente sottoposte a trattamento con schemi farmacologici simili. Inoltre, saranno messe a punto tutte le metodiche di analisi al microscopio confocale, di immunisto chimica e di Reversed Transcriptase PCR precedentemente descritte.

Per la valutazione dello stato di amplificazione di HER2 sul DNA tumorale circolante, durante il primo anno verrà effettuata la correlazione tra la nuova metodica e i metodi standard di valutazione di HER2 su tessuti paraffinati e sarà effettuata la valutazione su DNA circolante nelle prime 5-10 pazienti.

### *Track record*

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

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

Ann. Oncol. 17(Suppl 7):22/26, 2006

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

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

Cancer Treat. Rev. 32(6):417/422, 2006

Del Mastro L.-Venturini M.

Fertility preservation strategies for breast cancer patients.

J. Clin. Oncol. 24(25):4220/4221, 2006

Venturini M.-Del Mastro L.

Safety of adjuvant aromatase inhibitor therapy.

## Programmazione 2009-2011

Cancer Treat. Rev. 32(7):548/556, 2006

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

Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy.

J. Natl. Cancer Inst. 99(13):1050/1051, 2007

Coates AS.-Keshaviah A.-Thürlimann B.-Mouridsen H.-Mauriac L.-Forbes JF.-Paridaens R.-Castiglione-Gertsch M.-Gelber RD.-Colleoni M.-Láng I.-Del Mastro L.-Smith I.-Chirgwin J.-Nogaret JM.-Pienkowski T.-Wardley A.-Jakobsen EH.-Price KN.-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(5):486/492, 2007

Coombes RC.-Kilburn LS.-Snowdon CF.-Paridaens R.-Coleman RE.-Jones SE.-Jassem J.-Van de Velde CJ.-Delozier T.-Alvarez I.-Del Mastro L.-Ortmann O.-Diedrich K.-Coates AS.-Bajetta E.-Holmberg SB.-Dodwell D.-Mickiewicz E.-Andersen J.-Lønning PE.-Cocconi G.-Forbes J.-Castiglione M.-Stuart N.-Stewart A.-Fallowfield LJ.-Bertelli G.-Hall E.-Bogle RG.-Carpentieri M.-Colajori E.-Subar M.-Ireland E.-Bliss JM.-Intergroup Exemestane Study

Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial.

Lancet 369(9561):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(8):681/687, 2007

Gridelli C.-Aapro MS.-Barni S.-Beretta GD.-Colucci G.-Daniele B.-Del Mastro L.-Di Maio M.-De Petris L.-Perrone F.-Thatcher N.-De Marinis F.

Role of colony stimulating factors (CSFs) in solid tumours: results of an expert panel.

Crit. Rev. Oncol. Hematol. 63(1):53/64, 2007

Crivellari D.-Sun Z.-Coates AS.-Price KN.-Thürlimann B.-Mouridsen H.-Mauriac L.-Forbes JF.-Paridaens RJ.-Castiglione-Gertsch M.-Gelber RD.-Colleoni M.-Láng I.-Del Mastro L.-Gladieff L.-Rabaglio M.-Smith IE.-Chirgwin JH.-Goldhirsch A.

Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial.

J. Clin. Oncol. 26(12):1972/1979, 2008

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(7):1213/1215, 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; GONO-MIG Group.

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(2):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 MP.-Venturini M.-De Angioletti M.-Notaro R.

Hexaprimer amplification refractory mutation system PCR for simultaneous single-tube genotyping of 2 close polymorphisms.

Clin. Chem. 54(1):227/229, 2008

Viale G.-Giobbie-Hurder A.-Regan MM.-Coates AS.-Mastropasqua MG.-Dell'Orto P.-Maiorano E.-MacGrogan G.-Braye SG.-Ohlschlegel C.-Neven P.-Orosz Z.-Olszewski WP.-Knox F.-Thürlimann B.-Price KN.-Castiglione-Gertsch M.-Gelber RD.-Gusterson BA.-Goldhirsch A.-Breast International Group Trial 1-98.

Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole.

J. Clin. Oncol. 26(34):5569/5575, 2008

Montemurro F.-Aglietta M.-Del Mastro L.

Aromatase inhibitors as adjuvant therapy for breast cancer.

J. Clin. Oncol. 27(15):2566/2567, 2009

Morabito A.-Dozin B.-Salvi S.-Pasciocco G.-Balbi G.-Laurent S.-Pastorino S.-Carli F.-Truini M.-Bruzzi P.-Del Mastro L.-Pistillo MP.

Analysis and clinical relevance of human leukocyte antigen class I, heavy chain, and beta2-microglobulin downregulation in breast cancer.

Hum. Immunol. 70(7):492/495, 2009

## Programmazione 2009-2011

### Ricerca di nuovi marcatori prognostici e predittivi della risposta all'immunoterapia nei pazienti con melanoma cutaneo e della corioide

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

*Programma:* b - Predizione della risposta ai trattamenti, inclusa la possibilità di valutare precocemente la risposta definitiva

*Responsabile scientifico:* Paola Queirolo

*Altro personale della struttura partecipante al progetto:* Monica Boitano, Manuela Grosso, Anna Barp, Monica Staltari

*Anno di inizio:* 2009

*Durata:* 36 mesi

*Parole chiave:* anti-CTLA4; polimorfismi genici; sintenina; fattori prognostici

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

*Altri Enti coinvolti:* NIBT, network italiano per la bioterapia dei tumori (G. Parmiani)

*Tipologia progetto:* clinico-epidemiologica osservazionale

*Area di interesse:* terapeutica/quality of life

*Soggetti cofinanziatori:* Alleanza Contro il Cancro; Bristol Mayer; Merk; EORTC

#### *Background*

L'incidenza di melanoma risulta in continuo aumento in tutto il mondo. Anche i melanomi nei primi stadi di malattia trattati con chirurgia spesso sviluppano una ripresa di malattia linfonodale e o a distanza. Il nostro Istituto rappresenta un punto di riferimento per lo studio e la cura del melanoma con una media di 300 nuovi casi all'anno.

Storicamente il melanoma è considerato una malattia chirurgica. Poco efficaci si sono dimostrati gli schemi di chemioterapia applicati nelle altre patologie oncologiche ma parallelamente si è studiato il potenziale immunogeno di tale neoplasia e ad oggi sono noti numerosi antigeni tumorali in grado di evocare una risposta immune nell'ospite. Numerosi farmaci nell'ambito dell'immunoterapia sono attualmente disponibili per studi fase II e III nel melanoma adiuvante e metastatico. In particolare negli ultimi 3 anni abbiamo condotto studi preclinici e di attività (fase II) con targeted therapies a bersaglio immunologico quali antiCTLA4 e anti CD137. Nei prossimi 3 anni oltre a tali anticorpi avremo la possibilità di condurre studi di fase II con targeted therapies che agiscono su vie della replicazione cellulare quali quella delle MAP chinasi (anti BRAF) e inibitori dell'angiogenesi (Bevacizumab). I risultati degli studi che utilizzano farmaci anti-CTLA-4 nel melanoma hanno già fornito risultati incoraggianti. Nello studio internazionale, cui abbiamo partecipato, presentato da O' Day all'ASCO del 2008, si sono viste risposte obiettive e stabilizzazioni di malattia anche molto durature. Quello che ancora non ci è stato possibile comprendere dagli studi svolti è l'individuazione di fattori predittivi di risposta al trattamento. Risulta quindi di particolare importanza cercare nuovi "markers" immunologici/genetici in grado di correlare con la suscettibilità individuale al trattamento per poter selezionare la popolazione di pazienti che possa rispondere alle targeted therapies. Sono inoltre di rinnovato interesse e oggetto di studio in un nuovo protocollo NIBT, i vaccini peptidici. La costituzione di un gruppo che si occuperà del solo monitoraggio immunologico dei pazienti in trattamento potrà correlare il tipo di risposta al trattamento con l'assetto immunitario del paziente.

Precedenti studi hanno dimostrato che il recettore CTLA-4 (CD152) gioca un ruolo fondamentale nel controllo della risposta immune T-mediata in quanto principale recettore deputato alla regolazione negativa dell'attivazione e funzione effettrice dei linfociti T. CTLA-4 è una glicoproteina di membrana appartenente alla superfamiglia delle immunoglobuline espressa principalmente sui linfociti T attivati (sia CD4+ che CD8+) e costitutivamente su di un subset di cellule T regolatorie (Tregs) coinvolte nel controllo dell'immunità antitumorale e nell'autoimmunità. La funzione inibitoria di CTLA-4 si esplica dopo interazione con i suoi ligandi, le molecole B7 (CD80/CD86) espresse sulle cellule presentanti l'antigene (APC), che porta a inibizione della produzione di citochine (IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-4), dell'espressione del recettore per IL-2 e della progressione del ciclo cellulare. Date le funzioni inibitorie di CTLA-4, alterazioni della sua espressione o attività possono avere un ruolo cruciale nel determinare il destino della risposta immune (down regolazione/attivazione). Numerosi studi mostrano che specifici polimorfismi genici di CTLA-4 sono responsabili della sua ridotta funzionalità conferendo suscettibilità alle malattie autoimmuni. Alcuni di questi polimorfismi genici mostrano un ruolo significativo come fattori di suscettibilità anche a tumori ematologici e a tumori solidi.

In collaborazione con i servizi di Terapia Immunologica e Genomica Funzionale stiamo studiando nuovi biomarcatori di progressione nel melanoma cutaneo e uveale. Le proteine candidate per questo studio verranno selezionate sulla base di analisi comparativa del pattern di gene expression profiling di melanomi cutanei (reperibili on line) e uveali (dati prodotti dal Dott. Ulrich Pfeffer – Genomica Funzionale IST) e del secretoma di linee di melanoma coltivate in vitro. Un primo candidato da noi identificato in studi preliminari in silico o in vitro è la proteina intracellulare sintenina, codificata dal gene SDCBP (syndecan binding protein). Tale gene è altamente espresso nella maggior parte dei melanomi uveali studiati per gene expression profiling dal Dr. Ulrich Pfeffer. Abbiamo anche dimostrato la presenza di proteina sintenina in linee di melanoma uveale in vitro mediante test di immunofluorescenza e la sintenina è stata rilevata mediante western blot nel surnatante di linee di 4/4 melanoma uveale. Nel loro insieme questi dati suggeriscono che sintenina sia una proteina rilasciata dal melanoma uveale ed un potenziale biomarcatore.

## Programmazione 2009-2011

### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

Come obiettivo generale si intendono studiare nuovi marcatori di prognosi e predittivi della risposta all'immunoterapia in pazienti affetti da melanoma cutaneo e della coroide. Nell'ambito dei numerosi studi clinici di fase II e III in programma nei prossimi tre anni si svilupperanno gli obiettivi secondari del progetto. In particolare obiettivi secondari del progetto saranno:

- Caratterizzazione delle cellule staminali tumorali del melanoma uveale, e cutaneo e l'individuazione di molecole specifiche coinvolte nelle metastasi e nell'immuno-evasione.
- Identificazione di proteine candidate a rappresentare biomarcatori nel melanoma uveale e cutaneo.

Si intende poi investigare il possibile ruolo dei polimorfismi genici di CTLA-4 come fattori di rischio costitutivo e il loro significato prognostico nel melanoma cutaneo. Poiché i polimorfismi genici di CTLA-4 sono direttamente implicati nel regolare la funzionalità dei linfociti T riveste particolare importanza identificarli in pazienti di melanoma cutaneo in quanto tale neoplasia è altamente immunogenica con prevalente coinvolgimento della risposta T-mediata.

Poiché la presenza di infiltrato linfocitario T è conseguente all'attivazione linfocitaria, che può essere a sua volta influenzata dai polimorfismi genici di CTLA-4, uno degli obiettivi del progetto è correlare i polimorfismi con la presenza e il tipo di infiltrato TILs nelle lesioni di pazienti con melanoma e valutarne l'impatto sull'andamento clinico della neoplasia e sulla sopravvivenza. Altro obiettivo è valutare il significato predittivo dei polimorfismi genici di CTLA-4 nella risposta alle terapie immunologiche del melanoma. Anticorpi monoclonali anti-CTLA-4 sono attualmente impiegati in trials clinici in pazienti con melanoma metastatico. Tali anticorpi interferiscono con il legame di CTLA-4 ai suoi ligandi con l'obiettivo di bloccare gli effetti inibitori sui linfociti T e potenziare la risposta immune contro il tumore attraverso:

a) la deplezione o il blocco delle cellule Tregs o in alternativa b) l'attivazione di cellule T effettrici CD4+ e/o CD8+.

Poiché le risposte cliniche al trattamento con anticorpi anti-CTLA-4 sono variabili (non tutti i pazienti trattati rispondono o rispondono in tempi e modi differenti) assume grande interesse sviluppare metodiche per predire e migliorare l'efficacia dell'immunoterapia. Tra questi riveste particolare importanza la determinazione dei polimorfismi genici di CTLA-4 nei pazienti che devono essere trattati. In studi svolti su pazienti affetti da melanoma, è stata infatti riscontrata una correlazione tra i polimorfismi di CTLA-4 che sono associati alla suscettibilità alle malattie autoimmuni, e un'aumentata risposta a terapie con anticorpi anti-CTLA-4, come evidenziato dall'aumento delle reazioni autoimmuni e dalla ridotta progressione della malattia nei pazienti trattati. Al contrario, alleli polimorfici associati ad una ridotta suscettibilità a disordini autoimmuni (alleli quindi protettivi per le malattie autoimmuni), correlano con una ridotta risposta alle terapie bloccanti CTLA-4, come evidenziato dalla riduzione delle reazioni autoimmuni e progressione della malattia nei pazienti trattati. Questi risultati focalizzano quindi l'attenzione su un meccanismo di regolazione delle funzioni dei linfociti T mediato dal recettore inibitorio CTLA-4 da tenere in considerazione nella ricerca di nuove strategie terapeutiche nel melanoma.

### *Impatto assistenziale certo o potenziale*

L'impiego di immunoterapici nel melanoma in fase avanzata con il tentativo di individuare fattori predittivi della risposta permetterà di selezionare a priori i pazienti che possono beneficiare di un trattamento, nel tentativo di personalizzazione le terapie antitumorali.

Lo studio di cellule staminali e nuovi biomarcatori nel melanoma permetterà un più agevole controllo nel tempo della malattia con ricaduta sulla qualità di vita del paziente con melanoma.

Per quanto concerne il melanoma della coroide, il nostro Istituto potrà offrire un protocollo nel trattamento della fase avanzata proposto per la prima volta nella realtà Italiana.

### *Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi*

- Arruolamento in studi clinici controllati e monitoraggio immunologico della risposta di pazienti con melanoma in fase avanzata. Gli studi in partenza con anticla4 sono:

- studio di fase II nel melanoma avanzato di combinazione con fotemustine ed ipilimumab nel melanoma stadio IV
- studio di fase II con ipilimumab in monoterapia nel melanoma della coroide in stadio IV

È ancora in corso di studio l'impiego di ipilimumab verso il controllo in pazienti con melanoma stadio III

- Il progetto prevede l'analisi di siero ed urine e tessuto tumorale, nell'ambito di studi clinici controllati, di pazienti con melanoma cutaneo e della coroide afferenti al nostro centro nell'arco del triennio.

I pazienti verranno selezionati sulla base di caratteristiche:

- relative al paziente: età, sesso, performance status
- relative alla neoplasia: tipo di melanoma (cutaneo/coroide), stadio, fase
- relative alla presenza e tipo di infiltrato linfocitario nella lesione neoplastica
- relative al trattamento immunoterapeutico
- relative a patologie autoimmuni concomitanti

Nei pazienti con melanoma cutaneo in stadio III non resecabile o stadio IV verranno analizzati i sieri dei pazienti in terapia con anti CTLA-4 e verranno analizzati i polimorfismi genici presenti. I risultati verranno poi correlati con il tipo di risposta alla terapia, anche in base all'utilizzo di criteri RECIST modificati sulla base delle nuove conoscenze sui farmaci immunologici (irRC = immune-related response criteria) e con i dati di follow up.

- In collaborazione con il Servizio di Terapia Immunologica (Dr. S. Ferrini) si provvederà all'isolamento e coltura delle cellule di melanoma uveale e cutaneo; per rispondere alla questione della possibile acquisizione di nuove proprietà delle cancer stem cells nelle metastasi o di un loro arricchimento numerico, studieremo mediante microarray CSC isolate da tumore primitivo e metastatico.

Verranno poi studiate proteine candidate a rappresentare nuovi biomarcatori. Le proteine candidate per questo studio verranno selezionate sulla base di analisi comparativa del pattern di gene expression profiling di melanomi cutanei (dati reperibili on line) e uveali (dati prodotti dal Dr. U. Pfeffer) e del "secretoma" di linee di melanoma in coltura. La presenza di queste proteine come "biomarcatori" nei liquidi biologici verrà studiata con sistemi immunoenzimatici o western blot.

## Programmazione 2009-2011

- Nei pazienti con melanoma della coroide poi verranno analizzati siero ed urine per la ricerca di nuovi markers che possano correlare con lo stadio di malattia, rischio di ricaduta ed eventuale risposta alle terapie in fase metastatica.

- Sarà poi disponibile dal 2010 un inibitore di BRAF selettivo per una mutazione specifica che verrà individuata nei pazienti con melanoma avanzato in modo centralizzato con l'impegno di Roche.

- E' poi in programma la partenza di uno studio IMI (melanoma intergruppo italiano) che prevede la randomizzazione in fase avanzata tra la sola chemioterapia e la combinazione chemio + bevacizumab. Anche in questo studio saranno valutate le caratteristiche del paziente e del tumore per individuare fattori predittivi della risposta all'inibitore dell'angiogenesi.

- Nell'ambito di protocolli di vaccinazione nel melanoma avanzato è poi previsto l'inizio di uno studio NIBT, ovvero il network italiano di bioterapia nei tumori, che prevede la somministrazione di un vaccino peptidico in combinazione con interferone ad alte dosi. Tale studio spontaneo, condotto in collaborazione con il Prof. Parmiani, darà un notevole contributo alla comprensione della reale attività della vaccinazione terapeutica nel melanoma grazie alla costituzione di un gruppo di lavoro sul monitoraggio immunologico, teso ad individuare markers surrogati di risposta all'immunoterapia.

### *Track record*

Bajetta E.-DelVecchio M.-Nova P.-Fusi A.-Da ponte A.-Sertoli MR.-Queirolo P.,Tavessia P.-Bernengo MG.-LeghaSS. Multicenter phase III randomized trial of polichemotherapy (CVD Regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous (sc) Interleukin-2 (IL-2) and Interferon alfa2b (IFN) in Metastatic Melanoma. Ann. Oncol. 17:571/577, 2006

Queirolo P.-Acquati M. Targeted therapies in melanoma. Cancer Treat. Rev. 32(7):524/531, 2006

Scala M.-Gipponi M.-Queirolo P.-Mereu P.-Solari N.-Monteghirfo S.-Cafiero F. Cryosurgery for advanced malignant melanoma of the facial skin. A case report. In Vivo 20(1):153/156, 2006

Queirolo P.-Acquati M. Medical treatment of uveal melanoma. Tumori 93(suppl 3):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 patient. Anticancer Res. 27:2849/2853, 2007

Eggermont AM.-Suci S.-Santinami M.-Testori A.-Kruit WH.-Marsden J.-Punt CJ.-Salès F.-Gore M.-Mackie R.-Kusic Z.-Dummer R.-Hauschild A.-Musat E.-Spatz A.-Keilholz U.-EORTC Melanoma Group-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(9633):117/126, 2008

Maio M.-Nicolay HJ.-Ascierto P.-Belardelli F.-Camerini R.-Colombo MP.-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, 2008

Maio M.-Nicolay HJ.-Ascierto PA.-Belardelli F.-Camerini R.-Colombo MP.-Queirolo P.-Ridolfi R.-Russo V.-Fonsatti E.-Parmiani G.-NIBIT. Sixth annual meeting of the Italian network for tumor biotherapy (NIBIT), Siena, 16-18 October 2008. Cancer Immunol. Immunother. Epub Mar 28, 2009

Pietra G.-Manzini C.-Vitale M.-Balsamo M.-Ognio E.-Boitano M.-Queirolo P.-Moretta L.-Mingari MC. Natural killer cells kill human melanoma cells with characteristics of cancer stem cells. Int. Immunol. 21(7):793/801, 2009

**Studio di fase II randomizzato di terapia neoadiuvante personalizzata verso chemioterapia standard in pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule in stadio IIIA (N2) resecabile**

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

*Programma:* b - Predizione della risposta ai trattamenti, inclusa la possibilità di valutare precocemente la risposta definitiva

*Responsabile scientifico:* Francesco Grossi

# Programmazione 2009-2011

*Altro personale della struttura partecipante al progetto:* Carlotta Defferrari, Annalisa Brianti, Carola Massoni, Maria Giovanna Dal Bello

*Anno di inizio:* 2009

*Durata:* 36 mesi

*Parole chiave:* tumore polmonare non a piccole cellule; terapia neoadiuvante; chemioterapia; terapie biologiche; fattori predittivi di risposta

*Altre strutture IST partecipanti:* S.C. Chirurgia Toracica (G.B. Ratto); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M. Truini); S.S. Chirurgia Toracica Universitaria (M. Taviani); S.C. Genetica dei Tumori (M. Romani); S.C. Epidemiologia, Biostatistica e Clinical Trials (D.F. Merlo)

*Tipologia progetto:* clinico-epidemiologica sperimentale

*Area di interesse:* terapeutica/quality of life

## *Background*

Il trattamento standard nei pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule in stadio IIIA con interessamento dei linfonodi mediastinici omolaterali al tumore (N2) prevede, nel caso sia possibile un intervento chirurgico, una chemioterapia neoadiuvante che precede l'intervento stesso. Gli schemi di chemioterapia utilizzati nella pratica clinica prevedono una combinazione a due farmaci contenente platino (cisplatino o carboplatino) in associazione ad un farmaco di terza generazione (docetaxel, gemcitabina, paclitaxel o vinorelbina). Nonostante si ottenga una risposta alla chemioterapia in circa il 60% dei pazienti e all'intervento chirurgico il tasso di risposte patologiche complete sia intorno al 10%, la sopravvivenza a 5 anni viene raggiunta solo dal 25% dei pazienti. Studi recenti hanno dimostrato che il maggior beneficio dal trattamento chemioterapico e chirurgico si ha nei pazienti che hanno avuto un downstaging della malattia a livello linfonodale dopo chemioterapia, i pazienti che non hanno ottenuto un downstaging possono beneficiare maggiormente da un trattamento radioterapico al posto della chirurgia dopo la chemioterapia.

Negli ultimi anni l'avanzamento delle conoscenze nel trattamento dei NSCLC ha consentito di personalizzare maggiormente la terapia medica nei pazienti in stadio avanzato. Oggi il trattamento di questa neoplasia è determinato dal tipo istologico. E' stato dimostrato che nei pazienti con adenocarcinoma o carcinoma a grandi cellule si ottiene una migliore sopravvivenza se si utilizza una combinazione di cisplatino + pemetrexed rispetto allo standard cisplatino + gemcitabina che al contrario consente di ottenere una migliore sopravvivenza nell'istotipo squamoso. Il perché di questa differenza in efficacia di pemetrexed è dovuta probabilmente ai differenti livelli di espressione di un enzima, la timidilato sintetasi, nei diversi istotipi e che correlano con la risposta al trattamento con pemetrexed. Altre combinazioni come cisplatino + docetaxel sembrano dare risultati simili in tutti gli istotipi. Più recentemente è stato dimostrato come la presenza di mutazioni dell'epidermal growth factor receptor (EGFR) correlino con la risposta agli inibitori di EGFR (erlotinib e gefitinib). Uno studio di fase III randomizzato in pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato ha dimostrato un tasso di risposta a gefitinib del 70% vs 40% alla chemioterapia nei pazienti con mutazione di EGFR dimostrando quindi come, in pazienti selezionati per la positività alla mutazione di EGFR, sia razionale utilizzare un inibitore di EGFR al posto della tradizionale chemioterapia come trattamento di prima linea. Altri fattori predittivi di risposta che hanno dimostrato di poterci aiutare a selezionare meglio lo schema chemioterapico da somministrare nel NSCLC in stadio avanzato sono l'espressione degli enzimi ERCC1 e RRM1. Bassi livelli di ERCC1 correlano con una maggior risposta al cisplatino mentre bassi livelli di RRM1 correlano con una maggior risposta alla gemcitabina. Questi risultati ottenuti nel NSCLC in stadio avanzato sono di grande interesse anche nel setting di terapia neoadiuvante in cui il downstaging quindi la risposta al trattamento condizionano la sopravvivenza nei pazienti operati in stadio IIIA (N2).

Lo studio proposto in questo progetto prevede di reclutare 168 pazienti con NSCLC in stadio IIIA (N2) operabili che saranno randomizzati (2:1) ad un braccio di trattamento standard con cisplatino+docetaxel vs una terapia personalizzata scelta sulla base della presenza o meno di mutazioni di EGFR, dell'espressione di TS, ERCC1 ed RRM1. Nel braccio sperimentale dello studio sulla base della valutazione dei fattori predittivi di risposta il paziente potrà essere trattato con uno dei seguenti schemi: gefitinib, cisplatino+pemetrexed, cisplatino+gemcitabina, cisplatino+docetaxel, docetaxel+ gemcitabina, docetaxel+vinorelbina.

## *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

Obiettivo primario di questo studio è confrontare il tasso di risposte patologiche complete (RPC) che si ottengono con una terapia personalizzata sulla base della valutazione di fattori predittivi di risposta a determinati farmaci verso le RPC che si hanno da un trattamento standard. Secondariamente si valuteranno i tassi di risposta alla terapia neoadiuvante, la sopravvivenza libera da malattia (DFS), la sopravvivenza globale (OS) e la tossicità dei trattamenti studiati.

## *Impatto assistenziale certo o potenziale*

La dimostrazione di una maggiore efficacia della terapia personalizzata ci consentirà di selezionare meglio i trattamenti neoadiuvanti con una potenziale ricaduta sulla sopravvivenza di questi pazienti.

## *Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi*

Nel 2009 prevediamo di preparare la versione finale del protocollo, reclutare i centri che parteciperanno allo studio, presentare lo studio ai comitati etici locali, organizzare l'investigator meeting e iniziare il reclutamento dei primi pazienti. Nel 2010 e nei primi 8 mesi del 2011 si prevede di concludere l'arruolamento dei pazienti nello studio con presentazione dei dati preliminari, tra cui i risultati finali inerenti all'endpoint primario (RCP), entro la fine del 2011.

# Programmazione 2009-2011

## *Track record*

Grossi F.-Pennucci MC.-Serrano J.-Frola C.-Mereu C.-Scolaro T.-Ratto GB.-Tixi L.-Ardizzoni A.  
Phase II study of neoadjuvant chemotherapy in patients with surgically-proven, unresectable stage III non-small cell lung cancer.  
Anticancer Res. 22:3519/3524, 2002

Grossi F.-Loprevite M.-Chiaramondia M.-Ceppa P.-Pera C.-Ratto GB.-Serrano J.-Ferrara GB.-Costa R.-Boni L.-Ardizzoni A.  
Prognostic significance of K-ras, p53, bcl-2, PCNA, CD34 in radically resected non-small cell lung cancers.  
Eur. J. Cancer 39(9):1242/1250, 2003

Grossi F.-Aita M.-Defferrari C.-Rosetti F.-Brianti A.-Fasola G.-Vinante O.-Pronzato P.-Pappagallo G.  
Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach.  
Oncologist 14:497/510, 2009

## **Intensificazione dei regimi di chemioterapia in associazione agli agenti biologici nel carcinoma coloretale metastatico e ruolo della target therapy dopo progressione di malattia**

*Linea di ricerca:* 3 - ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

*Programma:* c - Innovazioni terapeutiche: sviluppo dalle fasi precoci, incluse le correlazioni biologiche, agli studi di efficacia, inclusa la verifica di applicabilità nella pratica clinica

*Responsabile scientifico:* Silvana Chiara

*Altro personale della struttura partecipante al progetto:* Claudia Sonaglio, Daniela Garbarino

*Anno di inizio:* 2009

*Durata:* 36 mesi

*Parole chiave:* carcinoma colon-retto; chemioterapia; target therapy; terapia I linea; terapia II linea; markers biologici

*Altre strutture IST partecipanti:* S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M. Truini); S.C. Oncologia Chirurgica (F. Cafiero)

*Altri Enti coinvolti:* Gruppo Oncologico Nord-Ovest - GONO, Oncologia Medica, Presidio Ospedaliero, Livorno (A. Falcone)

*Tipologia progetto:* clinico-epidemiologica sperimentale

*Area di interesse:* terapeutica/quality of life

*Soggetti cofinanziatori:* AIFA

## *Background*

Attualmente, nel carcinoma del colon-retto avanzato, i pazienti vengono prognosticamente divisi per un trattamento di I linea in coloro che presentano una malattia aggressiva, ossia bulky disease, presenza di sintomi correlati alla neoplasia, lesioni limitate al parenchima epatico o polmonare potenzialmente reseccabili solo dopo chemioterapia neo-adiuvante, ed in coloro che presentano una malattia più indolente anche se diffusa o con comorbidità.

I recentissimi dati di studi di fase II e III con la combinazione di chemioterapici alla target therapy hanno permesso di ampliare le scelte terapeutiche soprattutto per quanto riguarda la prima linea. nella malattia aggressiva ( Saltz, JCO 2008; Van Cutsem NEJM 2009; Bokemeyer, JCO 2009 ). In questo gruppo di pazienti la tendenza più accreditata è quella di utilizzare la combinazione di tutti gli agenti attivi upfront, vale a dire una doppietta chemioterapica (FOLFIRI o FOLFOX) in associazione con un agente biologico (bevacizumab o cetuximab) oppure una tripletta chemioterapica comprendente oxaliplatino, irinotecan e fluorouracile (FOLFOXIRI) sia per i risultati ottenuti in termini di risposta obiettiva e quindi di reseccabilità, sia per l'incremento della progression-free survival che dell'overall survival.

La nostra linea di ricerca degli ultimi anni ha individuato lo schema FOLFOXIRI quale modalità di intensificare il trattamento del colon-retto metastatico, basandoci sul presupposto che l'aumento delle risposte obiettive si traduca in un incremento delle resezioni chirurgiche radicali delle metastasi, e sull'ipotesi che la somministrazione di tutti gli agenti chemioterapici attivi upfront si rifletta in un miglioramento della sopravvivenza ( Falcone, JCO 2007; Masi, Ann Surg 2009). I risultati dello studio aggiornati ad un follow up mediano di 60.6 mesi, dimostrano che il trattamento è attivo (response rate: 60%), con un tasso di resezione chirurgica di seconda istanza pari al 15% (solo chirurgia epatica: 36%), ed efficace, con una progression-free-survival (PFS) mediana di 9.8 mesi, e una sopravvivenza globale (OS) mediana di 23.4 mesi, paragonabili a quelli ottenuti con l'impiego della doppietta classica in associazione all'agente biologico. Inoltre l'analisi per sottogruppi di pazienti a rischio differente ha dimostrato la superiorità di FOLFOXIRI rispetto al FOLFIRI in termini di PFS e OS anche nei pazienti che non sono stati sottoposti a chirurgia di seconda istanza, ribadendo un importante ruolo palliativo anche nella malattia aggressiva plurimetastatica (Falcone,

## Programmazione 2009-2011

WCGIC 2009). Successivamente, basandoci sui dati consolidati dell'efficacia dell'associazione chemioterapia e bevacizumab ( Hurwitz, NEJM 2004; Saltz, JCO 2008; studio AVIRI, ASCO 2008), è stato disegnato uno studio di fase II con l'intento di valutare l'attività di FOLFOXIRI e bevacizumab. I risultati hanno dimostrato una notevole attività (response rate: 77%, disease control rate: 100%) nei 57 pazienti entrati in studio; 36% dei pazienti è stato sottoposto a chirurgia R0 sulle metastasi (43% nei casi di sole lesioni epatiche). Ad un follow up mediano di 20 mesi, la PFS mediana è 13.1+ mesi, mentre l'OS mediana non è stata ancora raggiunta ( Masi, WCGIC, 2009).

Sulla base dell'evidenza dell'efficacia della combinazione FOLFIRI o FOLFOX e bevacizumab (Hurwitz, NEJM 2004; Saltz, JCO 2008), confermata anche in termini di tollerabilità dagli studi BRiTE e BEAT su un'ampia popolazione comprendente oltre 4000 pazienti (studio BRiTE e BEAT, ASCO 2008), dai risultati del nostro studio di fase III FOLFOXIRI vs FOLFIRI e del recente studio di fase II FOLFOXIRI e bevacizumab, si intende ora confrontare il regime di I linea standard FOLFIRI e bevacizumab con il braccio sperimentale FOLFOXIRI e bevacizumab.

Ad oggi, il ruolo della prosecuzione di bevacizumab in associazione con chemioterapia di II linea in pazienti già trattati con questo agente biologico in I linea, rimane controverso. A favore della prosecuzione di bevacizumab vi sono i dati desunti da due studi. Il primo è un'analisi retrospettiva dello studio di fase III IFL+ bevacizumab di Hurwitz, in cui si evince che il vantaggio in PFS e OS nei pazienti trattati con il farmaco anti-angiogenetico è indipendente dalla risposta clinica ottenuta (responders vs non-responders). Il secondo è un aggiornamento dei risultati dello studio osservazionale BRiTE in cui si dimostra che la prosecuzione di bevacizumab dopo la prima progressione in pazienti trattati in I linea con chemioterapia e bevacizumab è associata ad una maggior sopravvivenza (Grothey, ASCO 2007).

In considerazione anche dei costi del bevacizumab e dell'opportunità di evitare una prassi "empirica" di continuazione del farmaco dopo la progressione di malattia, è stato disegnato uno studio di fase III di chemioterapia di II linea con o senza bevacizumab in pazienti che sono progrediti dopo chemioterapia di I linea comprendente bevacizumab.

### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

Obiettivo primario:

1) comparare la PFS della combinazione FOLFOXIRI e bevacizumab vs FOLFIRI e bevacizumab somministrati come trattamento di I linea;

2) comparare la PFS di una II linea comprendente bevacizumab vs una II linea senza bevacizumab in pazienti trattati in I linea con chemioterapia+bevacizumab.

Obiettivi secondari:

1) valutare il profilo di tollerabilità anche a lungo termine di bevacizumab, comparare response rate, durata della risposta, percentuali di chirurgia R0 di seconda istanza e OS tra i due regimi somministrati in I linea; valutare il profilo di tossicità e comparare OS e response rate tra i due regimi somministrati in II linea

2) valutare potenziali markers predittivi l'attività di bevacizumab o prognostici ( polimorfismi del gene VEGF, KRAS, BRAF, NF-kB, PML).

### *Impatto assistenziale certo o potenziale*

- Miglioramento della progression-free survival

- Incremento delle resezioni chirurgiche radicali (R0) delle metastasi

- Definizione del ruolo di bevacizumab in II linea dopo progressione con regime di I linea contenente bevacizumab, al fine di evitare un utilizzo improprio del farmaco biologico.

### *Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi*

Nel corso del primo anno è previsto il reclutamento dei pazienti nei due studi di fase III sopramenzionati

Nel corso del triennio 2009-2011 si prevede l'attivazione di ulteriori studi di combinazione chemioterapiche in associazione ad agenti biologici e lo studio di markers biologici predittivi e/o prognostici nel carcinoma del colon-retto.

### *Track record*

Cascinu S.-Labianca R.-Barone C.-Santoro A.-Carnaghi C.-Cassano A.-Beretta GD.-Catalano V.-Bertetto O.-Barni S.-Frontini L.-Aitini E.-Rota S.-Torri V.-Floriani I.-Pozzo C.-Rimassa L.-Mosconi S.-Giordani P.-Ardizzola A.-Foa P.-Rabbi C.-Chiara S.-Gasparini G.-Nardi M.-Mansutti M.-Arnoldi E.-Piazza E.-Cortesi E.-Pucci F.-Silva RR.-Sobrero A.-Ravaioi A- Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer

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(8):601/607, 2007

Falcone A.-Ricci S.-Brunetti I.-Pfanner E.-Allegrini G.-Barbara C.-Crino L.-Benedetti G.-Evangelista W.-Franchini 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(13):1670/1676, 2007

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

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. 73(2):466/472, 2009

Bengala C.-Bettelli S.-Bertolini F.-Salvi S.-Chiara C.-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.

# Programmazione 2009-2011

Ann. Oncol. 20(3):469/474, 2009

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. 63(5):965/969, 2009

Vasile E.-Masi G.-Fornaro L.-Cupini S.-Loupakis F.-Bursi S.-Petrini I.-Di Donato S.-Brunetti IM.-Ricci S.-Antonuzzo A.-Chiara S.-Amoroso D.-Andreuccetti M.-Falcone A.

A multi center phase II study of the combination of oxaliplatin, irinotecan and capecitabine in the first-line treatment of metastatic cancer.

Br. J. Cancer 100:1720/1724, 2009

## **Trattamento del carcinoma mammario metastatico: studi osservazionali sulla applicazione clinica delle innovazioni farmacologiche**

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

*Programma:* c - Innovazioni terapeutiche: sviluppo dalle fasi precoci, incluse le correlazioni biologiche, agli studi di efficacia, inclusa la verifica di applicabilità nella pratica clinica

*Responsabile scientifico:* Paolo Pronzato

*Altro personale della struttura partecipante al progetto:* Claudia Bighin, Lucia Del Mastro, Paola Taveggia, Simona Pastorino, Alessia Levaggi

*Anno di inizio:* 2009

*Durata:* 36 mesi

*Parole chiave:* carcinoma mammario; chemioterapia; ormonoterapia; bevacizumab; fulvestrant; fattori predittivi

*Altre strutture IST partecipanti:* S.S. Coordinamento Day Hospital (S. Vecchio)

*Altri Enti coinvolti:* A.O. Santa Croce, Cuneo (O. Garrone); Università di Trieste (G. Mustacchi)

*Tipologia progetto:* clinico-epidemiologica osservazionale

*Area di interesse:* terapeutica/quality of life

### *Background*

In caso di carcinoma mammario metastatico il trattamento con farmaci antitumorali ha finalità prevalentemente palliative, riguardando il controllo dei sintomi, il miglioramento della qualità di vita e il prolungamento della stessa, pur senza possibilità se non in rari casi di guarigione definitiva.

La scelta dei trattamenti è legata a differenti fattori: caratteristiche biologiche della neoplasia (in relazione allo stato dei recettori ormonali e di HER2), Performance Status, interessamento di visceri (rispetto alle localizzazioni esclusivamente allo scheletro e ai tessuti molli), precedenti trattamenti in fase adiuvante ed intervallo tra la conclusione di questi e la comparsa delle metastasi.

Alcuni studi clinici randomizzati hanno dimostrato definitivamente che l'adozione di alcuni regimi polichemioterapici (in generale costituiti da un taxano ed un antimetabolita) risulta in una maggiore percentuale di risposte obiettive e un prolungamento del tempo a progressione e della sopravvivenza globale. Analoghi risultati possono essere ottenuti con l'associazione di chemioterapia e terapia antiangiogenica con il bevacizumab (anticorpo monoclonale anti-VEGF). In particolare uno studio di fase III ha dimostrato che l'associazione di Paclitaxel e Bevacizumab rispetto a Paclitaxel da solo comporta un sostanziale raddoppio (11.3 mesi versus 5.8 mesi) della Progression Free Survival e delle risposte obiettive per lesioni misurabili (29.8% versus 22.2%) (Miller K, N Engl J Med 2004). Questa combinazione ha anche un profilo di tossicità inusuale con discreta incidenza di ipertensione arteriosa e proteinuria, oltre che rari episodi di trombosi venosa e arteriosa. L'attitudine dei medici oncologi nella scelta del trattamento da adottare può essere condizionata anche da questo particolare profilo di tossicità diverso rispetto a quello della classica polichemioterapia.

Per le pazienti con tumore endocrinosensibile, il trattamento di prima scelta –a meno di forme rapidamente evolutive– è costituito dall'ormonoterapia. Poiché gran parte delle pazienti sono pretrattate con Tamoxifen e/o inibitore dell'Aromatasi non steroideo in fase adiuvante, viene spesso adottato come prima linea per la malattia metastatica il farmaco Fulvestrant, un "down-regulator" dei Recettori Estrogenici. Questo farmaco si è rivelato egualmente attivo rispetto agli altri agenti ormonali in grandi studi clinici randomizzati (A Howell, J Clin Oncol 2002; CK Osborne, J Clin Oncol 2002; WJ Gradishar, Breast Cancer Res Treat 2006) ed è attualmente registrato per il trattamento delle pazienti con carcinoma mammario metastatico in post-menopausa. Tuttavia, il profilo delle pazienti per le quali attualmente il Fulvestrant viene impiegato è diverso rispetto a quello delle pazienti entrate negli studi clinici anche registrativi (queste ultime trattate in fase adiuvante con Tamoxifen, mentre le attuali sono prevalentemente pretrattate con Inibitori dell'Aromatasi). Sono quindi poco conosciuti i risultati ottenibili con il Fulvestrant in questo nuovo contesto, sia in termini di attività che in termini di tollerabilità.

## Programmazione 2009-2011

I nuovi farmaci vengono sempre più spesso autorizzati sulla base di studi che ne dimostrano al più un vantaggio in Progression Free Survival o Time to Progression (ovvero senza dimostrazione di un vantaggio in sopravvivenza globale) e che presentano limiti metodologici o di interpretazione (assenza del placebo, cross-over, identificazione di biomarcatori predittivi di risposta solo in analisi post-hoc, ecc.); pertanto studi osservazionali, condotti sulle casistiche degli expandend access programs o su casistiche della pratica clinica, servono anche a confermare i risultati degli studi registrativi.

### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

Obiettivo generale del progetto è la descrizione e l'analisi delle scelte operate dai medici e nei centri oncologici italiani a fronte delle differenti opzioni terapeutiche e delle diverse caratteristiche delle pazienti, al fine di individuare le determinanti del processo di decisione clinica.

Inoltre, la raccolta di dati concernenti l'outcome di pazienti trattate con le nuove associazioni terapeutiche (sia polichemioterapia, che chemioterapia più Bevacizumab, sia Fulvestrant), può permettere di analizzare se i risultati favorevoli ottenuti negli studi clinici randomizzati in pazienti non selezionate sono replicabili nella comune pratica clinica.

Infine, l'analisi per sottogruppi differenti (in termini di biomarcatori, caratteristiche delle pazienti, pretrattamenti) ha il fine di esplorare possibili fattori predittivi della risposta.

### *Impatto assistenziale certo o potenziale*

La maggiore conoscenza sulla diffusione e sui criteri di scelta tra trattamenti egualmente appropriati per il carcinoma mammario metastatico permette di meglio disegnare i percorsi diagnostico terapeutici assistenziali di struttura ed area.

La conferma dei dati di efficacia e maggiori conoscenze sul profilo di tossicità dei nuovi farmaci permette un impiego più appropriato dal punto di vista clinico di ogni opzione considerata.

### *Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi*

Il progetto si realizza

- con l'effettuazione di uno studio osservazionale su 1000 pazienti candidate al trattamento chemioterapico in circa 50 centri qualificati di oncologia medica (Ospedali, Università e IRCCS). Per ogni paziente saranno raccolti dati concernenti le caratteristiche personali (anagrafica, copatologie), della neoplasia (estensione ad organi e apparati e caratteristiche biologiche), dei pretrattamenti nonché i dati concernenti l'osservazione della scelta terapeutica adottata come chemioterapia di prima linea, nonché i parametri di risultato e tossicità ad essa correlati.

Verranno descritti i cambiamenti occorsi nei trattamenti farmacologici nell'intervallo di tempo tra il 2008 e il 2010 e ricercate le determinanti di scelta degli stessi.

- con l'effettuazione di un secondo studio osservazionale su circa 400 pazienti reclutate nei Centri del Gruppo Oncologico del Nord Ovest (GONO) registrate per il trattamento con Fulvestrant presso l'AIFA secondo le norme vigenti tra il 1.5.2006 e il 31.7.2008.

Nel primo anno è previsto – per la chemioterapia - il reclutamento secondo criteri predefiniti delle pazienti in due coorti: "2007" (pazienti che abbiano iniziato la chemioterapia dal 1.2007 al 12.2007) e "2008-2010" (pazienti che abbiano iniziato la chemioterapia dal 1.2009 al 10.2010).

Sempre nel primo anno – per l'ormonoterapia con Fulvestrant - è prevista la raccolta dei dati concernenti le pazienti trattate con un sistema web-based appositamente sviluppato per questo studio.

### *Track record*

Cazzaniga ME.-Mustacchi G.-Pronzato P.-De Matteis A.-Di Costanzo F.-Floriani I.-NORA Study Group.  
Adjuvant systemic treatment of early breast cancer: the NORA study.  
Ann. Oncol. 17(9):1386/1392, 2006

Pronzato P.-Rondini M.  
First line chemotherapy of metastatic breast cancer.  
Ann. Oncol. 17(Suppl 5):165/168, 2006

Cazzaniga ME.-Mustacchi G.-Pronzato P.-De Matteis A.-Di Costanzo F.-Floriani I.-NORA Study Group.  
Adjuvant treatment of early breast cancer: do the St Gallen recommendations influence clinical practice? Results from the NORA study.  
Ann. Oncol. 18(12):1976/1980, 2007

Mustacchi G, Cazzaniga ME, Pronzato P, De Matteis A, Di Costanzo F, Floriani I.-NORA Study Group.  
Breast cancer in elderly women: a different reality? Results from the NORA study.  
Ann. Oncol. 18(6):991/996, 2007

Cazzaniga ME, Pronzato P, Mustacchi G, De Matteis A, Di Costanzo F, Rulli E, Floriani I.  
The anthracyclines and the clinical practice: do all breast cancer patients benefit? Results from the NORA study.  
Ann. Oncol. 19(10):1811/1812, 2008

Pronzato P.  
New therapeutic options for chemotherapy-resistant metastatic breast cancer: the epothilones.  
Drugs 68(2):139/146, 2008

# Programmazione 2009-2011

## Utilizzo di nuovi farmaci in associazione alle terapie standard (ormonoterapia o chemioterapia) nel carcinoma mammario avanzato

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

*Programma:* c - Innovazioni terapeutiche: sviluppo dalle fasi precoci, incluse le correlazioni biologiche, agli studi di efficacia, inclusa la verifica di applicabilità nella pratica clinica

*Responsabile scientifico:* Claudia Bighin

*Altro personale della struttura partecipante al progetto:* Lucia Del Mastro, Annalisa Abate, Simona Pastorino

*Anno di inizio:* 2009

*Durata:* 36 mesi

*Parole chiave:* carcinoma mammario metastatico; farmaci a bersaglio molecolare; fase I; fase II; fase III

*Altre strutture IST partecipanti:* S.C. Genetica dei Tumori (G. Lunardi); S.C. Diagnostica per Immagini (C. Neumaier, G. Rescinito, F. Monetti, G. Baio)

*Altri Enti coinvolti:* Università di Genova: Dipartimento Cardio-Nefrologico (P. Spallarossa) e Medicina Nucleare (G. Sambuceti)

*Tipologia progetto:* clinico-epidemiologica sperimentale

*Area di interesse:* terapeutica/quality of life

*Soggetti cofinanziatori:* Novartis; Roche; Wyeth; Pfizer; Pierre Fabre; Gruppo Italiano Mammella (GIM)

### *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.

I criteri generali per selezionare le pazienti con carcinoma mammario candidate ad una terapia sistemica sono definiti come segue. La terapia ormonale è il trattamento di scelta per le pazienti con recettori ormonali positivi, un lungo intervallo libero da malattia (DFS), un'età maggiore di 35 anni, sedi di metastasi non in organi viscerali (linfonodi, osso e/o tessuti molli) ed una precedente risposta ad una terapia ormonale. Al contrario, le pazienti con malattia aggressiva localizzata in organi viscerali (fegato e/o polmoni), breve DFS, fallimento ad una prima linea ormonale o con recettori ormonali negativi sono trattate con chemioterapia. Quindi le terapie standard per il carcinoma mammario metastatico sono la ormonoterapia o la chemioterapia.

Da alcuni anni in aggiunta a queste opzioni terapeutiche sono si sono resi disponibili nuovi farmaci definiti a bersaglio molecolare perché hanno un target d'azione specifico diverso dalla chemioterapia. Molti sono i bersagli che sono stati valutati. Nel carcinoma mammario il target verso cui sono stati sviluppati farmaci attivi e ormai disponibili per tutte le pazienti è il recettore per l'HER-2. Infatti, allo stato attuale due sono i farmaci registrati e utilizzabili per le pazienti HER-2 positive: il trastuzumab e il lapatinib. Ma molti sono ancora i farmaci con bersaglio d'azione diverso in corso di valutazione o farmaci che si sono dimostrati essere utili nei casi di resistenza al trastuzumab e al lapatinib.

Questo progetto di ricerca prevede l'utilizzo all'interno di studi di fase I/II o fase III di nuovi farmaci a bersaglio molecolare. Inoltre, nello stesso progetto si valuteranno anche nuovi farmaci chemioterapici.

Le pazienti HER-2 positive che sono state già trattate con trastuzumab e hanno sviluppato resistenza possono essere candidate a tre diversi studi.

Uno studio di fase Ib/IIa multicentrico prevede l'utilizzo del farmaco LBH589 in associazione al trastuzumab nelle pazienti HER-2 positive resistenti al trastuzumab. Tale farmaco è un inibitore dell'istone deacetilasi e sembra possa essere in grado di superare la resistenza al trastuzumab. Questo studio prevede anche la valutazione della farmacocinetica dell'associazione (in collaborazione con il Dott. G. Lunardi).

Gli altri due studi sono studi multicentrici randomizzati dedicati entrambi a pazienti HER-2 positive non più responsive al trastuzumab.

In uno studio le pazienti sono randomizzate a ricevere o la terapia attualmente standard in questo setting di pazienti e cioè lapatinib in associazione a capecitabina oppure possono ricevere TRASTUZUMAB-MCC-DM1 che è un farmaco coniugato che unisce il trastuzumab ad un nuovo farmaco anti-microtubuli (DM-1).

Nell'altro studio le pazienti sono randomizzate a ricevere o lapatinib in associazione a capecitabina o il nuovo farmaco NERATINIB che è un inibitore di tirosina chinasi associata ad HER-2 che si lega in modo irreversibile al recettore stesso.

Le pazienti con carcinoma mammario metastatico con recettori ormonali positivi in post-menopausa e che sono candidate ad una ormonoterapia possono essere trattate all'interno di due studi.

Il primo è uno studio multicentrico randomizzato, di cui il nostro Istituto è centro coordinatore, in cui le pazienti resistenti agli inibitori di aromatasi di tipo non steroideo (letrozolo o anastrozolo) sono randomizzate a ricevere o una ormonoterapia con solo exemestane (inibitore di aromatasi di tipo steroideo) oppure un'associazione di exemestane ed EVEROLIMUS, un inibitore di m-TOR che sembra avere una particolare sinergia con gli inibitori di aromatasi (Baselga et al, JCO 2009).

Il secondo studio è uno studio di fase I/II multicentrico in cui le pazienti ricevono il letrozolo in associazione al nuovo farmaco PD-0332991 che è un inibitore orale di CDK 4/6. Anche questo studio prevede la valutazione farmacocinetica.

## Programmazione 2009-2011

Oltre a valutare l'utilizzo di nuovi farmaci biologici, questo progetto prevede anche la valutazione di nuovi agenti chemioterapici all'interno di due studi.

Nel primo studio le pazienti con carcinoma mammario metastatico pre-trattate con antracicline e taxani vengono randomizzate a ricevere o capecitabina in monoterapia o l'associazione di capecitabina e VINFLUNINA, un nuovo agente della classe degli alcaloidi della vinca.

L'altro studio (studio GIM-9) è uno studio di fase II dedicato alle pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato con recettori ormonali negativi che ricevono una chemioterapia neo-adiuvante contenente antracicline (FEC per 4 cicli) seguita da IXABEPILONE che è un nuovo taxano analogo dell'epotilone, il tutto somministrato ogni 14 giorni con il supporto del fattore di crescita dei globuli bianchi.

### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

Valutazione dell'utilizzo di nuovi farmaci a bersaglio molecolare o di nuovi agenti chemioterapici nel carcinoma mammario avanzato all'interno di studi clinici di fase I/II con l'obiettivo primario di valutare l'attività e la tollerabilità dei trattamenti o di studi clinici di fase III con l'obiettivo primario di valutare l'efficacia delle combinazioni con nuovi farmaci rispetto alla combinazione standard in termini di tempo libero da progressione e di sopravvivenza globale (la valutazione strumentale di tale obiettivi è condotta in collaborazione con la S.C. Diagnostica per immagini dell'Istituto e con la Medicina Nucleare dell'Università di Genova).

Gli obiettivi secondari di tutti gli studi sono la valutazione della tollerabilità ai trattamenti, ed in particolare la valutazione della eventuale cardiotossicità (condotta in collaborazione con il Dott. P. Spallarossa dell'Università di Genova) negli studi con inibitori dell'HER-2 (LBH589, Trastuzumab-MCC-DM1, Neratinib).

Due studi prevedono come obiettivo secondario la valutazione della qualità di vita delle pazienti (Trastuzumab-MCC-DM1, Vinflunina).

Due studi prevedono come obiettivo secondario la valutazione della farmacocinetica del farmaco (LBH589, PD-0332991).

### *Impatto assistenziale certo o potenziale*

Con questo progetto si fornisce la possibilità alle pazienti con carcinoma mammario metastatico che sono già state trattate con le terapie standard di ricevere dei nuovi farmaci non disponibili al di fuori degli studi clinici. Alcuni di questi nuovi farmaci hanno già dimostrato una buona attività in altri studi. Quindi, l'impatto assistenziale previsto è sicuramente vantaggioso per le nostre pazienti a cui viene offerto un più ampio spettro terapeutico.

### *Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi*

Nello studio con LBH589 è previsto l'arruolamento di 100-124 pazienti da 15-20 centri. 54 pazienti verranno arruolate nella fase I dello studio, le altre saranno arruolate nella fase II. Il nostro centro partecipa ad entrambi le fasi ed è previsto l'arruolamento di 4-8 pazienti tra il 2009 e il 2010. E' prevista un'analisi alla conclusione della fase I.

Nello studio con Trastuzumab-MCC-DM1 è previsto l'arruolamento di 580 pazienti. Nel nostro centro si prevede l'arruolamento di almeno 5 pazienti tra il 2009 e il 2010. Non è prevista un'analisi ad interim.

Nello studio con Neratinib è previsto l'arruolamento di circa 1000 pazienti. Nel nostro centro è previsto l'arruolamento di almeno 5 pazienti tra il 2009 e il 2010. E' prevista un'analisi ad interim dopo i primi 298 eventi in termini di tempo libero da progressione.

Nello studio con Everolimus è previsto l'arruolamento di 705 pazienti tra il 2009 e il 2013. Nel nostro centro è previsto l'arruolamento di 5 pazienti.

Per quanto riguarda lo studio con PD-0332991 il nostro centro parteciperà solo alla fase II dello studio che prevede l'arruolamento di 150 pazienti. L'inizio avverrà dopo che si è conclusa la fase I in cui verrà determinata la Dose Massima Tollerata del farmaco da utilizzare nella fase II dello studio.

Nello studio con Viflunina è previsto l'arruolamento di 764 pazienti tra il 2009 e il 2011. Nel nostro centro è previsto l'arruolamento di 2-4 pazienti tra il 2009 e il 2010. E' prevista un'analisi ad interim per valutare la tollerabilità del trattamento dopo i primi 100 pazienti.

Nello studio GIM-9 sono previste due fasi di arruolamento. Nella prima saranno arruolate 20 pazienti e se il trattamento si dimostrerà fattibile dal punto di vista della tollerabilità saranno arruolate fino ad un massimo di altre 40 pazienti. Nel nostro centro è previsto l'arruolamento di 5 pazienti tra il 2009 e il 2010.

### *Track record*

Suter TM.-Procter M.-van Veldhuisen DJ.-Muscholl M.-Bergh J.-Carlomagno C.-Perren T.-Passalacqua R.-Bighin C.-Klijn JG.-Ageev FT.-Hitre E.-Groetz J.-Iwata H.-Knap M.-Gnant M.-Muehlbauer S.-Spence A.-Gelber RD.-Piccart-Gebhart MJ. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. J. Clin. Oncol. 25(25):3859/3865, 2007

Ménard S.-Balsari A.-Tagliabue E.-Camerini T.-Casalini P.-Bufalino R.-Castiglioni F.-Carcangiu ML.-Gloghini A.-Scalone S.-Querzoli P.-Lunardi M.-Molino A.-Mandarà M.-Mottolese M.-Marandino F.-Venturini M.-Bighin C.-Cancello G.-Montagna E.-Perrone F.-De Matteis A.-Sapino A.-Donadio M.-Battelli N.-Santinelli A.-Pavesi L.-Lanza A.-Zito FA.-Labriola A.-Aiello RA.-Caruso M.-Zanconati F.-Mustacchi G.-Barbareschi M.-Frisinghelli M.-Russo R.-Carrillo G.-OMERO Group.

Biology, prognosis and response to therapy of breast carcinomas according to HER2 score.

Ann. Oncol. 19(10):1706/1712, 2008

# Programmazione 2009-2011

## Criteria di scelta del trattamento adiuvante per il carcinoma mammario e implementazione delle Linee Guida corrispondenti

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

*Programma:* d - Assistenza ai pazienti neoplastici: aspetti clinici e gestionali

*Responsabile scientifico:* Paolo Pronzato

*Altro personale della struttura partecipante al progetto:* Claudia Bighin, Lucia Del Mastro, Gabriella Bini, Annalisa Abate, Sara Giraudi

*Anno di inizio:* 2009

*Durata:* 36 mesi

*Parole chiave:* linee guida; carcinoma mammario; terapia adiuvante

*Altre strutture IST partecipanti:* S.S. Coordinamento Day Hospital (S. Vecchio)

*Altri Enti coinvolti:* Azienda Unità Sanitaria Locale, Ravenna (G. Cruciani); Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena (P.F. Conte)

*Tipologia progetto:* gestionale

*Area di interesse:* terapeutica/quality of life

*Soggetti cofinanziatori:* CIPOMO, Collegio Italiano dei Primari Oncologi

### *Background*

L'appropriatezza (professionale e organizzativa) rappresenta il filo conduttore della nostra organizzazione sanitaria (Piani Sanitari Nazionali 1998-2000 e 2003-2005, DL 229/99 e normative sui Livelli Essenziali di Assistenza), tanto da non far ritenere come essenziali le prestazioni che non sono appropriate (PSN 2003-2005). Per essere definito appropriato un intervento deve essere di efficacia provata e con effetti sfavorevoli accettabili rispetto ai benefici. Una criticità di tale impostazione è costituita dalla disponibilità di prove di efficacia solo per una parte delle situazioni cliniche comuni e la conseguente sussistenza di un'ampia area grigia. Le Linee Guida, per come sono state sviluppate nei sistemi sanitari moderni, inevitabilmente si occupano non solo di problematiche che hanno trovato una soluzione nei risultati di studi clinici (con evidenze definibili), ma anche dell'area grigia non coperta da risultati clinici e quindi affidata a raccomandazioni basate sull'opinione degli esperti; in altre parole esse finiscono per andare oltre la "systematic review" per raccomandare ciò che dovrebbe o non dovrebbe essere fatto in tutte le circostanze specifiche (Steinbrook R, New Engl J Med 2007). La riflessione critica sulle Linee Guida nel corso degli ultimi anni ha riguardato dapprima gli ostacoli alla loro implementazione, costituiti spesso dalla generale resistenza al cambiamento e dal timore della perdita dell'autonomia professionale (Armstrong PW, Heart 2003) e da ultimo le problematiche della loro qualità - molteplicità, variabilità, conflitti di interesse degli esperti (Steinbrook R, New Engl J Med 2007).

Il trattamento adiuvante del carcinoma mammario rappresenta un settore clinico di grande interesse per la molteplicità delle opzioni adottabili a fronte di situazioni cliniche sovrapponibili, in relazione anche alle preferenze delle pazienti e alle attitudini dei medici oncologi. Nonostante alcune istituzioni di alto profilo, che producono Linee Guida e Raccomandazioni, abbiano un notevole impatto sulle scelte della comunità medica (Cazzaniga ME, Ann Oncol 2007), alcuni studi dimostrano grandissima variabilità nelle scelte (Piccart M, The Breast 2007).

Poiché si tratta di un trattamento precauzionale in pazienti potenzialmente guarite, l'impatto sulla Qualità di Vita e sulle possibili conseguenze a lungo termine è particolarmente importante. Come risultato della elevata incidenza e dell'elevato tasso di guarigioni si verifica una prevalenza di rilevante entità con oltre 500.000 casi di donne attualmente in vita con una diagnosi precedente di cancro alla mammella e ci si attende un ulteriore incremento dei casi prevalenti, come conseguenza della maggiore aspettativa di vita in generale e delle maggiori possibilità di cura.

In tale contesto, appare utile esplorare le problematiche cliniche e sociali delle pazienti lungo-sopravvivenenti.

Le opportunità di conoscere maggiormente questi problemi sono legate ad una serie importante di fattori: impatto dei trattamenti chirurgici, ancorché conservativi; effetti a lungo termine dei trattamenti farmacologici postoperatori adiuvanti; differenti opzioni di monitoraggio della progressione di malattia; limitazioni per la vita affettiva, sessuale, sociale, derivanti dai trattamenti o dalle problematiche psicologiche.

### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

Individuare i fattori che determinano le scelte terapeutiche per il carcinoma mammario in fase adiuvante, considerando le molteplici variabili coinvolte: stima del rischio individuale, differenti opzioni terapeutiche di provata efficacia, preferenze della paziente, presenza di biomarcatori predittivi della risposta a determinati trattamenti, caratteristiche del medico e della struttura in cui opera.

Tra gli obiettivi secondari sono considerati la valutazione della compliance ai trattamenti adottati e il confronto tra le scelte effettivamente adottate e quelle proposte dalle principali Linee Guida e Raccomandazioni internazionali (St Gallen, NCCN).

### *Impatto assistenziale certo o potenziale*

La raccolta di dati concernenti le scelte operate nella pratica clinica quotidiana rappresenterà un elemento aggiuntivo per la redazione delle Linee Guida da parte delle Società Scientifiche (AIOM e CIPOMO) per le aree grigie non coperte dall'evidenza e quindi lasciate alla raccomandazione degli esperti.

## Programmazione 2009-2011

Inoltre, gli stessi risultati permetteranno stime sui costi in relazione anche all'impatto sul budget dell'introduzione dei nuovi criteri di trattamento del carcinoma mammario in fase adiuvante.

### *Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi*

- Un questionario viene inviato a oltre 3500 oncologi italiani inclusi in un data base (Medikey-Elsevier) in collaborazione con il CIPOMO (Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri). Il questionario include 9 casi clinici riguardanti problematiche comuni per il trattamento del carcinoma mammario in fase adiuvante.
- Uno studio osservazionale retrospettivo viene condotto in 1300 pazienti di 50 Centri oncologici italiani; per ogni caso vengono raccolti dati su caratteristiche demografiche, caratteristiche del tumore, trattamento adiuvante effettuato e relativa compliance.
- Nella prima fase, verranno individuati i bisogni ed i problemi delle donne lungo-sopravvivenenti con carcinoma mammario, sulla base di un questionario somministrato in una serie di centri ospedalieri ed universitari italiani.

Nel primo anno è attesa la elaborazione dei risultati delle risposte al questionario e il reclutamento delle pazienti dello studio osservazionale.

### *Track record*

Cazzaniga ME.-Mustacchi G.-Pronzato P.-De Matteis A.-Di Costanzo F.-Floriani I.-NORA Study Group.  
Adjuvant systemic treatment of early breast cancer: the NORA study.  
Ann. Oncol. 17(9):1386/1392, 2006

Pronzato P.-Rondini M.  
First line chemotherapy of metastatic breast cancer.  
Ann. Oncol. 17(Suppl 5):165/168, 2006

Cazzaniga ME.-Mustacchi G.-Pronzato P.-De Matteis A.-Di Costanzo F.-Floriani I.-NORA Study Group.  
Adjuvant treatment of early breast cancer: do the St Gallen recommendations influence clinical practice? Results from the NORA study.  
Ann. Oncol. 18(12):1976/1980, 2007

Mustacchi G.-Cazzaniga ME.-Pronzato P.-De Matteis A.-Di Costanzo F.-Floriani I.-NORA Study Group.  
Breast cancer in elderly women: a different reality? Results from the NORA study.  
Ann. Oncol. 18(6):991/996, 2007

Cazzaniga ME.-Pronzato P.-Mustacchi G.-De Matteis A.-Di Costanzo F.-Rulli E.-Floriani I.  
The anthracyclines and the clinical practice: do all breast cancer patients benefit? Results from the NORA study.  
Ann. Oncol. 19(10):1811/1812, 2008

Pronzato P.  
New therapeutic options for chemotherapy-resistant metastatic breast cancer: the epothilones.  
Drugs 68(2):139/146, 2008

### **Gravidanza e preservazione della fertilità in donne affette da carcinoma mammario: percorsi diagnostico-terapeutici su base regionale e ricerca applicata**

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

*Programma:* d - Assistenza ai pazienti neoplastici: aspetti clinici e gestionali

*Responsabile scientifico:* Lucia Del Mastro

*Altro personale della struttura partecipante al progetto:* Claudia Bighin, Paola Taveggia, Alessia Levaggi, Sara Giraudi, Annalisa Abate, Simona Pastorino

*Anno di inizio:* 2009

*Durata:* 36 mesi

*Parole chiave:* carcinoma mammario; fertilità; gravidanza

*Altre strutture IST partecipanti:* S.S. Senologia Chirurgica Avanzata (G. Canavese, C. Vecchio, A. Catturich); S.C. Diagnostica per Immagini (C. Neumaier, G. Rescinito, F. Monetti); S.S. Diagnostica Senologica (T. Massa)

*Altri Enti coinvolti:* Dipartimento Ostetrico Neonatale, Istituto G. Gaslini, Genova (P. Venturini); Centro di Fisiopatologia della Riproduzione Umana, A.O.U. San Martino, Genova (P. Anserini)

*Tipologia progetto:* gestionale

*Area di interesse:* terapeutica/quality of life

# Programmazione 2009-2011

*Soggetti cofinanziatori:* Fondazione Rotary - Genova

## *Background*

La gestione delle donne con diagnosi di carcinoma mammario, presenta due problematiche che per essere affrontate adeguatamente necessitano di un approccio multidisciplinare e di un percorso diagnostico terapeutico predefinito. Queste 2 situazioni sono rappresentate dalla problematica della diagnosi di carcinoma mammario in corso di gravidanza e dall'esigenza di preservazione della funzione ovarica in donne giovani candidate a chemioterapia.

1. Diagnosi di carcinoma mammario durante gravidanza.

Si tratta di una situazione clinica che necessita di una gestione multidisciplinare con competenze altamente specializzate. Tale condizione è poco frequente, verificandosi in 1 caso ogni 3000 gravidanze, ma è destinata a diventare più frequente, in considerazione dell'aumentata incidenza di carcinoma mammario in funzione dell'età e dello spostamento in avanti dell'età in cui le donne vanno incontro a gravidanza. Per tale condizione clinica è necessario un percorso diagnostico-terapeutico diverso rispetto agli altri casi di carcinoma mammario. Sia le procedure diagnostiche che i trattamenti possono avere effetti sul feto che necessitano di specifico monitoraggio.

2. Preservazione della funzione ovarica in donne candidate a chemioterapia.

Ogni anno in Liguria si registrano circa 1.230 nuovi casi di carcinoma mammario. Il 4% di questi casi, pari quindi ad un totale di 600, si verifica in donne al di sotto dei 40 anni. In questo gruppo di donne, la giovane età determina quasi sempre l'indicazione ad effettuare una chemioterapia adiuvante dopo la chirurgia. Uno degli effetti collaterali della chemioterapia maggiormente temuti dalla giovani donne è la perdita della fertilità. Tale effetto assume un'importanza sempre maggiore in considerazione dello spostamento in avanti dell'età alla prima gravidanza. Si pone quindi la necessità di avere a disposizione le strutture e le capacità professionali multidisciplinari necessarie per mettere in atto le possibili strategie di preservazione della fertilità.

Le 2 condizioni cliniche sopra riportate costituiscono importante area di ricerca per: stabilire effetto della gravidanza sulla prognosi delle pazienti e gli effetti a lungo termine dell'esposizione durante la vita intrauterina a farmaci antiblastici; per mettere a punto nuove tecniche di criopreservazione degli ovociti, valutare l'effetto gonadotossico dei diversi farmaci antiblastici, stabilire la reale incidenza di gravidanze dopo diagnosi di carcinoma mammario.

## *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

1. Per garantire la gestione clinica ottimale delle donne alle quali viene effettuata diagnosi di carcinoma mammario durante gravidanza e delle donne candidate a chemioterapia adiuvante e desiderose di preservare la fertilità, il progetto ha l'obiettivo di costituire un'unità funzionale multidisciplinare, interaziendale, che faccia da riferimento regionale, assicurando l'attuazione degli adeguati percorsi diagnostico-terapeutici per le 2 situazioni cliniche.

a. Attraverso il percorso diagnostico-terapeutico prestabilito, le donne con diagnosi di carcinoma durante gravidanza avranno accesso immediato alle tecniche diagnostiche ed alle terapie chirurgiche e mediche adeguate; accesso alle procedure di monitoraggio e gestione della gravidanza.

b. Attraverso il percorso diagnostico-terapeutico prestabilito, le donne candidate a ricevere chemioterapia e desiderose di preservare la fertilità potranno accedere in tempi rapidi ai programmi di crioconservazione ovocitaria e ad altre strategie di tipo medico preposte ad aumentare la probabilità di preservazione della fertilità

2. Attuazione di protocolli di ricerca per il miglioramento delle conoscenze delle 2 situazioni cliniche oggetto di questo progetto. In particolare per la problematica del carcinoma mammario durante gravidanza il progetto ha l'obiettivo di: registrare tutti i casi afferenti, raccogliere tutte le informazioni clinicamente importanti per stabilire prognosi delle pazienti, effetti dei trattamenti sul feto, effetti a lungo termine dell'esposizione durante la vita intrauterina a farmaci antiblastici. Per la problematica della preservazione della fertilità il progetto ha l'obiettivo di: stabilire protocollo di criopreservazione degli ovociti, valutare l'effetto gonadotossico dei diversi farmaci antiblastici, stabilire la reale incidenza di gravidanze dopo diagnosi di carcinoma mammario, valutare l'impatto della gravidanza sulla prognosi

## *Impatto assistenziale certo o potenziale*

L'unità funzionale interaziendale per la gestione delle donne con carcinoma mammario insorto in gravidanza e la preservazione della fertilità in donne candidate a chemioterapia costituirà un riferimento regionale, assicurando la pronta disponibilità per la gestione di tutte le problematiche connesse alle 2 situazioni cliniche. Poiché le competenze specifiche e multidisciplinari richieste per tali situazioni non sono disponibili nelle singole strutture sanitarie, l'unità funzionale si propone di soddisfare un fabbisogno emergente in oncologia caratterizzato dalla necessità di rispettare delle tempistiche molto strette. La gestione di tutti i casi da parte di un'unica unità funzionale garantisce l'adeguatezza e la qualità degli interventi sanitari effettuati e consente l'effettuazione di attività di ricerca non perseguibile in strutture che gestiscono casi sporadici. Il modello operativo sarà esportabile in altre realtà regionali.

## *Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi*

Definizione di un modello operativo di unità funzionale interaziendale basato sull'applicazione di specifici percorsi diagnostico-terapeutici. Ciascuna delle 3 unità operative coinvolte, per la parte di propria competenza, individuerà le figure professionali e le attività necessarie per l'adeguato percorso. Il coordinatore dell'unità funzionale sarà responsabile dell'interazione tra i vari soggetti coinvolti.

a. Carcinoma mammario insorto in gravidanza. L'U.O. di Oncologia Medica A dell'IST, sarà responsabile del percorso diagnostico-terapeutico per la gestione della donna. Il percorso sarà differenziato in relazione allo stadio di malattia ed all'età gestazionale. Nell'ambito delle varie discipline (diagnostica per immagini, anatomia patologica, chirurgia, oncologia medica, radioterapia) saranno individuate le figure professionali responsabili della stesura del protocollo per la parte di propria competenza. Si prevede uno studio caso-controllo per valutare la prognosi delle donne con carcinoma mammario insorto in gravidanza. Il Dipartimento Ostetrico Neonatale (IRCCS Giannina Gaslini) sarà responsabile della stesura del protocollo per la gestione del feto. L'attività di ricerca comprenderà la valutazione degli effetti dei trattamenti in termini di parametri di accrescimento del feto e la determinazione su liquido amniotico di parametri di farmacocinetica e farmacodinamica. Si prevede un protocollo di follow up dei nati dopo esposizione in utero a farmaci antiblastici per definire gli effetti a breve e lungo termine.

## Programmazione 2009-2011

b. Preservazione della fertilità. L'U.O. di Oncologia Medica A (IST) sarà responsabile del percorso terapeutico delle donne. Le opzioni terapeutiche saranno diverse in relazione allo stadio di malattia ed all'effetto gonadotossico dei trattamenti. Si prevede uno studio caso-controllo per valutare l'impatto prognostico della gravidanza. Il Centro di Fisiopatologia della Riproduzione umana dell'U.O. di Clinica Ostetrica e Ginecologia (Ospedale S. Martino) sarà responsabile della stesura del protocollo per la preservazione della fertilità che prevede il prelievo di ovociti maturi in cicli stimolati con modalità specificamente preposte per le pazienti con patologie estrogeno-sensibili e la crioconservazione con il protocollo di congelamento lento. Il Dipartimento Ostetrico Neonatale (IRCCS Giannina Gaslini) sarà responsabile della stesura del protocollo per la gestione dei nati dopo diagnosi di carcinoma mammario.

Attività 2009: A) Individuazione delle figure professionali e definizione delle attività che saranno svolte in ciascuna delle 3 unità operative. B) Stesura del percorso diagnostico-terapeutico sia per le donne in gravidanza che per le donne candidate a preservare la funzione ovarica prima di iniziare il trattamento chemioterapico.

### *Track record*

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

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

Ann. Oncol. 17(Suppl 7):22/26, 2006

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

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

Cancer Treat. Rev. 32(6):417/422, 2006

Del Mastro L.-Venturini M.

Fertility preservation strategies for breast cancer patients.

J. Clin. Oncol. 24(25):4220/4221, 2006

Hugues JN.-Cédrin-Durnerin I.-Howles CM; FSH OI Study Group.-Amram M.-Angelini A.-Balen A.-Barbureau D.-Birkhauser M.-Boujenah A.-De Leo V.-De Placido G.-Dessole S.-Favrin S.-Ferrazi E.-Gay C.-Germond M.-Hedon B.-Hocke C.-Jolly C.-Lamarca-Roth E.-Lanzone A.-Marchand F.-Marcolin G.-Mascaretti G.-Moreau L.-Massobrio M.-Nappi C.-Pardi G.-Pennehouat G.-Porcu E.-Seibert M.-Selvaggi L.-Thiers D.-Venturini P.

The use of a decremental dose regimen in patients treated with a chronic low-dose step-up protocol for WHO Group II anovulation: a prospective randomized multicentre study.

Hum. Reprod. 21(11):2817/2822, 2006

Prefumo F.-Canini S.-Casagrande V.-Pastorino D.-Venturini PL.-De Biasio P.

Correlation between first-trimester uterine artery Doppler indices and maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A.

Fertil. Steril. 86(4):977/980, 2006

Prefumo F.-Canini S.-Crovo A.-Pastorino D.-Venturini PL.-De Biasio P.

Correlation between first trimester fetal bone length and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A).

Hum. Reprod. 21(11):3019/3021, 2006

Venturini M.-Del Mastro L.

Safety of adjuvant aromatase inhibitor therapy.

Cancer Treat. Rev. 32(7):548/556, 2006

Alviggi C.-Revelli A.-Anserini P.-Ranieri A.-Fedele L.-Strina I.-Massobrio M.-Ragni N.-De Placido G.

A prospective, randomised, controlled clinical study on the assessment of tolerability and of clinical efficacy of Merional (hMG-IBSA) administered subcutaneously versus Merional administered intramuscularly in women undergoing multifollicular ovarian stimulation in an ART programme (IVF).

Reprod. Biol. Endocrinol. 5:45, 2007

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

Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy.

J. Natl. Cancer Inst. 99(13):1050/1051, 2007

Coates AS.-Keshaviah A.-Thürlimann B.-Mouridsen H.-Mauriac L.-Forbes JF.-Paridaens R.-Castiglione-Gertsch M.-Gelber RD.-Colleoni M.-Láng I.-Del Mastro L.-Smith I.-Chirgwin J.-Nogaret JM.-Pienkowski T.-Wardley A.-Jakobsen EH.-Price KN.-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(5):486/492, 2007

Coombes RC.-Kilburn LS.-Snowdon CF.-Paridaens R.-Coleman RE.-Jones SE.-Jassem J.-Van de Velde CJ.-Delozier T.-Alvarez I.-Del Mastro L.-Ortmann O.-Diedrich K.-Coates AS.-Bajetta E.-Holmberg SB.-Dodwell D.-Mickiewicz E.-Andersen J.-Lønning PE.-Cocconi G.-Forbes J.-Castiglione M.-Stuart N.-Stewart A.-Fallowfield LJ.-Bertelli G.-Hall E.-Bogle RG.-Carpentieri M.-Colajori E.-Subar M.-Ireland E.-Bliss JM.-Intergroup Exemestane Study

Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial.

## Programmazione 2009-2011

Lancet 369(9561):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(8):681/687, 2007

Ferrero S.-Abbamonte LH.-Remorgida V.-Anserini P.-Ragni N.  
Images of children born following infertility treatment.  
Arch. Gynecol. Obstet. 275(2):113/116, 2007

Gridelli C.-Aapro MS.-Barni S.-Beretta GD.-Colucci G.-Daniele B.-Del Mastro L.-Di Maio M.-De Petris L.-Perrone F.-Thatcher N.-De Marinis F.  
Role of colony stimulating factors (CSFs) in solid tumours: results of an expert panel.  
Crit. Rev. Oncol. Hematol. 63(1):53/64, 2007

Crivellari D.-Sun Z.-Coates AS.-Price KN.-Thürlimann B.-Mouridsen H.-Mauriac L.-Forbes JF.-Paridaens RJ.-Castiglione-Gertsch M.-Gelber RD.-Colleoni M.-Láng I.-Del Mastro L.-Gladieff L.-Rabaglio M.-Smith IE.-Chirgwin JH.-Goldhirsch A.  
Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial.  
J. Clin. Oncol. 26(12):1972/1979, 2008

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(7):1213/1215, 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; GONO-MIG Group.  
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(2):299/307, 2008

Piccioli P.-Serra M.-Pedemonte S.-Balbi G.-Loiaco F.-Lastraioli S.-Gargiulo L.-Morabito A.-Zuccaro D.-Del Mastro L.-Pistillo MP.-Venturini M.-De Angioletti M.-Notaro R.  
Hexaprimer amplification refractory mutation system PCR for simultaneous single-tube genotyping of 2 close polymorphisms.  
Clin. Chem. 54(1):227/229, 2008

Viale G.-Giobbie-Hurder A.-Regan MM.-Coates AS.-Mastropasqua MG.-Dell'Orto P.-Maiorano E.-MacGrogan G.-Braye SG.-Ohlschlegel C.-Neven P.-Orosz Z.-Olszewski WP.-Knox F.-Thürlimann B.-Price KN.-Castiglione-Gertsch M.-Gelber RD.-Gusterson BA.-Goldhirsch A.-Breast International Group Trial 1-98.  
Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole.  
J. Clin. Oncol. 26(34):5569/5575, 2008

Ferrero S.-Gillott DJ.-Remorgida V.-Anserini P.-Ragni N.-Grudzinskas JG.  
GnRH analogue remarkably down-regulates inflammatory proteins in peritoneal fluid proteome of women with endometriosis.  
J. Reprod. Med. 54(4):223/231, 2009

Ferrero S.-Gillott DJ.-Remorgida V.-Anserini P.-Ragni N.-Grudzinskas JG.  
Proteomic analysis of peritoneal fluid in fertile and infertile women with endometriosis.  
J. Reprod. Med. 54(1):32/40, 2009

Montemurro F.-Aglietta M.-Del Mastro L.  
Aromatase inhibitors as adjuvant therapy for breast cancer.  
J. Clin. Oncol. 27(15):2566/2567, 2009

Morabito A.-Dozin B.-Salvi S.-Pasciucco G.-Balbi G.-Laurent S.-Pastorino S.-Carli F.-Truini M.-Bruzzi P.-Del Mastro L.-Pistillo MP.  
Analysis and clinical relevance of human leukocyte antigen class I, heavy chain, and beta2-microglobulin downregulation in breast cancer.  
Hum. Immunol. 70(7):492/495, 2009